



ZABURZENIA METABOLIZMU  
KOSTNEGO U PACJENTÓW  
Z DŁUGOTRWAŁYMI NIESWOISTYMI  
ZAPALENIAMI JELIT

lek. med. Piotr Wiśniewski

rozprawa na stopień doktora nauk medycznych  
przygotowana pod kierownictwem

*Prof. dr hab. med. Krzysztofa Sworzaka*

w Katedrze i Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych

Gdański Uniwersytet Medyczny

Październik 2016

## PODZIĘKOWANIA

*Chciałbym wyrazić swoją najgłębszą wdzięczność wszystkim, którzy przyczynili się do powstania tej pracy. Jej ukończenie było dla mnie nie tylko dużym wyzwaniem, ale też sposobnością, aby doświadczyć życzliwego wsparcia ze strony bardzo wielu osób.*

*Przede wszystkim chciałbym serdecznie podziękować mojemu promotorowi, Prof. Krzysztofowi Sworczakowi, zarówno za cenne wskazówki merytoryczne, jak i za wyrozumiałość i życzliwość, które mi okazał przez te wszystkie lata.*

*Dziękuję także dr Annie Lewczuk - za naszą pierwszą rozmowę oraz za wszystkie, które miały miejsce później.*

*Wdzięczny jestem Łukaszowi Obołońcykowi za cenne uwagi do tekstu oraz także wszystkim pozostałym kolegom i koleżankom z Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, którzy nieustannie wspierali mnie i podnosili na duchu.*

*Chciałbym ogromnie podziękować kolegom z Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii - dr Markowi Guzkowi, dr Joannie Wypych i dr hab. Krystianowi Adrychowi za ich udział w badaniu i życzliwą współpracę.*

*Dziękuję mojej żonie Kamili i córce Karolinie - bez ich nieustającej wiary we mnie i miłości nie dokonałbym niczego.*

*Pracę tę dedykuję moim rodzicom.*

# Spis treści

Wykaz skrótów	6
Spis rycin	7
Spis tabel	8
<b>1 Wstęp</b>	<b>9</b>
1.1 Wprowadzenie	9
1.2 Zarys prawidłowego metabolizmu kości	10
1.3 Patogeneza zaburzeń metabolizmu kostnego w chorobach zapalnych jelit	11
1.3.1 Przewlekły stan zapalny i działanie cytokin	11
1.3.2 Niedobory pokarmowe	14
1.3.3 Wpływ glikokortykosteroidów	15
1.3.4 Pozostałe czynniki	16
1.4 Kliniczna ocena zaburzeń metabolizmu kostnego	17
1.4.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe	17
1.4.2 Badania laboratoryjne	19
1.4.3 Ocena gęstości minerału kości	20
1.4.4 Ocena ryzyka złamań metodą FRAX	21
1.4.5 Ocena radiologiczna złamań	23
1.4.6 Histomorfometria kości	23
1.5 Przegląd piśmiennictwa	23
1.5.1 Wprowadzenie	23
1.5.2 Gęstość mineralna kości u pacjentów z ChZJ	23
1.5.3 Występowanie złamań niskoenergetycznych u pacjentów z ChZJ	24
1.5.4 Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z ChZJ	26
1.5.5 Ryzyko wg FRAX	27
<b>2 Cel pracy</b>	<b>29</b>
<b>3 Materiał i metody</b>	<b>30</b>
3.1 Informacje ogólne	30
3.2 Materiał	30
3.2.1 Selekcja osób badanych	30
3.2.2 Charakterystyka osób zakwalifikowanych do badania	30

---

3.3	Metody . . . . .	32
3.3.1	Wywiad i badanie fizykalne . . . . .	32
3.3.2	Ocena zaawansowania i aktywności ChZJ . . . . .	32
3.3.3	Ocena gęstości mineralnej kości . . . . .	34
3.3.4	Badania laboratoryjne . . . . .	35
3.3.5	Ocena ryzyka złamań przy użyciu metody FRAX . . . . .	36
3.3.6	Analiza statystyczna . . . . .	36
<b>4</b>	<b>Wyniki</b>	<b>38</b>
4.1	Ocena przebiegu klinicznego i aktywności ChZJ . . . . .	38
4.2	Wyniki pomiarów gęstości mineralnej kości . . . . .	39
4.3	Wyniki badań laboratoryjnych . . . . .	41
4.4	Charakterystyka porównawcza osób z ChZJ oraz znacznie obniżoną BMD . . . . .	43
4.5	Ryzyko złamań niskoenergetycznych . . . . .	44
<b>5</b>	<b>Dyskusja</b>	<b>46</b>
5.1	Omówienie uzyskanych wyników . . . . .	46
5.2	Omówienie metodologii badania . . . . .	50
<b>6</b>	<b>Wnioski</b>	<b>53</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>63</b>
	<b>Streszczenie</b>	<b>64</b>
	<b>Abstract in English</b>	<b>66</b>

# Wykaz skrótów

95% CI 95% przedział ufności, ang. *confidence interval*

BMC masa minerału kości (ang. *bone mineral content*)

BMD gęstość minerału kości (ang. *bone mineral density*)

BMU podstawowe jednostki wielokomórkowe (ang. *basic multicellular units*)

CDAI skala oceniająca aktywność choroby Leśniowskiego-Crohna, ang. *Crohn's Disease Activity Index*

ChLC choroba Leśniowskiego-Crohna

ChZJ choroby zapalne jelit

CV współczynnik zmienności (ang. *coefficient of variation*)

DXA absorpcjometria podwójnej wiązki promieniowania RTG o różnej energii (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*)

FGF23 czynnik wzrostu fibroblastów 23

GH hormon wzrostu

GKS glikokortykosteroidy

GM-CSF czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

IGF-1 insulinopodobny czynnik wzrostu

IRR względna częstość epizodów (ang. *incidence rate ratio*)

M-CSF czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów

MRI obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging, MRI*)

MTWSI zmodyfikowana skala Truelove'a i Wittsa, ang. *Modified Truelove-Witts Severity Index*

NWD niedobór witaminy D

OMIM baza danych *Online Mendelian Inheritance in Man*<sup>TM</sup>

OPG osteoprotegeryna

POChP przewlekła obturacyjna choroba płuc

PTH parathormon

PTH-rP peptyd podobny do PTH (ang. PTH-related peptide )

QCT ilościowa tomografia komputerowa (ang. *quantitative computed tomography*)

QUS ilościowa ultrasonografia (ang. *quantitative ultrasound*)

RANK aktywator receptora jądrowego czynnika  $\kappa$ B

RANKL ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika  $\kappa$ B

TGF- $\alpha/\beta$  transformujący czynnik wzrostu  $\alpha/\beta$

UCK Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

WHO Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *The World Health Organization*)

WNP wtórna nadczynność przytarczyc

WZJG wrzodziejące zapalenie jelita grubego

ZMK zaburzenia metabolizmu kostnego

# Spis rycin

1	Patogeneza metabolicznej choroby kości u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit . . . . .	12
2	Kalkulator FRAX dostępny w sieci Internet . . . . .	22
3	Wartości BMD w kręgach lędźwiowych oraz szyjce kości udowej .	40
4	Wartości T- oraz Z-score w kręgach lędźwiowych oraz szyjce kości udowej . . . . .	41
5	Stężenia osteokalcyny i 25-OH-cholekalcyferolu w badanych grupach	42
6	Dziesięcioletnie ryzyko bezwzględne głównych złamań osteoporotycznych wg grup . . . . .	44

# Spis tabel

1	Wpływ wybranych cytokin i hormonów na ekspresję elementów szlaku OPG/RANKL/RANK . . . . .	13
2	Czynniki prowadzące do niedoborów pokarmowych u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. . . . .	14
3	Badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce przyczyn zaburzeń metabolizmu kostnego . . . . .	20
4	Częstość występowania obniżonej BMD u pacjentów z ChZJ w piśmiennictwie po 2000 r. . . . .	25
5	Występowanie złamań niskoenergetycznych u pacjentów z ChZJ w piśmiennictwie . . . . .	26
6	Kryteria włączenia i wykluczające z badania . . . . .	31
7	Charakterystyka demograficzna grupy badanej oraz grupy kontrolnej	31
8	Zmodyfikowana skala Truelove'a i Wittsa . . . . .	33
9	Klasyfikacja montrealaska dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	33
10	Skala Mayo nasilenia zmian endoskopowych w przebiegu WZJG .	34
11	Skala CDAI do oceny nasilenia objawów ChLC . . . . .	34
12	Klasyfikacja montrealaska dla choroby Leśniowskiego-Crohna . . .	35
13	Charakterystyka kliniczna pacjentów z WZJG (n=41) . . . . .	38
14	Charakterystyka kliniczna pacjentów z ChLC (n=19) . . . . .	39
15	Wyniki pomiarów BMD w kręgach lędźwiowych oraz szyjce kości udowej . . . . .	40
16	Wartości T-score oraz Z-score wg lokalizacji i grup . . . . .	40
17	Wyniki pomiarów laboratoryjnych . . . . .	42
18	Częstość występowania nieprawidłowych wyników pomiarów laboratoryjnych wg grup . . . . .	43
19	Charakterystyka porównawcza osób z ChZJ oraz obniżoną BMD	44
20	Dziesięcioletnie ryzyko bezwzględne głównych złamań osteoporotycznych wg grup . . . . .	45
21	Częstość występowania poszczególnych kategorii ryzyka złamań wg FRAX w badanych grupach . . . . .	45



# Rozdział 1

## Wstęp

### 1.1 Wprowadzenie

Każdy rodzaj tkanki w organizmie żywym ma swoje unikalne właściwości i funkcje. Tkanekę kostną charakteryzuje szczególna trwałość, wytrzymałość mechaniczna, zdolność do adaptacji oraz regeneracji. Szkielet determinuje wygląd oraz strukturę wewnętrzną organizmu, umożliwia poruszanie się, oddychanie (wentylację płuc), ochrania narządy wewnętrzne, zapewnia optymalne środowisko dla procesów hemopoezy [18].

Kość uczestniczy także w procesach metabolicznych, w szczególności gospodarce wapniowo-fosforanowej oraz kwasowo-zasadowej. Dotychczas tkance kostnej przypisywano rolę magazynu składników mineralnych, a także efektora dla hormonów regulujących wzrost organizmu (GH/IGF-1, hormony gonadalne) i gospodarce wapniowo-fosforanową (PTH, kalcytonina). Odkrycia ostatnich lat pokazały jednak, że kość wydziela do krążenia co najmniej dwie substancje spełniające klasyczną definicję hormonu, tj. FGF23 oraz osteokalcynę. Kość należy zatem postrzegać również w kategoriach tkanki endokrynej [24].

**Zaburzenia metabolizmu kostnego** Wyróżnia się różne rodzaje patologii kości - wady rozwojowe, urazy, zakażenia, nowotwory pierwotne i wtórne, zaburzenia ukrwienia oraz zaburzenia metabolizmu. Termin zaburzenia metabolizmu kostnego (ZMK) odnosi się do uogólnionych zmian w strukturze tkanki kostnej wynikających z nieprawidłowego przebiegu procesów metabolicznych. Dochodzi wówczas do zmniejszenia masy tkanki kostnej, nieprawidłowej mineralizacji tkanki kostnej lub współistnienia obu tych stanów [25].

Najczęstszą formą ZMK jest osteoporoza. Wynika ona ze zmniejszania się masy tkanki kostnej wskutek przewagi procesów kościogubienia nad kościotworzeniem, czemu towarzyszy pogorszenie mikroarchitektury tkanki kostnej. W konsekwencji kość staje się mniej wytrzymała i może ulec złamaniu podczas relatywnie niewielkiego obciążenia [48].

Inną formą ZMK jest osteomalacja, spowodowana zahamowaniem mineralizacji tworzonej przez osteoblasty organicznej macierzy tkanki kostnej, czyli osteoidu. Do zahamowania mineralizacji osteoidu dochodzi najczęściej z powodu braku aktywności witaminy D (niedobór / zaburzenia jej aktywacji / oporność tkanek na

jej działanie) lub hypofosfatemii.

Złamania kości pojawiające się przy niewielkim urazie lub spontanicznie są zasadniczym objawem ZMK i wynikają z pogorszenia właściwości mechanicznych tkanki kostnej. Najczęściej dochodzi do złamań kompresyjnych kręgow, bliższej nasady kości udowej, dalszej nasady kości promieniowej, bliższej nasady kości ramiennej, kości miednicy, żeber. Mogą jednak pojawić się w każdej lokalizacji z wyjątkiem kości mózgo- i twarzoczaszki [48].

**Choroby zapalne jelit** Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) posiadają wiele wspólnych cech i łącznie są klasyfikowane jako choroby zapalne jelit (ChZJ). Charakteryzują się występującymi nawrotowo lub stale zmianami zapalnymi w obrębie ścian przewodu pokarmowego. Obecność stanu zapalnego prowadzi do zaburzenia funkcji oraz zmian strukturalnych w układzie trawiennym oraz występowaniem uciążliwych dolegliwości, np. biegunki, bóle brzucha, obecność krwi w stolcu [58].

ChZJ często rozpoczynają się u młodzieży lub młodych dorosłych i ze względu na swój nieuleczalny charakter towarzyszą pacjentom przez pozostałą część życia [72]. Związana z nimi śmiertelność jest tylko nieznacznie większa niż w populacji ogólnej, a większość pacjentów dożywa wieku podeszłego [9].

Towarzyszące ChZJ długotrwałe zaburzenia trawienia i wchłaniania, obecność przewlekłego stanu zapalnego oraz stosowane w ich terapii leki negatywnie wpływają na metabolizm tkanki kostnej. Jest to przyczyną osiągnięcia przez chorego niskiej szczytowej masy kostnej, zwiększonego tempa fizjologicznej (związanej z wiekiem) utraty masy kostnej. Prowadzi to w konsekwencji do utraty wytrzymałości kości na obciążenia mechaniczne, złamań niskoenergetycznych oraz ich następstw.

## 1.2 Zarys prawidłowego metabolizmu kości

Formowanie szkieletu trwa od okresu embrionalnego aż do wczesnej młodości, a w trakcie tego procesu kości uzyskują swój kształt, rozmiary i wytrzymałość. Największy przyrost masy kostnej występuje w okresie wzrostu i dojrzewania płciowego organizmu. W tym czasie dochodzi do intensywnego rozwoju długości i grubości kości. W drugiej dekadzie życia, kilka lat po zarośnięciu przynasad kości długich, szkielet osiąga szczytową masę kostną, która jest jednym z głównych czynników determinujących jej wytrzymałość. Na ilość zgromadzonej masy kostnej wpływają przede wszystkim czynniki genetyczne, a ponadto aktywność fizyczna, masa ciała, sposób odżywiania [32].

Po zakończeniu dojrzewania szkieletu ma miejsce jego nieustanna przebudowa w procesie remodelowania (ang. *remodeling*). Proces ten warunkuje utrzymanie ilości i jakości tkanki kostnej w okresie całego życia. W ramach remodelowania stara tkanka wymieniana jest na nową, naprawiane są mikrouszkodzenia, kość dostosowywana jest do wywieranych na nią lokalnie obciążeń.

Proces remodelowania jest inicjowany przez osteocyty. Te najliczniejsze spośród komórek kości (stanowią ok. 90%), trwale zatopione w zmineralizowanej macierzy kostnej, łączą się ze sobą za pośrednictwem niezliczonych mikroskopijnej

wielkości wypustek dendrytycznych tworząc przenikającą cały szkielet, delikatną sieć. Uważa się, że tą siecią rozchodzą się substancje odżywcze, a powtarzające się lokalne obciążenia lub mikrouszkodzenia tej sieci inicjują proces remodelowania. Osteonekroza, którą charakteryzuje rozległy zanik osteocytów, prowadzi do nagromadzenia niewyleczonych mikrouszkodzeń, co skutkuje złamaniami zmęczeniowymi [84].

Remodeling przeprowadzany jest przez podstawowe jednostki wielokomórkowe (ang. basic multicellular units, BMU) [86]. Są to ściśle zorganizowane przestrzenie struktury, które składają się ze współpracujących ze sobą osteoklastów oraz osteoblastów. Zlokalizowane na froncie BMU osteoklasty drążą w kości zatokę resorpcyjną, która następnie wypełniana jest nowo uformowaną kością przez znajdujące się w dalszej części BMU osteoblasty. W kości gąbczastej remodelowanie zachodzi na jej powierzchni, a BMU znajdują się pod tzw. baldachimem, zbudowanym z komórek wyściełających, który utrzymuje odpowiednie do remodelowania mikrośrodowisko [76]. Z resorbowanej macierzy kostnej uwalniane są zdeponowane w niej czynniki wzrostu, cytokiny oraz inne substancje, które lokalnie modyfikują aktywność komórek BMU.

Zachodzące w obrębie BMU procesy resorpcji oraz tworzenia kości są ze sobą wzajemnie powiązane. Prawidłowa równowaga pomiędzy tymi procesami warunkuje utrzymanie stałej masy kostnej. Szacuje się, że u zdrowego dorosłego człowieka, w każdej chwili istnieje około 1 miliona BMU. Czas istnienia pojedynczej BMU określa się na około 200 dni, przy czym resorpcja odbywa się znacząco szybciej niż proces formowania nowej kości (50 dni *vs* 150 dni) [92]. W wyniku remodelowania cały szkielet ulega kilkakrotnie całkowitej wymianie w ciągu życia, przeciętnie co 10 lat [92].

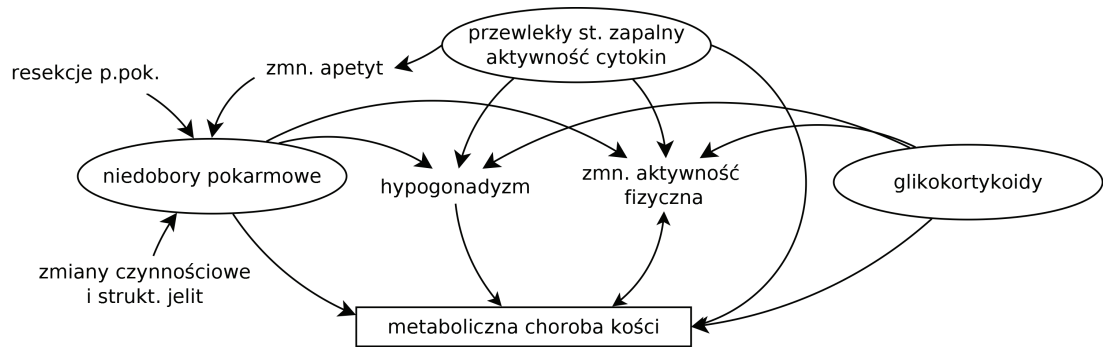
Począwszy od trzeciej dekady życia, u obu płci dochodzi do powolnego zmniejszania się masy kostnej. Proces ten przejściowo nasila się u kobiet w okresie menopauzy, co wiąże się z utratą 5-15% masy kostnej w okresie 5 lat po menopauzie (głównie w zakresie kości beczkowej). Następnie ma miejsce dalsza, jednostajna utrata masy kostnej w tempie przeciętnie 0,5%-1% na rok. Na tempo tej utraty mają wpływ czynniki genetyczne oraz środowiskowe, m. in. zmniejszone wchłanianie wapnia i zmniejszona podaż witaminy D [86].

### 1.3 Patogeneza zaburzeń metabolizmu kostnego w chorobach zapalnych jelit

Negatywny wpływ ChZJ na kości spowodowany jest szeregiem systemowo działających mechanizmów. Poza uwarunkowaniami dotyczącymi całej populacji (tj. uposażenie genetyczne, wiek, płeć, status menopauzalny, papierosy, alkohol, aktywność fizyczna itp.) u chorych z ChZJ występuje szereg dodatkowych – zostały one przedstawione na Rysunku 1 i omówione w dalszej części tekstu.

#### 1.3.1 Przewlekły stan zapalny i działanie cytokin

Do pogorszenia jakości tkanki kostnej dochodzi u wielu pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi, m.in. reumatoidalne zapalenie stawów, zeszyty-



Rycina 1: Patogeneza metabolicznej choroby kości u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit

Figure 1: Pathogenesis of metabolic bone disease in patients with inflammatory bowel diseases.

niające zapalenie stawów kręgosłupa, POChP. U podłoża tych zmian leżą liczne interakcje zachodzące pomiędzy funkcjonowaniem układu odpornościowego a metabolizmem tkanki kostnej. Bezpośredni wpływ procesów immunologicznych na kości odbywa się poprzez zaburzenie procesu remodelingu, a w szczególności nasilenie resorpcji kostnej i/lub upośledzenie procesu tworzenia nowej kości. Przewlekły stan zapalny wiąże się także z apatią i mniejszą aktywnością fizyczną, brakiem apetytu i niedożywieniem, prowadzi do hypogonadyzmu hypogonadotropowego [31]. Czynniki te w sposób pośredni wywierają negatywny wpływ na stan szkieletu pacjenta.

Stan zapalny prowadzi do aktywacji komórek wrodzonego oraz nabytego (adaptatywnego) układu odpornościowego wydzielających cytokiny. Niektóre z tych cytokin istotnie ingerują w metabolizm tkanki kostnej i są przyczyną pogorszenia jej jakości. Odpowiedzialny za to jest ich wpływ na różnicowanie i aktywność osteoklastów oraz osteoblastów [77].

Głównymi cytokinami prozapalnymi, które negatywnie wpływają na metabolizm kostny są IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 [77]. Ponadto działanie takie wykazują inne niż IL-6 cząsteczki wykorzystujące koreceptor gp130, tj. IL-11 oraz *leukemia inhibitory factor* [93], a także IL-17, M-CSF, GM-CSF, TNF- $\beta$ , TGF- $\alpha$  i - $\beta$ , naskórkowy czynnik wzrostu (EGF), prostaglandyna E2 (PGE2) [80].

Wpływ cytokin na remodeling może mieć charakter bezpośredni oraz pośredni. Niektóre z nich stymulują wydzielanie innych cytokin, białek ostrej fazy, proteaz oraz niecytokinowych mediatorów stanu zapalnego prowadząc do amplifikacji sygnałów stymulujących osteoklastogenezę oraz hamujących osteoblastogenezę [77]. Ostatecznymi mediatorami wpływu cytokin na osteoklast wydają się być M-CSF oraz szlak sygnałowy OPG/RANKL/RANK [95]). Hamujący wpływ na proliferację, dojrzewanie i aktywność osteoblastów odbywa się poprzez inhibicję RUNX2 oraz szlaku sygnałowego WNT/ $\beta$ -katenina [77].

M-CSF jest jednym z kluczowych czynników niezbędnych w procesie dojrzewania osteoklastów. Oddziaływanie tej cytokiny na komórki macierzyste szpiku warunkuje ich wstępne różnicowanie w kierunku monocytów/makrofagów, a z tej puli komórek wywodzą się prekursorzy osteoklastów [81].

Odkrycie w ostatniej dekadzie ubiegłego wieku szlaku sygnałowego OPG/RANKL/RANK było jednym z przełomowych w zakresie biologii tkanki kostnej [108]. Na powierzchni prekursorów osteoklastów występuje receptor RANK (TNFSF11A), którego pobudzenie powoduje ich dojrzewanie, aktywację oraz fuzję. Innym efektem pobudzenia RANK jest zahamowanie apoptozy dojrzałych osteoklastów prowadzące do wydłużenia czasu życia i funkcjonowania tych komórek [54]. Ligandem dla tego receptora jest białko RANKL (TNFSF11) występujące głównie w błonie komórkowej osteoblastów, ale także na powierzchni komórek układu odpornościowego, w formie rozpuszczalnej oraz wbudowanej w macierz tkanki kostnej. Uwalniane z macierzy kostnej w trakcie remodelingu (w trakcie resorpcji) lokalnie wpływa na aktywność komórek (BMU) [34]. Obecność RANKL oraz M-CSF jest niezbędna i wystarczająca do wytworzenia dojrzałych, wielojądrzastych osteoklastów [12].

Osteoprotegeryna (OPG, TNFSF11B) jest czynnikiem hamującym interakcję RANK-RANKL. Jest tzw. fałszywym receptorem (ang. *decoy receptor*), który poprzez wiązanie liganda RANK zmniejsza jego dostępność dla receptorów obecnych na osteoklastach. Zapobiega to aktywacji osteoklastogenezy i zmniejsza resorpcję tkanki kostnej [12]. W warunkach *in vitro* wykazano, że OPG hamuje funkcję dojrzałych osteoklastów [30].

Na ekspresję elementów omawianego szlaku sygnałowego ma wpływ wiele czynników immunologicznych i hormonalnych, które zestawiono w Tabeli 1. W najmniejszym stopniu regulacji podlega receptor RANK, w przeciwieństwie do jego liganda (RANKL) oraz fałszywego receptora (OPG).

Dziedziczne mutacje w genach kodujących OPG/RANKL/RANK są odpowiedzialne za rzadko występujące choroby tj. wrodzona choroba Pageta (OMIM #239000, #602080) niektóre postacie osteopetrozy (OMIM #259710, #612301), rodzinną postępującą osteolizę (OMIM #174810).

Rola szlaku sygnałowego OPG/RANKL/RANK nie ogranicza się do regula-

Tabela 1: Wpływ wybranych cytokin i hormonów na ekspresję elementów szlaku OPG/RANKL/RANK

*Table 1: Influence of selected cytokines and hormones on OPG/RANKL/RANK pathway signalling*

	OPG	RANK	RANKL
Witamina D (1,25(OH) <sub>2</sub> )	↑	↑	·
IL-1	↑	↑	·
IL-6	↑	↑	↓
IL-11	↑	↑	·
TNF	↑	↑	·
Glikokortykosteroidy	↓	↑	·
Prostaglandyna E2	↓	↑	·
TGF- $\beta$	↑	↓	·
Estrogeny	↑	·	·

· brak wpływu lub brak danych

cji metabolizmu kostnego. Szlak ten uczestniczy także w rozwoju obwodowego układu chłonnego, naczyń krwionośnych oraz gruczołów piersiowych [108].

U pacjentów z ChZJ wykazano nieprawidłową, faworyzującą resorbcję kości aktywność szlaku OPG/RANK/RANKL [67, 66, 51, 83]. Inne nabyte stany chorobowe kości, w których postuluje się nieprawidłową aktywność tego szlaku to osteoporoza pomenopauzalna [20], osteoporoza polekowa (inhibitory aromatazy, analogi GnRH, glikokortykosteroidy) [108, 34], osteoporoza w przebiegu RZS [44], choroba Pageta kości [44]. Szlak ten wydaje się mieć także znaczący udział w rozwoju przerzutów nowotworowych do kości oraz związanej z ich obecnością lokalnej osteolizy [108].

### 1.3.2 Niedobory pokarmowe

Jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za rozwój ZMK jest niedobór składników pokarmowych. Problem ten w badaniach przekrojowych dotyczy ok. 40% pacjentów z ChZJ i występuje zarówno w zaostrzeniu jak i remisji [70]. Do niedoborów prowadzi zmniejszona podaż pokarmu, upośledzone wchłanianie pokarmu (ze względu na zmiany chorobowe lub przebyte resekcje), utrata substancji odżywczych przez przewód pokarmowy oraz okresowy wzrost zapotrzebowania na kalorie. Czynniki warunkujące powstawanie niedoborów pokarmowych u pacjentów z ChZJ przedstawia Tabela 2.

Tabela 2: Czynniki prowadzące do niedoborów pokarmowych u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.

*Table 2: Factors involved in the pathogenesis of malnutrition in inflammatory bowel diseases*

#### Zmniejszona podaż pokarmu

---

*bóle brzucha, biegunka, zmniejszony apetyt, nudności, wymioty, diety eliminacyjne, działania niepożądane leków*

#### Zaburzenia wchłaniania

---

*rozległe zajęcie jelit, przebyte resekcje jelit, niedobór soli kw. żółciowych, rozrost bakteryjny, przetoki, działania niepożądane leków*

#### Utrata do światła przewodu pokarmowego

---

*krwawienie, przetoki, enteropatia z utratą białka lub soli kw. żółciowych, utrata elektrolitów i mineralów*

#### Zwiększone zapotrzebowanie na energię

---

*okres wzrastania, ostry stan zapalny, sepsa, przetoki, gorączki, duża aktywność choroby*

Zmniejszona podaż pokarmu, mająca miejsce głównie w trakcie rzutu ChZJ (zaostrzenia), wynika z utraty apetytu lub nasilania się dolegliwości (np. bólu czy nudności) po spożyciu posiłku. Aktywny stan zapalny lub zwłóknienia w przewodzie pokarmowym sprzyjają zaburzeniom trawienia oraz wchłaniania. Zaburzenia

te mogą mieć charakter selektywny, jeśli dotyczą odcinka jelit krytycznego dla wchłaniania określonej substancji, np. witaminy B<sub>12</sub> w przypadku, gdy choroba zajmuje końcowy odcinek jelita cienkiego.

Wchłanianie rozpuszczalnej w tłuszczach witaminy D zachodzi w jelicie cieni- kim. Jej absorbcja zależy od obecności tłuszczu w posiłku, obecności kwasów żół- ciowych oraz lipazy trzustkowej. Wchłanianie wapnia zachodzi w proksymalnej części jelita cienkiego i w dużym stopniu zależy od witaminy D [82]. U pacjentów z ChZJ zmiany zapalne w jelicie cieni- kim lub zmiany strukturalne w drogach żół- ciowych (jedna z pozajelitowych manifestacji ChZJ) mogą pogarszać wchłanianie witaminy D oraz wapnia i prowadzić do demineralizacji tkanki kostnej. Częstość występowania niedoboru witaminy D u pacjentów z ChZJ szacuje się na 75% [70].

Obecność zmian zapalnych w jelitach powoduje zwiększona przepuszczalność kapilar, co może być przyczyną wysięków i utraty białka przez przewód pokar- mowy. Ponadto u chorujących na ChZJ często istnieje potrzeba odcinkowej re- sekcji przewodu pokarmowego, co w zależności od lokalizacji oraz długości rese- kowanego odcinka, również prowadzi do niedoborów pokarmowych.

### 1.3.3 Wpływ glikokortykosteroidów

Niewiele leków ma tak silny negatywny wpływ na metabolizm kości jak gliko- kortykosteroidy (GKS). Jednak, pomimo tego oraz szeregu innych działań niepo- żądanych, leki te nadal pozostają niezastąpione w leczeniu wielu schorzeń. Syste- mowo działające GKS są stosowane u większości pacjentów chorujących na ChZJ [89].

Zasadniczy wpływ GKS na metabolizm tkanki kostnej związany jest ze zmniej- szeniem liczby i zahamowaniem czynności osteoblastów. Aktywacja receptora gli- kokortykosteroidowego powoduje zahamowanie proliferacji prekursorów osteobla- stów, dojrzewania osteoblastów oraz indukuje ich apoptozę. Prowadzi także do zaburzenia czynności sekrecyjnej tych komórek i nieprawidłowej produkcji bia- łek macierzy kostnej, tj. zmniejszenia syntezy kolagenu t. 1, białek Runx2/Cfba1 oraz BMP-2, a także wydzielanych do macierzy kostnej czynników wzrostowych – IGF-1 oraz TGF- $\beta$  [15].

Mechanizm działania GKS został częściowo poznany na poziomie molekular- nym. Zahamowanie dojrzewania prekursorów osteoblastów związane jest prawdo- podobnie z indukowaniem przez GKS czynników transkrypcyjnych wiążących się z sekwencją CCAAT oraz receptorów PPAR $\gamma$ -2. Wykazano hamujący wpływ GKS na aktywność szlaku sygnałowego Wnt/ $\beta$ -katenina (bezpośrednio oraz poprzez in- dukowanie jego inhibitora - białka Dickkopf) oraz kinazy syntazy glikogenu 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ). Oba zjawiska prowadzą do zahamowania dojrzewania osteoblastów oraz indukują ich apoptozę. Za apoptozę osteoblastów odpowiedzialna jest także aktywacja przez GKS kaspazy 3, kluczowego mediatora procesu zaprogramowanej śmierci komórek [27].

GKS istotnie wpływają także na czynność osteoklastów, przy czym efekt ich działania jest w znacznie mniejszym stopniu poznany niż w osteoblastach. Dane z piśmiennictwa zgodnie wskazują, że GKS działają anty-apoptotycznie na oste- oklasty wydłużając ich czas życia. GKS zwiększają ekspresję cytokin stymulują-

cych osteoklastogenezę, tj. M-CSF, IL-6 oraz RANKL przy jednoczesnym zahamowaniu ekspresji OPG. Nie jest natomiast jasne, czy GKS w istocie stymulują powstawanie osteoklastów i czy zwiększają ich czynność resorpcyjną [46].

GKS prowadzą zatem bezpośrednio do znacznych zmian w metabolizmie tkanki kostnej skutkujących przede wszystkim zahamowaniem procesów kościotworzenia i przewagą procesów resorpcyjnych. Prowadzi to w konsekwencji do zmniejszenia masy kostnej i zwiększonej podatności na złamania.

Istnieją także pośrednie mechanizmy wpływu GKS na tkankę kostną [15]. Leki te zmniejszają ekspresję białek biorących udział w przezkomórkowym transporcie wapnia w enterocytach, co skutkuje upośledzonym jego wchłanianiem z przewodu pokarmowego. Ponieważ GKS zwiększają także nerkową utratę wapnia, dochodzi do ujemnego bilansu wapniowego. Inne postulowane mechanizmy pośredniego wpływu na tkankę kostną to zaburzenia pulsacyjnej sekrecji PTH, zmniejszenie wydzielania GH oraz gonadotropin. Podkreśla się także rolę miopatii posterydowej, która predysponując do upadków, zwiększa zagrożenie złamaniem [15].

Znaczne obniżenie gęstości mineralnej kości oraz wzrost ryzyka złamań obserwowany jest już w pierwszych miesiącach terapii GKS [104]. Złamania niskoenergetyczne występują u 30-50% pacjentów leczonych GKS. Są to najczęściej złamania kręgow i bardzo często mają przebieg bezbólowy. Pojawiają się przy wyższych wartościach gęstości mineralnej kości niż to ma miejsce w osteoporozie pierwotnej. Ich ryzyko jest zależne od dawki oraz czasu trwania leczenia. Ryzyko zmniejsza się w okresie roku po odstawieniu leku. Ograniczanie dawek GKS zmniejsza ryzyko złamań, jednak nie wykazano jednoznacznie istnienia tzw. dawki bezpiecznej, która nie zwiększałaby tego ryzyka [104].

### 1.3.4 Pozostałe czynniki

**Hypogonadyzm** Hypogonadyzm, niezależnie od płci pacjenta i przyczyny, prowadzi do nasilenia resorpcji kostnej. Dane z piśmiennictwa wskazują, że ChZJ wpływa na czynność osi podwzgórze-przysadka-gonady. U osób z ChZJ dochodzi do supresji produkcji gonadoliberyn w podwzgórze spowodowanej działaniem cytokin prozapalnych [105, 99] oraz niedożywieniem i niedoborem tkanki tłuszczowej [109]. Inne postulowane mechanizmy to oporność gonad na działanie gonadotropin [99] oraz supresja czynności podwzgórze pod wpływem GKS [69, 78]. Jeśli ChZJ rozwija się u dzieci w okresie przedpokwitaniowym, może dojść do opóźnionego wystąpienia oraz przebiegu procesu dojrzewania płciowego [4].

**Nieprawidłowy rozwój tkanki kostnej** Zachorowanie na ChZJ w dzieciństwie lub wieku okołopokwitaniowym może znacząco wpływać na rozwój szkieletu. Często obserwuje się przejściowe zahamowanie wzrastania, opóźnienie dojrzewania szkieletu, obniżoną gęstość mineralną kości, a wzrost ostateczny pacjentów jest niższy niż u zdrowych rówieśników [3]. Czynniki te mogą być przyczyną gorszej jakości tkanki kostnej w momencie ostatecznego zakończenia jej rozwoju (wiek 25-30 lat). Postępująca w kolejnych latach życia utrata gęstości mineralnej i wytrzymałości może prowadzić do przedwczesnej osteoporozy i złamań niskoenergetycznych [28]. Wykazano, że rozwój masy kostnej u dzieci chorujących na



ChZJ jest znacząco gorszy, niż u dzieci zdrowych, także w okresie dojrzewania płciowego [53]. W grupie młodych dorosłych kobiet z ChLC mineralizacja szkieletu (i prawdopodobnie osiągnięta szczytowa masa kostna) była znacznie gorsza, jeśli choroba rozpoczęła się przed 16 rokiem życia [65]. Występowanie zmniejszonej mineralizacji szkieletu wykazano także wśród polskich dzieci chorujących na ChZJ [52, 98].

**Zmniejszona aktywność fizyczna** Aktywność fizyczna ściśle wiąże się z metabolizmem tkanki kostnej. Regularne obciążenia mechaniczne warunkują strukturę i funkcję podporową kości, są niezbędne do uzyskania szczytowej masy kostnej oraz utrzymania tempa jej utraty w granicach fizjologii [32]. Ilustracją może być szybko postępujący zanik kości u pacjentów obłożnie chorych lub u astronautów [106]. W ChZJ często dochodzi do zmniejszenia aktywności fizycznej chorych, a głównymi mechanizmami jest zespół przewlekłego zmęczenia oraz dysfunkcja mięśni szkieletowych.

Zespół przewlekłego zmęczenia występuje często w chorobach związanych z przewlekłym utrzymywaniem się ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, tj. np. RZS, spondyloartropatie, choroby nowotworowe, przewlekłe zakażenia wirusowe (np. HIV, WZW). Pacjenci skarżą się na nieuzasadnione uczucie zmęczenia, senność, drażliwość, obniżony nastrój, pogorszenie funkcji poznawczych, a wysiłek fizyczny prowadzi do pogorszenia samopoczucia. Dolegliwości te często znacznie zmniejszają wydolność fizyczną chorego, są przyczyną niechęci do podejmowania aktywności nie tylko fizycznej, ale i zawodowej czy społecznej [23]. Patogeneza tego zespołu nie jest znana, jednak jedną z kluczowych ról odgrywają nieprawidłowości w działaniu układu immunologicznego (w tym zwiększone stężenie cytokin prozapalnych tj.  $TNF-\alpha$ , IL1, IL6, nieprawidłowe reakcje limfocytów T) [61]. Zespół przewlekłego zmęczenia często dotyczy także pacjentów z ChZJ [37, 79], wykazano także, że wskutek działania cytokin ChLC siła mięśniowa jest znacząco obniżona [102].

Zmniejszona aktywność fizyczną u pacjentów z ChZJ wynika także z dysfunkcji mięśni szkieletowych. Te same czynniki patogenetyczne, pogarszające jakość tkanki kostnej, tj. obniżony apetyt, zaburzenia wchłaniania, działanie cytokin prozapalnych, działanie GKS są przyczyną często stwierdzanego w ChZJ obniżenia masy tkanki mięśniowej i siły mięśniowej [14, 13]. Wykazano także, że u pacjentów z ChZJ obniżona masa mięśni szkieletowych wiąże się z obniżeniem gęstości mineralnej kości [56].

## 1.4 Kliniczna ocena zaburzeń metabolizmu kostnego

### 1.4.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Przebieg ZMK cechuje się długim, skąpoobjawowym okresem utajenia, w którym chory na ogół nie odczuwa dolegliwości sugerujących toczącą się patologię w układzie kostnym. Punktem zwrotnym w przebiegu ZMK jest wystąpienie

pierwszego złamania niskoenergetycznego. Zdarzenie to ma kluczowe znaczenie w charakterystyce klinicznej ZMK, gdyż wiąże się z nagłym pojawieniem się szeregu dolegliwości (wynikających ze złamania *per se*, ale także jego następstw) oraz wskazuje na znaczne upośledzenie wytrzymałości szkieletu i zwiastuje pojawianie się kolejnych złamań.

### Okres poprzedzający pierwsze złamanie

Większość pacjentów nie odczuwa żadnych dolegliwości, ani nie znajduje się u nich nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym. Niewielka część pacjentów z ZMK skarży się na uogólnione lub miejscowe bóle kości, tkliwość przy ucisku, osłabienie siły mięśni (głównie proksymalnych). ZMK w tym okresie można stwierdzić jedynie przy pomocy badań dodatkowych.

### Okres złamań niskoenergetycznych

Złamania kości u pacjenta z ZMK pojawiają się przy niewielkim urazie lub spontanicznie. Najczęściej dochodzi do złamań kompresyjnych kręgow, bliższej nasady kości udowej, dalszej nasady kości promieniowej, bliższej nasady kości ramiennej, kości miednicy, żeber. Mogą jednak pojawić się w każdej lokalizacji z wyjątkiem kości móżgo- i twarzoczaszki. Poniżej przedstawiono charakterystykę najczęściej występujących złamań.

**Złamanie kompresyjne trzonu kręgu** Złamania te dotyczą najczęściej kręgow Th6-L5. Mogą być jedno- lub wielopoziomowe. Są to najczęściej złamania stabilne. Objawy kliniczne to ból pleców w okolicy złamanego kręgu, jednak częściej złamania przebiegają bezbólowo. Prowadzą do nasilenia kifozy piersiowej (tzw. wdowi garb) lub zniesienia lordozy w odcinku lędźwiowym, pogarszają mechanikę kręgosłupa, powodują redukcję wzrostu, skrócenie odległości pomiędzy łukiem żebrowym a talerzem biodrowym, wpływają niekorzystnie na mechanikę oddychania. Są ponadto przyczyną pogorszenia ogólnej sprawności fizycznej, powodują trudności w schylaniu się, podnoszeniu przedmiotów, sięganiu po nie, schodzeniu ze schodów. Około  $\frac{3}{4}$  pacjentów z bólowym przebiegiem złamania skarży się na przewlekłe dolegliwości bólowe [71]. Wystąpienie niskoenergetycznego złamania kręgu jest równoważne ze wzrostem ryzyka kolejnych złamań – zarówno w kręgosłupie, jak i innych okolicach szkieletu [10]. W populacji osób starszych wystąpienie złamania kręgu wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w kolejnych latach życia w porównaniu do osób, które nie doznały takiego złamania [11].

**Złamanie nasady bliższej kości udowej** Ze względu na zwiększoną śmiertelność i częste występowanie licznych powikłań złamanie bliższej nasady kości udowej należy traktować jako chorobę ogólnoustrojową. Dzieli się je na wewnątrz- i zewnątrz- (złamania głowy lub szyjki) oraz pozatorebkowe (przezkrętarzowe lub podkrętarzowe). Ta pierwsza grupa charakteryzuje się gorszym rokowaniem ze względu głównie na znacznego stopnia zaburzenia ukrwienia szyjki i głowy na skutek przerwania naczyń pierścieni tętniczych odżywiających te struktury. Śmiertelność w okresie 3 miesięcy po złamaniu jest od 5- do 8-krotnie wyższa w porówna-

niu do osób, które nie doznały takiego złamania [29]. Ryzyko zgonu w pierwszym roku waha się między 20 a 50% (w słabiej rozwiniętych krajach) i utrzymuje się na zwiększonym poziomie w latach kolejnych [29]. Z chorych, którzy przeżyją pierwsze 6 miesięcy, tylko 1/2 powróci do wyjściowego stanu funkcjonalnego (tzn. sprzed złamania), sprawność pozostałych pacjentów będzie zaś znacząco gorsza [62]. Za zwiększoną śmiertelność odpowiadają często wiążące się ze złamaniem w tej lokalizacji powikłania, tj. żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakażenia (rany operacyjnej, zapalenie płuc, układu moczowego), odleżyny, zaostrzenie współistniejących przewlekłych schorzeń ogólnoustrojowych (np. niewydolności nerek, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca), zaburzenia świadomości [29].

**Złamanie nasady dalszej kości przedramienia** Nasada dalsza kości promieniowej zbudowana jest głównie z kości bełczkowato-gąbczastej, a warstwa korowa jest cienka. W chorobach metabolicznych kości wytrzymałość tej okolicy na obciążenia jest znacznie obniżona. Najczęstszym złamaniem w obrębie dalszej nasady kości promieniowej są złamania typu Collesa (ok. 90%), w których dochodzi do przemieszczenia odłamu obwodowego dogłowowo i grzbietowo w kierunku promieniowym i jego supinacji. W przeciwieństwie do omawianych wyżej złamań kręgów i kości udowej nie wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością, jednak wskutek tego złamania mogą rozwinąć się powikłania tj. uszkodzenie nerwu pośrodkowego, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia ukrwienia ręki, zwyrodnienie stawu promieniowo-nadgarstkowego lub promieniowo-łokciowego dalszego, przewlekłe bóle nadgarstka, trwałe ograniczenie ruchomości w stawie, złożony zespół bólu regionalnego (Sudecka). Wystąpienie złamania nasady dalszej przedramienia w przypadku ZMK wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kolejnych złamań [38].

### 1.4.2 Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne są pomocne przy rozpoznawaniu ZMK, określaniu ich postaci (osteoporoza *vs* osteomalacja), monitorowania przebiegu oraz ustalaniu leżącej u ich podłoża przyczyny. Podstawowymi badaniami są oznaczenia stężeń wapnia, fosforanów, kreatyniny, PTH, witaminy D (25-OH), aktywności fosfatazy zasadowej (całkowitej oraz izoenzymu kostnego), dobowego wydalania wapnia z moczem. W przypadku ZMK z dominującą osteoporozą wyniki powyższych badań są zwykle prawidłowe. W osteomalacji obserwuje się obniżone stężenia wapnia i fosforanów, witaminy D, podwyższone stężenie PTH, wzrost aktywności izoenzymu kostnego fosfatazy zasadowej oraz zmniejszoną kalciurię [6].

Badania laboratoryjne odgrywają dużą rolę w diagnostyce różnicowej przyczyn prowadzących do ZMK. Tabela 3 zawiera zestawienie wykorzystywanych do tego celu oznaczeń.

Metodami laboratoryjnymi można oceniać również intensywność obrotu kostnego. Bazują one na oznaczaniu w surowicy stężeń białek, peptydów lub aminokwasów występujących w macierzy kostnej, a uwalnianych podczas jej tworzenia lub resorpcji (telopeptydy prokolagenu typu I, usieciowane telopeptydy łańcucha  $\alpha$  kolagenu typu I, pirydynolina, dezoksyperydynolina, hydroksyprolina, osteokalcyne, kwaśna fosfataza oporna na winian).

Tabela 3: Badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce przyczyn zaburzeń metabolizmu kostnego

*Table 3: Laboratory tests useful for establishing the cause of metabolic bone disorders*

Badania	Przyczyna ZMK
PTH	nadczynność przytarczyc
PTH-rP	humoralna hyperkalcemia paranowotworowa
TSH	nadczynność tarczycy
LH, FSH, testosteron, estradiol	hypogonadyzm
kortyzol	hyperkortyzolemia
elektroforeza białek	gammapatia monoklonalna
przeciwciała p/transglutaminazie tkankowej	celiakia
tryptaza, N-metylohistamina	mastocytoza
biopsja szpiku	szpiczak plazmocytowy, mastocytoza

### 1.4.3 Ocena gęstości minerału kości

Gęstość minerału kości (ang. *bone mineral density*, BMD) oznacza masę składnika mineralnego kości zawartą w jednostce jej objętości (lub przypadającą na jednostkę powierzchni). Parametr ten jest wykorzystywanym w warunkach klinicznych surogatem oceny masy tkanki kostnej oraz jej odporności mechanicznej. Jednak na wytrzymałość kości, poza BMD, składa się szereg innych cech tj. obrót kostny, architektura (rozmiar, kształt, geometria), mikroarchitektura (grubość beleczek, połączenia międzybeleczkowe, grubość warstwy korowej), właściwości macierzy kostnej, stopień mineralizacji, właściwości minerału (np. rozmiar kryształów i orientacja).

Złotym standardem oceny BMD jest pomiar metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego o różnej energii (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA). Porównanie stopnia pochłaniania wiązki o niższej energii i wiązki o wyższej energii pozwala wyznaczyć masę i określić skład tkanki, przez którą przechodzi promieniowanie. Metoda ta pozwala w szczególności określić masę zmineralizowanej tkanki kostnej w badanej okolicy ciała (ang. *bone mineral content*, BMC). Masa ta podzielona przez pole powierzchni badanej części szkieletu pozwala oszacować jej BMD wyrażoną w  $\text{g}/\text{cm}^2$ . Należy zwrócić uwagę, że jest to jest to gęstość *powierzchniowa*, która w rzeczywistości stanowi jedynie przybliżenie prawdziwej, przypadającej na jednostkę objętości, gęstości minerału kości.

Standardowe lokalizacje pomiarów BMD to kręgi lędźwiowe w projekcji tylnoprzodniej oraz bliższy odcinek kości udowej. Pomiarów można dokonać także

w innych okolicach ciała oraz w całym szkielecie (tzw. *whole-body*). Wyniki odczytów zwykle są przedstawiane w postaci surowej oraz dla ułatwienia interpretacji odnoszone są do populacji referencyjnej. Najczęściej przedstawia się je jako:

**T-score** - liczba odchyłeń standardowych, o jaką różni się uzyskany wynik od średniego BMD u młodych dorosłych rasy kaukaskiej (czyli punktem odniesienia ma być „szczytowa masa kostna”)

**Z-score** - liczba odchyłeń standardowych, o jaką różni się uzyskany wynik od średniego BMD u rówieśników tej samej rasy i płci

Wśród zalet metody DXA należy wymienić: minimalną ekspozycję na promieniowanie ( $<10 \mu\text{Sv}$ ), krótki czas badania (kilka minut), dużą precyzję pomiarów (CV ok. 2-3%), dużą specyficzność diagnostyczną metody w wykrywaniu osób zagrożonych złamaniem. Aparaty nowej generacji dzięki zwiększeniu liczby detektorów wiązki promieniowania cechuje wyższa rozdzielczość uzyskanego obrazu, co pozwala dodatkowo na analizę kształtu trzonów kręgow i ułatwia rozpoznawanie złamań kręgow (tzw. morfometria densytometryczna). Wady DXA to: małe różnice uzyskiwanych wyników w trakcie kolejnych (następujących po sobie) badań, podatność na artefakty (zwapnienia w arocie, sklerotyzacja kości w przebiegu choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa), umiarkowanie wysoki koszt badania (obecnie ok. 60 zł).

Metodę DXA charakteryzuje niska czułość diagnostyczna w wykrywaniu osób zagrożonych złamaniem niskoenergetycznym. Badania epidemiologiczne wykazały, że chociaż zagrożenie złamaniem jest największe u osób z wartościami T-score  $\leq -2,5$ , to większość pacjentów z dokonanym złamaniem ma wartości BMD w zakresie osteopenii lub normy [94]. Stratyfikacja ryzyka złamań oraz postępowanie z pacjentem wymaga zatem uwzględnienia klinicznych czynników ryzyka innych niż BMD.

Innymi metodami służącymi do pomiarów BMD są ilościowa tomografia komputerowa (ang. *quantitative computed tomography*, QCT) oraz (pośrednio) ilościowa ultrasonografia (ang. *quantitative ultrasound*, QUS).

#### 1.4.4 Ocena ryzyka złamań metodą FRAX

FRAX jest komputerowym algorytmem służącym do oceny 10-letniego bezwzględnego ryzyka wystąpienia złamania osteoporotycznego [39]. W wyniku analizy oszacowane zostaje ryzyko złamania szyjki kości udowej lub łączne ryzyko czterech tzw. «głównych» złamań osteoporotycznych, tj. złamania bliższego końca kości udowej, kręgow, bliższej części kości ramiennej oraz dystalnej części przedramienia. Kalkulacja przeprowadzana jest dla indywidualnego pacjenta w oparciu o podstawowe czynniki ryzyka, tj. wiek, płeć, BMI, przebyte złamania, występowanie złamania bliższego końca kości udowej u rodziców, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, stosowanie glikokortykosteroidów, współistniejące choroby tj. reumatoidalne zapalenie stawów lub inne stany silnie związane z osteoporozą oraz wynik pomiaru BMD w szyjce kości udowej (Rycina 2).

Wprowadzenie wyniku pomiaru BMD jest opcjonalne, jednak jego podanie umożliwia integrację wyniku pomiaru densytometrycznego z klinicznymi czynnikami ryzyka złamań. Dzięki temu można znacznie skuteczniej zidentyfikować osoby zagrożone złamaniami oraz zaplanować postępowanie adekwatne do ryzyka [40]. W wielu badaniach wykazano skuteczność FRAX i metoda ta jest obecnie rekomendowana do powszechnego stosowania przez większość towarzystw zajmujących się problematyką osteoporozy. Ponieważ ryzyko złamań w poszczególnych krajach różni się znacząco [41], stworzone zostały wersje algorytmów przeznaczone dla różnych narodowości. Od 2011 r. możliwe jest obliczanie ryzyka złamań specyficznego dla populacji polskiej.

## Kalkulator online

Odpowiedz na pytania aby obliczyć 10-letnie prawdopodobieństwo złamania z BMD.

Kraj: **Polska** Nazwisko/ Nr:

**Ankieta:**

1. Wiek (pomiędzy 40-90) lub data urodzenia  
Wiek:  Data urodzenia: R:  M:  D:

2. Płeć  Mężczyzna  Kobieta

3. Waga w kg

4. Wzrost w cm

5. Przebyte złamania  Nie  Tak

6. Złamanie biodra u rodziców  Nie  Tak

7. Obecne palenie tytoniu  Nie  Tak

8. Glikokortykosteroidy  Nie  Tak

9. Reumatoidalne zapalenie stawów  Nie  Tak

10. Wtórna osteoporoza  Nie  Tak

11. Spożycie 3 lub więcej jednostek alkoholu dziennie  Nie  Tak

12. BMD - szyjka kości udowej (neck) (g/cm<sup>2</sup>)  
  T-score: -1.5

**BMI: 27.5**  
The ten year probability of fracture (%)

with BMD	
Major osteoporotic	<b>6.8</b>
Hip fracture	<b>1.5</b>

Jeśli masz wartość TBS, kliknij tutaj:

Rycina 2: Kalkulator FRAX dostępny w sieci Internet  
*Figure 2: Online FRAX calculation tool*

Algorytm FRAX uwzględnia jedynie osoby w wieku 40 – 90 lat, u osób młodszych obliczone ryzyko może być zawyżone. Czynniki ryzyka uwzględnione we FRAX traktowane są na zasadzie dychotomii. Metoda nie uwzględnia stopnia nasilenia czynników tj. intensywność i czas trwania palenia, dawki oraz czas trwania terapii glikokortykosteroidami czy liczby przebytych złamań. Dawki glikokortykosteroidów, na podstawie których obliczano ryzyko złamań najczęściej mieściły się w przedziale 2,5-7,5 mg/d (w przeliczeniu na prednizon). U pacjentów stosujących dawki wyższe rzeczywiste ryzyko złamań jest wyższe niż obliczone przez FRAX. Innym ograniczeniem metody jest oparcie jej na wyniku pomiaru BMD w szyjce kości udowej. Nie są uwzględniane pomiary BMD w kręgach lędźwiowych, co w przypadku istnienia znacznej różnicy pomiędzy pomiarem w szyjce kości udowej, skutkuje niedoszacowaniem ryzyka.

### 1.4.5 Ocena radiologiczna złamań

Podstawową metodą służącą do rozpoznawania związanych z ZMK złamań kości jest radiografia, czyli prześwietlenie promieniami Roentgena. Zaawansowane metody obrazowania tj. tomografia komputerowa czy obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) stosowane są głównie w diagnostyce różnicowej przyczyny złamania (np. podejrzenie złamania patologicznego w przebiegu choroby nowotworowej) oraz oceny powikłań miejscowych tj. ucisk kości na struktury miękotkankowe (np. podejrzenie ucisku na rdzeń kręgowy). Scyntygrafia kości oraz charakterystyka sygnału szpiku kostnego w badaniu MRI pomagają określić orientacyjnie czas wystąpienia złamania.

### 1.4.6 Histomorfometria kości

Ocena histomorfometryczna trepanobioptatu kości, pobranego po uprzednim wyznakowaniu tetracykliną, jest złotym standardem w ocenie ZMK. Pozwala ona bezpośrednio ocenić ilość i mikrostrukturę kości gąbczastej i kości korowej, liczne parametry kościotworzenia (oceny ilościowe osteoidu, przebieg mineralizacji osteoidu), aktywność resorpcji, cechy podstawowych jednostek strukturalnych kości (BSU). Metoda ta nie jest jednak powszechnie stosowana z uwagi na jej inwazyjny charakter, małą dostępność, trudności interpretacyjne, wysoki koszt procedury. Wykorzystuje się ją głównie w badaniach klinicznych oraz naukowych. W warunkach klinicznych większość decyzji diagnostycznych czy terapeutycznych można podjąć w oparciu o metody nieinwazyjne.

## 1.5 Przegląd piśmiennictwa

### 1.5.1 Wprowadzenie

Z analizy światowego piśmiennictwa dotyczącego ZMK w populacji pacjentów z ChZJ trudno jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski. Wyniki opublikowanych badań są rozbieżne, często ze sobą sprzeczne. Wynika to przede wszystkim z uwarunkowań metodologicznych oraz ze znacznej heterogenności populacji populacji z ChZJ. O ile kryteria doboru grup badanych w poszczególnych publikacjach były podobne, to ostatecznie zakwalifikowani do analiz pacjenci różnili się znacznie względem wieku, liczby kobiet w okresie pomenopauzalnym, wzajemnych proporcji ChLC do WZJG, ciężkości przebiegu, sposobu leczenia (szczególnie dostępności do ograniczających ekspozycję na GKS leków biologicznych). Należy uwzględnić także zmienne ryzyko występowania ZMK w zależności od obszaru geograficznego, co zależne jest w dużej mierze od uposażenia genetycznego oraz częstości występowania niedoboru witaminy D.

### 1.5.2 Gęstość mineralna kości u pacjentów z ChZJ

Zestawienie przeanalizowanych badań, liczebności grup badawczych, populacji źródłowych, częstości występowania obniżonej gęstości mineralnej kości przedstawia Tabela 4. Badania miały charakter przekrojowy, liczebność opisywanych

w nich grup badanych mieściła się w przedziale 39-34655 (mediana 146). Część badań dotyczyła wyłącznie pacjentów z WZJG lub wyłącznie z ChLC. Grupa kontrolna została wykorzystana jedynie w 4 badaniach [43, 51, 68, 74], jednak w największym z nich ([68]) nie została ona objęta badaniami densytometrycznymi.

We wszystkich badaniach do klasyfikacji wyników densytometrii użyto oparte na wskaźniku T-score kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

We wszystkich badaniach wykazano obniżone wartości BMD u pacjentów z ChZJ. Osteopenię stwierdzano u 4-50% badanych, osteoporozę u 4-36% badanych. Wydaje się, że konkretna postać ChZJ nie ma wpływu na wyniki pomiarów densytometrycznych - tylko w jednym badaniu wartości BMD u pacjentów z ChLC były znacząco niższe w porównaniu z pacjentami z WZJG [1]. Pomiarzy densytometryczne były wykonywane w obu standardowych lokalizacjach (kręgi lędźwiowe oraz bliższy koniec kości udowej), w pojedynczych badaniach oceniano wyłącznie kręgi lędźwiowe [68, 74]. W części badań wartości BMD były jednakowe w obu tych lokalizacjach [5, 26, 43, 50, 51], w innych znacząco niższe w kręgach lędźwiowych [22, 55] lub znacząco niższe w kości udowej [33]. Wartości BMD chorych na ChZJ mężczyzn i kobiet były takie same [22, 26, 33, 43, 50, 55, 68, 74, 75] lub znacząco niższe u mężczyzn, niż u kobiet [1, 5, 97, 90, 103, 107]. Część badaczy obserwowało obniżone wartości BMD u pacjentów z niskim wskaźnikiem BMI [5, 22, 33, 55, 68, 90, 107].

Spśród danych klinicznych o przebiegu ChZJ z występowaniem obniżonych wartości BMD wiązał się czas trwania choroby [5, 51, 50, 55, 101, 103]. Tylko w pojedynczych badaniach obserwowano związek z wiekiem zachorowania [103, 22], nasileniem objawów klinicznych [74], lokalizacją i zakresem zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym [74, 33], przebytą resekcją odcinkową przewodu pokarmowego [22, 55, 101, 107]. Negatywny wpływ terapii glikokortykosteroidami na BMD wykazano w części prac [1, 5, 22, 90, 97, 107]. W analizie ok. 35 tys. rekordów pacjentów z WZJG pochodzących z rejestru Ministerstwa ds Weteranów Wojennych Stanów Zjednoczonych częstość występowania obniżonego BMD była proporcjonalna do skumulowanej życiowej dawki przyjętych glikokortykosteroidów [45]. Nieliczne badania oceniały zmiany BMD w czasie [19, 36, 100]. Liczebności pacjentów były o jeden rząd wielkości niższe niż badań omawianych powyżej. W żadnej z przebadanych grup nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian BMD w trakcie kilkuletniej obserwacji.

### 1.5.3 Występowanie złamań niskoenergetycznych u pacjentów z ChZJ

Zestawienie badań oceniających częstość występowania złamań niskoenergetycznych u pacjentów z ChZJ przedstawia Tabela 5. Dwa badania analizowały obszerne rejestry medyczne pacjentów. Badanie kanadyjskie oceniało częstość występowania złamań niskoenergetycznych poprzez identyfikację kodów ICD-9 w regionalnym rejestrze pacjentów [7]. Przeanalizowano ponad 6 tysięcy rekordów pacjentów z ChZJ i porównano z 10-krotnie większą liczbą rekordów pacjentów nie chorujących na ChZJ. Stwierdzono, że w analizowanym rejestrze częstość wystę-



Tabela 4: Częstość występowania obniżonej BMD u pacjentów z ChZJ w piśmiennictwie po 2000 r.

*Table 4: Prevalence of low bone mineral density in patients with IBD - summary of the literature after 2000*

Kraj [źródło]	WZJG <sup>1</sup>	ChLC <sup>1</sup>	Gr. Kontr. <sup>1</sup>	-2,5<T<-1	T≤-2,5
St. Zj. (Teksas) [1]	61	105	-	40%	16%
Wlk. Brytania [5]	-	258	-	30%	14%
Szwajcaria [22]	55	30	-	40%	14%
Wlk. Brytania [26]	35	81	-	43%	13%
Tunezja [33]	-	56	-	23%	36%
Turcja [43]	40	-	29	43%	5%
Stany Zjedn. [45] <sup>2</sup>	34655	-	-	4%	6,5%
Grecja [50]	54	64	-	48%	24%
<b>Polska</b> [51]	-	37	37	35%	19%
Australia [55]	-	101	-	45%	18%
Wlk. Brytania [68]	154	286	240	19%	16%
Turcja [75]	88	54	-	39%	19%
Kanada [90, 91]	-	242	-	50%	13%
Europa/Izrael [97] <sup>3</sup>	-	271	-	35%	10%
Holandia [101]	-	146	-	45%	26%
Holandia [103]	59	108	-	47%	26%
Japonia [107]	232	156	-	20%	4%
<b>Polska</b> [74, 111]	47	-	47	b/d	13%

<sup>1</sup> liczebności grup; <sup>2</sup> analiza ogólnokrajowego rejestrów pacjentów; <sup>3</sup> bad. wielośrodkowe  
b/d - brak danych

powodzenia odpowiadającym złamaniom kodów ICD-9 była o 40% wyższa w kohorcie ChZJ niż w kontrolnej. W ChZJ znamienne częściej występowały złamania kręgow (IRR=1,74), biodra (IRR=1,59) oraz przedramienia (IRR=1,33). Ich występowanie zależało od wieku, nie zależało natomiast od postaci ChZJ (WZJG czy ChLC).

Drugie badanie rejestrowe pochodzi ze Stanów Zjednoczonych. Wykorzystano ogólnonarodowy rejestr Departamentu ds Weteranów Wojennych. Zidentyfikowano w nim prawie 35 tys. pacjentów z WZJG, odpowiadające złamaniom kody ICD-9 stwierdzono u 1,7% [45]. Wykazano związek pomiędzy ich występowaniem a obniżonym BMD (kody osteopenii i osteoporozy), paleniem papierosów, alkoholizmem, niedożywieniem, niedoborem witaminy D oraz stosowaniem GKS.

Pozostałe badania opisywały liczące 150-300 serie pacjentów z ChLC, bez grup kontrolnych. Jedno z nich było wielośrodkowe [97], pozostałe jednośrodkowe. Podawana w nich częstość występowania złamań kręgow to 14-26%. Autorzy oceniali także związek pomiędzy ich występowaniem a danymi klinicznymi. W części z nich zwracano uwagę na relatywnie częste występowanie złamań u młodych pacjentów [7, 47] oraz predyspozycję płci męskiej [7]. Nie zaobserwowano jednak związku z cechami takimi jak BMI, czas trwania choroby, wiek zachorowania,

lokalizacja i rozległość zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym, przebyte resekcje jelit. Zwraca uwagę, że w badaniach tych nie wykazano także związku pomiędzy terapią GKS a częstością występowania złamań.

Tabela 5: Występowanie złamań niskoenergetycznych u pacjentów z ChZJ w piśmiennictwie

Table 5: *Fragility fractures in patients with IBD - summary of the literature*

Kraj [źródło]	WZJG <sup>1</sup>	ChLC <sup>1</sup>	Gr. Kontr. <sup>1</sup>	Metoda	Złamania
Kanada [7] <sup>2</sup>		6027	60270	ICD-9 <sup>3</sup>	IRR=1,4 <sup>4</sup>
Stany Zj. [45] <sup>5</sup>	34655	-	-	ICD-9 <sup>3</sup>	1,7%
Niemcy [47]	-	293	-	RTG kręg.	22%
Kanada [91]	-	224	-	RTG kręg.	20%
Europa/Izrael [97]	-	271	-	RTG kręg.	14%
Holandia [101]	-	146	-	RTG kręg.	26%

<sup>1</sup> liczebności grup; <sup>2</sup> analiza regionalnego rejestru pacjentów; <sup>3</sup> poszukiwanie kodów ICD-9 złamań; <sup>4</sup> wzgl. częstość epizodów (ang. *incidence rate ratio*); <sup>5</sup> analiza ogólnokrajowego rejestru pacjentów

#### 1.5.4 Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z ChZJ

**Witamina D** Podawanej w publikacjach częstości występowania niedoboru witaminy D u pacjentów z ChZJ nie da się sprowadzić do jednego zakresu wartości. Poza ewidentnymi różnicami pomiędzy badanymi grupami, badania te różnią się metodologią (np. porównywano średnie stężenia 25-OH-D lub odsetek osób ze stężeniem poniżej przyjętej wartości granicznej) oraz przyjętymi wartościami granicznymi. Należy także uwzględnić, że kraje, w których badania te prowadzono, różnią się nasłonecznieniem, ilością witaminy D w diecie, praktykami dotyczącymi jej suplementacji.

W badaniu polskim [51] przyjęto kryterium 25-OH-D < 30 ng/ml i stwierdzono niedobór witaminy D u 77% osób z ChLC. Zwraca uwagę fakt, że w grupie kontrolnej (osoby zdrowe) występował on jednak z taką samą częstością (aż 79%). W badaniu norweskim [35] 25 z 60 (42%) osób z ChZJ miało stężenia 25-OH-D poniżej wartości progowej 12 ng/ml, a grupy kontrolnej nie badano. W ponad 250-osobowej grupie brytyjskiej stężenia 25-OH-D poniżej zakresu referencyjnego stwierdzono jedynie u dwóch osób, jednak za dolną granicą tego przedziału przyjęto 4 ng/ml [5]. W badaniu tureckim [43] porównano średnie stężenia 25-OH-D u 40 pacjentów z ChZJ i w grupie kontrolnej - nie stwierdzono znamiennej statystycznej różnicy. W publikacji Marguiles i wsp. zestawiono publikacje, które podają częstość występowania niedoboru D wraz z wartościami progowymi [64]. Dla przyjętej w niniejszej pracy wartości progowej 20 ng/ml mieściła się ona w zakresie 25-63%.

W części prac przeprowadzono także analizy w podgrupach. Norwegowie zaobserwowali znamienne niższe stężenia 25-OH-D i wyższą częstość występowania niedoboru witaminy D w ChLC niż w WZJG (27% vs 15%) [35]. W Japonii,

u pacjentów z ChLC i WZJG [107], różnic pomiędzy średnimi stężeniami 25-OH-D nie stwierdzono. Stężenia 25-OH-D pomiędzy chorymi z prawidłową BMD i obniżoną BMD nie różniły się badaniu hiszpańskim [83] oraz holenderskim [101]. W amerykańskim badaniu rejestrowym [45] kod odpowiadający niedoborowi witaminy D odnotowano u 27% osób z rozpoznaniem obniżonego BMD (osteopenia lub osteoporoza) i u 10% osób z prawidłowym BMD ( $p < 0,001$ ). W badaniu kanadyjskim [91] stężenia witaminy D (25-OH) zmierzone u osób z ujawnionym w RTG złamaniem kręgow nie różniły się od obserwowanych u osób bez złamań.

**Parathormon** Niedobór witaminy D u części pacjentów prowadzi do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP), a laboratoryjnym tego przejawem jest wzrost stężenia PTH. Długotrwałe oddziaływanie PTH na kości prowadzi do resorpcji minerału i głębokich zmian w procesie remodelowania kości, czego charakterystycznym skutkiem jest *osteitis fibrosa cystica* obserwowane u niektórych chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc lub WNP w przebiegu przewlekłej choroby nerek.

W opisanej polskiej grupie chorych z ChLC [51] stwierdzono podwyższone stężenia PTH u 31%. W grupie kontrolnej (w której częstość niedoboru witaminy D była podobna) odsetek ten wyniósł 46%. W badaniu norweskim [35] WNP stwierdzono u 15 z 60 osób z ChZJ (głównie u pacjentów z ChLC, po odcinkowej resekcji jelit). W badaniu tureckim [43] średnie stężenia PTH u osób z ChZJ oraz w grupie kontrolnej nie różniły się od siebie. W amerykańskim badaniu rejestrowym [45] kod odpowiadający nadczynności przytarczyc odnotowano w 414 z ok. 35000 (1%) rekordów pacjentów chorujących na WZJG i u tych osób 3-krotnie częściej rozpoznawano obniżone BMD. Wśród chorujących na ChZJ kanadyjczyków [91] zaobserwowano, że stężenia PTH były nieco wyższe u osób ze złamaniami kompresyjnymi kręgow (średnio o 10,7 pg/ml;  $p = 0,03$ ).

**Markery obrotu kostnego** W obu polskich pracach [51, 74] biochemiczne markery obrotu kostnego nie były badane. W badaniu brytyjskim [5] stwierdzono znamienne wyższe stężenia usieciowanych N-telopeptydów kolagenu typu 1 (ang. *cross-linked N-telopeptides of type 1 collagen*, marker resorpcji) u pacjentów z obniżoną BMD w porównaniu do osób z prawidłową BMD. W pozostałych jednak omawianych publikacjach nie stwierdzono różnic w zakresie stężeń markerów obrotu kostnego pomiędzy osobami z ChZJ a grupą kontrolną [43], pacjentami z ChLC a WZJG [35, 107], pacjentami z niską i prawidłową BMD [101, 83] oraz pacjentami z i bez złamań kręgow [91].

### 1.5.5 Ryzyko wg FRAX

W światowym piśmiennictwie istnieje jedynie 7 pozycji dotyczących wykorzystania FRAX do oceny ryzyka złamań u pacjentów z ChZJ, z czego 6 dotyczy ChLC i tylko jedna WZJG. Serrano-Montalbán w 2016 r. dokonała ich systematycznego przeglądu [88]. Dziesięcioletnie prawdopodobieństwo głównego złamania (kręgu, biodra, przedramienia lub kości ramiennej) obliczone na podstawie meta-analizy danych z publikacji wyniosło 4,05% (95% CI: 2,61%-5,79%). Nie wiadomo,

czy u pacjentów z ChZJ oszacowania ryzyka metodą FRAX są wiarygodne i odpowiadają ryzyku rzeczywistemu. Nie istnieją żadne dane dotyczące zastosowania FRAX u polskich pacjentów z ChZJ.

## Rozdział 2

### Cel pracy

Celem głównym pracy była ocena częstości występowania wykładników zaburzeń metabolizmu kostnego u pacjentów długo chorujących na ChLC oraz WZJG przy użyciu metod dostępnych w praktyce klinicznej.

Dodatkowym celem pracy była ocena 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamań osteoporotycznych u pacjentów z ChZJ przy pomocy dostępnej od niedawna polskiej wersji algorytmu FRAX.

# Rozdział 3

## Materiał i metody

### 3.1 Informacje ogólne

Badanie miało charakter obserwacyjny, przekrojowy, prowadzone było w jednym ośrodku, zgodnie z Deklaracją Helsińską. Zostało przeprowadzone w latach 2009-2013.

### 3.2 Materiał

#### 3.2.1 Selekcja osób badanych

Uczestnictwo w badaniu proponowano pacjentom Poradni Gastroenterologicznej UCK z co najmniej 5 letnim przebiegiem WZJG lub ChLC, zgłaszającym się kolejno na rutynowe badanie kolonoskopowe. Schorzenie musiało być potwierdzone jednoznacznym obrazem klinicznym, obrazem endoskopowym oraz badaniem histopatologicznym.

Osoby do grupy kontrolnej rekrutowano spośród pacjentów z niecharakterystycznymi dolegliwościami, które zostały skierowane na badanie kolonoskopowe. Wymagany był prawidłowy wynik tego badania oraz brak rozpoznanych chorób przewlekłych. Selekcję prowadzono tak, aby proporcje płci i kategorii wiekowych były zbliżone w obu grupach.

Wszystkie osoby zostały poinformowane o planowanym przebiegu badania oraz wyraziły pisemnie świadomą zgodę na udział. Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną działającą przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

Kryteria kwalifikujące do grupy badanej przedstawia oraz kryteria wykluczające z udziału w badaniu zawiera Tabela 6.

#### 3.2.2 Charakterystyka osób zakwalifikowanych do badania

W badaniu wzięło udział łącznie 88 pacjentów w wieku od 18 do 76 lat. Do grupy badanej zakwalifikowano 60 pacjentów, w tym 41 chorujących na WZJG

Tabela 6: Kryteria włączenia i wykluczające z badania  
*Table 6: Inclusion and exclusion criteria used in the study*

Kryteria włączenia
WZJG lub ChLC potwierdzone klinicznie, endoskopowo oraz histopatologicznie
wiek $\geq 18$ lat
co najmniej 5-letni przebieg choroby
brak objawów klinicznych zaostrzenia choroby
wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczające
współistnienie stanów wpływających na stan tkanki kostnej, w szczególności: reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zespół złego wchłaniania, endogenna hyperkortyzolemia, POChP, przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników, nadczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, aktywna choroba nowotworowa, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, sarkoidoza, biorca przeszczepu
stosowanie leków wpływających na tkankę kostną innych niż glikokortykosteroidy (analogi GnRH, inhibitory aromatazy, leki przeciwpadaczkowe, inhibitory odwrotnej transkryptazy)
stosowanie glikokortykosteroidów z innego powodu niż WZJG lub ChLC
ciąża
wycofanie świadomej zgody na udział w badaniu

oraz 19 chorujących na ChLC. Grupę kontrolną stanowiło 28 pacjentów, dobranych odpowiednio płcią i wiekiem do grupy badanej. Charakterystykę demograficzną obu grup przedstawia Tabela 7.

Tabela 7: Charakterystyka demograficzna grupy badanej oraz grupy kontrolnej  
*Table 7: Demographics of the study group and control group*

Cecha	WZJG	ChLC	WZJG+ChLC	Gr. kontr.
Liczebność	41	19	60	28
Kobiety	23	11	34	18
Mężczyźni	18	8	26	10
Odsetek kobiet	56%	57%	57%	64%
K. po menopauzie	15 (65%)	4 (36%)	19 (56%)	9 (50%)
Wiek <sup>1</sup> [lat]	52,3±14,8	43,1±15,7	49,4±15,7	49,7±15,1
Wiek <sup>2</sup> [lat]	18-76	20-76	18-76	21-74

<sup>1</sup>średnia  $\pm$  odch. std; <sup>2</sup>min. - maks.

### 3.3 Metody

U każdego pacjenta przeprowadzano:

- wywiad i badanie fizykalne
- ocenę zaawansowania i aktywności ChZJ
- badania laboratoryjne
- ocenę gęstości mineralnej kości
- ocenę ryzyka złamań osteoporotycznych metodą FRAX

Poniżej omówiono metodologię przeprowadzonych badań.

#### 3.3.1 Wywiad i badanie fizykalne

Przeprowadzono standaryzowany wywiad lekarski, ze szczególnym uwzględnieniem:

- danych dotyczących przebiegu, nasilenia objawów, leczenia ChZJ
- czynników wpływających na gospodarkę wapniowo-fosforanową i metabolizm kostny, występowania złamań niskoenergetycznych, czynników ryzyka niskiej masy kostnej.

Początkowo zakładano ustalenie skumulowanej życiowej dawki przyjętych glikokortykosteroidów, jednak okazało się to niemożliwe. Głównie ze względu na niekompletne w tym zakresie zapisy w dokumentacji, a także fakt, że pacjenci często sami modyfikowali dawki oraz nie zgłaszali się w trakcie mniej nasilonych zastrzeżeń.

U każdego pacjenta przeprowadzano pełne badanie przedmiotowe.

#### 3.3.2 Ocena zaawansowania i aktywności ChZJ

Ocenę zaawansowania i aktywności ChZJ dokonano w oparciu o retrospektywną analizę dostępną w Poradni Gastroenterologicznej UCK dokumentacji. Ocena aktualnego nasilenia ChZJ dokonywana była w oparciu o ocenę kliniczną, wyniki badań laboratoryjnych (np. stężenie CRP), wynik badania endoskopowego jelita oraz histopatologicznego wycinków pobranych ze zmian w śluzówce jelita. Nie została jak dotąd opracowana jedna, uniwersalna, powszechnie akceptowana skala pozwalająca w sposób wyczerpujący, ilościowo określić stopień nasilenia ChZJ [85]. W przeprowadzonym badaniu wykorzystano rekomendowane przez towarzystwa gastroenterologiczne skale stosowane w praktyce klinicznej oraz badaniach klinicznych. U pacjentów z WZJG oceniono:

- nasilenie objawów klinicznych wg zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa
- rozległość zmian zapalnych w jelicie grubym wg klasyfikacji montrealskiej
- nasilenie stanu zapalnego w jelicie grubym w skali Mayo

U pacjentów z ChLC oceniono:

- nasilenie objawów klinicznych choroby w skali CDAI
- rozległość zmian zapalnych wg klasyfikacji montrealskiej

Poniżej zamieszczono krótką charakterystykę zastosowanych skal.



**Zmodyfikowana Skala Truelove’a i Wittsa** Do oceny nasilenia objawów WZJG wykorzystano zmodyfikowaną skalę Truelove’a i Wittsa (ang. Modified Truelove-Witts Severity Index, MTWSI) [59]. Skala ta ocenia 8 elementów: 7 objawów z wywiadu oraz 1 cechę ocenianą w badaniu przedmiotowym (tkliwość brzucha przy palpacji). Elementy tej skali przedstawia Tabela 8. Maksymalna możliwa liczba punktów to 21. Za remisję kliniczną przyjmuje się wynik  $\leq 10$ .

Tabela 8: Zmodyfikowana skala Truelove’a i Wittsa  
*Table 8: Modified Truelove-Witts scale*

Cecha	Punktacja
Liczba wypróżnień na dobę	0-4
Wypróżnienia w nocy lub budzące pacjenta wczesnie rano	0-1
Obecność krwi w stolcu	0-3
Nietrzymanie stolca	0-1
Nasilenie bólów brzucha	0-3
Ogólne samopoczucie	0-5
Stosowanie leków przeciwbiegunkowych / narkotycznych	0-1
Tkliwość brzucha przy palpacji	0-3

**Klasyfikacja montrealaska dla WZJG** Klasyfikacja ta opisuje miejsca występowania zmian zapalnych w jelicie grubym. Ocena przeprowadzona wizualnie w trakcie badania kolonoskopowego. Poszczególne stopnie tej skali i ich opis przedstawia Tabela 9.

Tabela 9: Klasyfikacja montrealaska dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego  
*Table 9: Montreal scale for ulcerative colitis*

Cecha	Opis ogólny	Zasięg zmian
E1	<i>proctitis</i>	dystalnie od zgięcia esiczo-odbytniczego
E2	dystalne WZJG	dystalnie od zgięcia śledzionowego okrężnicy
E3	<i>pancolitis</i>	proksymalnie do zg. śledzionowego

**Skala Mayo** Skala ta służy do oceny nasilenia stanu zapalnego w śluzówce jelita grubego u pacjentów z WZJG. Określa się je makroskopowo w trakcie badania kolonoskopowego. Charakterystykę zmian oraz odpowiadającą im punktację przedstawia Tabela 10.

**CDAI** Skala CDAI (ang. Crohn’s disease activity index) opisuje nasilenie objawów klinicznych ChLC [8]. Uwzględnia 8 parametrów, w tym 5 danych z wywiadu, 1 objaw fizyczny (opór patologiczny w jamie brzusznej), 1 pomiar laboratoryjny (hematokryt) oraz 1 pomiar antropometryczny (masa ciała). Do każdego z tych parametrów przypisane są odpowiednie wagi. Szczegóły przedstawia Tabela 11.

Tabela 10: Skala Mayo nasilenia zmian endoskopowych w przebiegu WZJG  
*Table 10: Mayo scale of endoscopic severity of ulcerative colitis*

Obraz endoskopowy	Punktacja
prawidłowy	0
niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i kruchość śluzówki	1
brak siatki naczyniowej, nadżerki, znaczna kruchość śluzówki	2
samoistne krwawienie, owrzodzenia	3

Liczba punktów poniżej 150 wskazuje na remisję ChLC, a na ciężki rzut choroby wskazuje liczba punktów powyżej 450.

Tabela 11: Skala CDAI do oceny nasilenia objawów ChLC  
*Table 11: Crohn's Disease Activity Index*

Parametr	Wsp. wagowy
Liczba płynnych / papkowatych wypróżnień ostatnim tyg.	x 2
Nasilenie bólu w czasie ostatniego tygodnia (0-3)	x 5
Ogólne samopoczucie w ostatnim tygodniu (0-4)	x 7
Obecność powikłań pozajelitowych <sup>1</sup>	x 20
- dolegliwości stawowe	
- zapalenie tęczówki lub naczyniówki oka	
- rumień guzowaty lub piodermia zgorzelinowa	
lub aftowe zapalenie j. ustnej	
- szczelina odbytu lub przetoka lub ropień okołodbytniczy	
- przetoki jelitowe	
- stany podgorączkowe > 37,7°C	
Przyjmowanie leków przeciwbiegunkowych	x 30
Wyczuwalny palpacyjnie opór patolog. w jamie brzusznej	x 10
Hematokryt < 0,47 u mężczyzn i < 0,42 u kobiet	x 6
Ubytek masy ciała <sup>2</sup>	x 1

<sup>1</sup> za każde powikłanie; <sup>2</sup> za każdy % ubytku poniżej przeciętnej masy ciała

**Klasyfikacja montrealaska dla ChLC** Chorobę Leśniowskiego-Crohna klasyfikuje się w oparciu o trzy główne cechy – wiek pacjenta w momencie rozpoznania, lokalizacje w których występują zmiany zapalne oraz przebieg choroby (występowanie przetok lub zwężeń w przewodzie pokarmowym). Szczegóły tej klasyfikacji zostały przedstawione w Tabeli 12.

### 3.3.3 Ocena gęstości mineralnej kości

Pomiary składnika mineralnego kości badano metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (ang. dual energy X-ray absorptiometry) przy użyciu komercyjnego densytometru Excell firmy Norland (Fort Atkin-

Tabela 12: Klasyfikacja montrealaska dla choroby Leśniowskiego-Crohna  
*Table 12: Montreal scale for Crohn's disease*

Wiek w momencie rozpoznania	
A1	< 16 r.ż.
A2	między 17 a 40 r.ż.
A3	> 40 r.ż.
Lokalizacja zmian	
L1	jelito kręte
L2	jelito grube
L3	jelito kręte oraz jelito grube
L4	zajęcie górnego odcinka przewodu pokarmowego
Przebieg	
B1	bez zwężeń oraz przetok
B2	zwężenia przewodu pokarmowego
B3	przetoki
p	zmiany okołodbytowe

son, Wisconsin, Stany Zjednoczone AP). Densytometr wyposażony był w oprogramowanie Illuminatus DXA Software w wersji 4.3.0. Przeprowadzono pomiar BMD w kręgach L1-L4 oraz bliższej nasadzie kości udowej. Kalibracji densytometru dokonywano co dzień z zastosowaniem dedykowanego fantomu, współczynniki zmienności pomiarów wynosiły 1,0% dla kręgów oraz 1,2% dla szyjki kości udowej. Za densytometryczne kryterium rozpoznania osteoporozy przyjęto wynik pomiaru dla którego wskaźnik T-score  $\leq -2,5$  lub Z-score  $\leq -2$ .

### 3.3.4 Badania laboratoryjne

Do badań laboratoryjnych pacjenci zgłaszali się na czczo, w godzinach porannych. Pobierano krew z żyły łokciowej oraz pojedynczą próbkę moczu. Krew po odwirowaniu przechowywano w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$ , aż do wykonania oznaczeń. Wszystkie badania wykonano przy użyciu komercyjnych metod rutynowo stosowanych w Centralnym Laboratorium Klinicznym UCK kierowanym przez p. dr n. med. Annę Skibowską-Bielińską.

**Dezoksyperydynolina** Włókna kolagenowe stabilizowane są przez elementy sieciujące (ang. *cross links*), zwiększające ich rozciągliwość i wytrzymałość. Dezoksyperydynolina jest składnikiem elementów sieciujących kolagen w tkance kostnej. Określenie wydalania tego aminokwasu z moczem wykorzystywana jest w praktyce klinicznej do oceny aktualnego nasilenia procesu resorpcji tkanki kostnej. Oznaczenie wykonano metodą immunochemiluminescencyjną na analizatorze Immulite 1000 przy użyciu testu firmy Siemens. Zakres referencyjny u kobiet wynosił 2,3 – 5,4 , u mężczyzn - 3,0 – 7,4 nmol/mmol kreatyniny. Współczynnik zmienności CV wg pomiarów laboratorium wynosił 3,65%.

**Osteokalcyna** Osteokalcyna jest jednym z niekolagenowych białek występujących w macierzy tkanki kostnej. Produkowana jest przez osteoblasty, oznaczenie jej stężenia jest przydatne do oceny aktywności procesów kościotworzenia. Oznaczenie wykonano metodą immunochemiluminescencyjną na analizatorze Immulite 1000 przy użyciu testu firmy Siemens. Zakres referencyjny wynosił 3,1 – 13,7 ng/ml. Współczynnik zmienności CV wg pomiarów laboratorium wynosił 11,6%.

**Parathormon** Wykonano oznaczenia parathormonu *intact* metodą immunochemiluminescencyjną na analizatorze Immulite 1000 przy użyciu testu firmy Siemens. Zakres referencyjny - 10 – 62 pg/ml. Współczynnik zmienności CV wg pomiarów laboratorium wynosił 9,1%. Wtórnią nadczynność przytarczyc rozpoznawano, jeśli stężenie PTH było powyżej zakresu referencyjnego i stężenie wapnia było w normie lub obniżone.

**25-hydroksycholekalcyferol** Oznaczenie wykonano metodą immunochemiluminescencyjną na analizatorze Liaison XL przy użyciu testu firmy DiaSorin. Zakres referencyjny 4,8 – 52,8 ng/ml. Współczynnik zmienności CV wg pomiarów laboratorium wynosił 15,7%. Niedobór witaminy D rozpoznawano, gdy stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu < 20 ng/ml.

**Fosfataza alkaliczna** Wykonano oznaczenia aktywności całkowitej fosfatazy alkalicznej metodą immunochemiluminescencyjną na analizatorze Immulite 1000 przy użyciu testu firmy Siemens. Zakres referencyjny 40 – 150 U/l.

**Wapń, fosforan nieorganiczny** Oznaczenia wykonano przy użyciu rutynowych metod laboratoryjnych, zakres referencyjny stężeń wapnia wynosił 8,9 – 10,0 mg/dl, fosforanów 2,3 – 4,7 mg/dl.

### 3.3.5 Ocena ryzyka złamań przy użyciu metody FRAX

W badanym materiale oceniono częstość występowania poszczególnych klinicznych czynników ryzyka oraz obliczono 10-letnie bezwzględne ryzyko złamania osteoporotycznego dla każdej osoby przy użyciu algorytmu dla populacji polskiej. Obliczenia przeprowadzono przy użyciu komputera oraz usługi internetowej World Wide Web (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=po&country=40>). Uwzględniano pomiary BMD w szyjce kości udowej. Zgodnie z polskimi rekomendacjami postępowania w osteoporozie w niniejszej pracy przyjęto następujące kategorie ryzyka złamania: małe (<5%), średnie (5-10%) i duże (>10%) [60].

### 3.3.6 Analiza statystyczna

Przed przystąpieniem do właściwej analizy przeprowadzono walidację oraz czyszczenie danych. Sporządzono standardowe statystyki opisowe oraz oceniono

zgodność rozkładów zmiennych z rozkładem normalnym (wzrokowa ocena histogramu i test Kołmogorowa-Smirnowa). Zmienne, których rozkład odbiegał znacznie od normalnego poddawano transformacji celem uwzględnienia ich w analizach parametrycznych. Porównania międzygrupowe zmiennych o rozkładzie normalnym lub zbliżonym do normalnego dokonano przy użyciu wieloczynnikowej analizy wariancji (MANOVA). Aby zminimalizować potencjalny wpływ (ang. *confounding*) płci, wieku oraz BMI na obserwowane wyniki, czynniki te zostały uwzględnione w modelu MANOVA jako zmienne niezależne. Korelacje pomiędzy badanymi zmiennymi oceniano metodą Pearsona lub Spearmana. Zmienne jakościowe porównywano przy użyciu testu  $\chi^2$  lub testu dokładnego wg. Fishera, stosownie do liczebności w poszczególnych kategoriach. Za istotne statystycznie uznawano wyniki, dla których współczynnik  $p$  był mniejszy od 0,050. Celem zwiększenia czytelności tabel i rycin, wartości  $p > 0,100$  oznaczano jako „ns”. Wszystkie operacje na danych oraz analizy statystyczne przeprowadzono przy pomocy komputera osobistego z zastosowaniem pakietu statystycznego STATA 13.1 firmy StataCorp LP (Stany Zjednoczone Ameryki Płn.).

# Rozdział 4

## Wyniki

### 4.1 Ocena przebiegu klinicznego i aktywności ChZJ

Wśród chorujących na WZJG mediana czasu jej trwania wyniosła 12 lat. U większości osób zmiany zapalne obejmowały całą okrężnicę lub lewą jej połowę, a nasilenie stanu zapalnego w ocenie endoskopowej było małe. Leczenie chirurgiczne przebyło 12% badanych, niemal wszyscy pacjenci stosowali farmakoterapię. Nasilenie objawów klinicznych ocenione w skali MTWSI było niskie. Stan odżywienia wyrażony przez wskaźnik BMI był dobry, średnio  $25,4 \text{ kg/m}^2$ , z relatywnie małym odchyleniem standardowym. Szczegółową charakterystykę pacjentów z WZJG przedstawia Tabela 13.

Tabela 13: Charakterystyka kliniczna pacjentów z WZJG (n=41)  
*Table 13: Clinical characteristics of patients with ulcerative colitis*

Cecha	Wartość
Czas trwania choroby	12 lat (5-35)
BMI $\text{kg/m}^2$	$25,4 \pm 4,2$
Rozległość zmian zapalnych w Skali Montrealskiej	
E1 / E2 / E3 / b.d.	9 / 13 / 16 / 3
Nasilenie zmian endoskopowych w skali Mayo	
0 / 1 / 2 / 3 / b.d.	9 / 22 / 5 / 1 / 4
Aktywność kliniczna w skali MTWSI	$2,22 \pm 2,0$
Przebyte zabiegi na przewodzie pokarmowym	
- Gastrektomia	1 (2%)
- Resekcja odcinkowa j. grubego	2 (5%)
- Resekcja całkowita j. grubego	2 (5%)
Aktualne leczenie farmakologiczne	
- Pochodne ASA doustnie	40 (98%)
- Azatiopryna	5 (12%)
- GKS – w wywiadzie <sup>1</sup>	27 (79%)
- GKS – obecnie	12 (29%)
- GKS – obecnie, dawka <sup>2</sup>	$8,6 \pm 6,6$

<sup>1</sup> terapia przez  $\geq 3$  miesiące; <sup>2</sup> w przeliczeniu na prednizon; b.d. - brak danych

Dane przedstawione jako liczebność (odsetek), średnia  $\pm$  odch. std. lub mediana (min.-max.)

Wśród osób z ChLC mediana czasu trwania choroby wynosiła 10 lat, większość pacjentów zachorowała w przedziale wiekowym 17-40 r.ż. U większości pacjentów zmiany zapalne stwierdzono jednocześnie w zakresie jelita cienkiego oraz grubego, częste było występowanie zmian w okolicy odbytu. W górnym odcinku przewodu pokarmowego zmiany ujawniono tylko u 1 osoby. Dominowały przebiegi ze zwężeniami i przetokami, postać zapalna stanowiła relatywnie niewielki odsetek (ok. 20%). Nasilenie objawów klinicznych ocenione w skali CDAI było niskie. Bliższe dwie trzecie pacjentów przebyło resekcję odcinkową przewodu pokarmowego. Szczegółową charakterystykę pacjentów z ChLC przedstawia Tabela 14.

Tabela 14: Charakterystyka kliniczna pacjentów z ChLC (n=19)  
*Table 14: Clinical characteristics of patients with Crohn's Disease*

Cecha	Wartość
Czas trwania choroby	10 lat (5-30)
BMI $\text{kg}/\text{m}^2$	$22,7 \pm 4,6$
Wiek zachorowania	
A1 / A2 / A3	2 / 14 / 3
Występowanie zmian chorobowych	
L1 / L2 / L3 / L4	6 / 4 / 9 / 1/19
Przebieg kliniczny	
B1 / B2 / B3 / p	4 / 8 / 11 / 10
Aktywność kliniczna w skali CDAI	$65,6 \pm 34,6$
Przebyte zabiegi na przewodzie pokarmowym	
- Resekcja odcinkowa j. cienkiego	9 (47%)
- Resekcja całkowita j. grubego	8 (44%)
Aktualne leczenie farmakologiczne	
- Pochodne ASA doustnie	16 (84%)
- Azatiopryna	7 (37%)
- GKS – w wywiadzie <sup>1</sup>	18 (97%)
- GKS – obecnie	8 (42%)
- GKS – obecnie, dawka <sup>2</sup>	$11,2 \pm 5,2$

<sup>1</sup> terapia przez  $\geq 3$  miesiące; <sup>2</sup> w przeliczeniu na prednizon

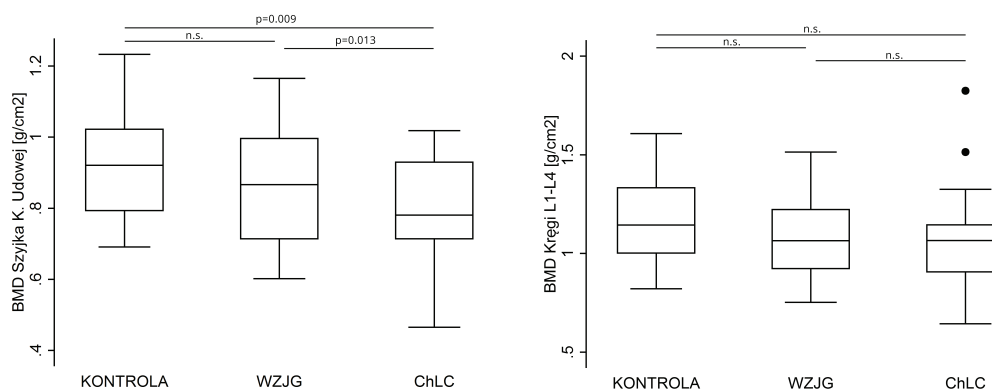
Dane przedstawione jako liczebność (odsetek), średnia  $\pm$  odch. std. lub mediana (min.-max.)

Podsumowując powyższe dane, grupę badaną stanowiły osoby z długoletnią chorobą o relatywnie dużym zasięgu zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym, których nasilenie objawów w momencie badania było niewielkie.

## 4.2 Wyniki pomiarów gęstości mineralnej kości

Pomiary BMD przeprowadzono u 82 z 88 osób, 6 nie zgłosiło się na badanie densytometryczne. Uzyskane wyniki, z podziałem na grupy, przedstawia Tabela 15.

W kręgach lędźwiowych średnie wartości BMD nie różniły się pomiędzy grupami. W szyjce kości udowej stwierdzono znacząco niższe wartości BMD u osób z ChLC w porównaniu z osobami zdrowymi ( $p=0,009$ ) oraz osobami chorującymi na WZJG ( $p=0,013$ ). Ilustruje to także Rycina 3. U chorych na WZJG średnie BMD w szyjce kości udowej nie różniły się znamienne od osób z grupy kontrolnej.



Rycina 3: Wartości BMD w kręgach lędźwiowych oraz szyjce kości udowej  
*Figure 3: BMD measurements in lumbar spine and femoral neck*

Tabela 15: Wyniki pomiarów BMD w kręgach lędźwiowych oraz szyjce kości udowej

*Table 15: Results of BMD measurements in lumbar spine and femoral neck*

Lokalizacja	[1] Kontrola	[2] WZJG	[3] ChLC	[1] vs [2]	[1] vs [3]	[2] vs [3]
Kręgi lędźw.	1,171±0,21	1,087±0,21	1,075±0,27	ns	ns	ns
Szyjka k. ud.	0,910±0,15	0,868±0,15	0,786±0,16	ns	0,009	0,013

Dane przedstawione jako średnia ± odch. std. w [g/cm<sup>2</sup>] oraz wartości współczynnika p.

Analizie poddano także obliczone na podstawie pomiarów BMD wartości wskaźników T-score oraz Z-score. Jako wynik ostateczny przyjęto niższy z dwóch pomiarów przeprowadzonych u badanej osoby. Rozkład wartości T- oraz Z-score w poszczególnych grupach przedstawia Rycina 4. Częstość występowania nieprawidłowych wartości T- oraz Z-score w poszczególnych grupach zawiera Tabela 16.

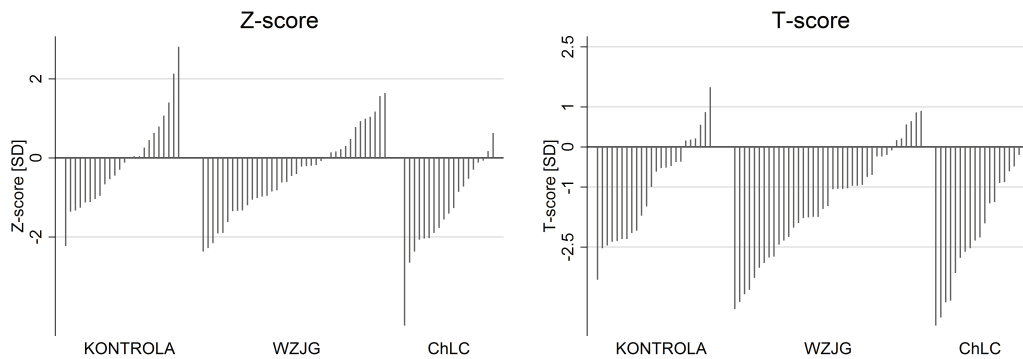
Tabela 16: Wartości T-score oraz Z-score wg lokalizacji i grup  
*Table 16: T-scores and Z-scores by localization and group*

Wynik	[1] Kontrola	[2] WZJG	[3] ChLC	[1] vs [2]	[1] vs [3]	[2] vs [3]
Z <sub>sc</sub> > -2	23 (95,8%)	36 (92,3%)	13 (68,4%)	ns	0,033	0,047
Z <sub>sc</sub> ≤ -2	1 (4,2%)	3 (7,7%)	6 (31,6%)			
T <sub>sc</sub> ≥ -1	13 (54,2%)	15 (38,5%)	6 (31,6%)			
-2,5 < T <sub>sc</sub> < -1	9 (37,5%)	15 (38,5%)	5 (26,3%)	ns	0,033	ns
T <sub>sc</sub> ≤ -2,5	2 (8,3%)	9 (23,0%)	8 (42,1%)			

Dane przedstawione jako liczebność (odsetek w grupie) oraz wartości współczynnika p.

Częstość występowania Z-score ≤ -2 u pacjentów z WZJG wynosiła 7,7% i nie różniła się od częstości zaobserwowanej w grupie kontrolnej (4,2%) w sposób statystycznie. Częstość występowania Z-score ≤ -2 u pacjentów z ChLC wynosiła 31,6% i była statystycznie znacznie wyższa od częstości zaobserwowanej w grupie kontrolnej (p=0,033) oraz zaobserwowanej u pacjentów z WZJG (p=0,047). Częstość występowania T-score ≤ -2,5 u pacjentów z WZJG wynosiła





Rycina 4: Wartości T- oraz Z-score w kręgach lędźwiowych oraz szyjce kości udowej

*Figure 4: T- and Z-scores in lumbar spine and femoral neck*

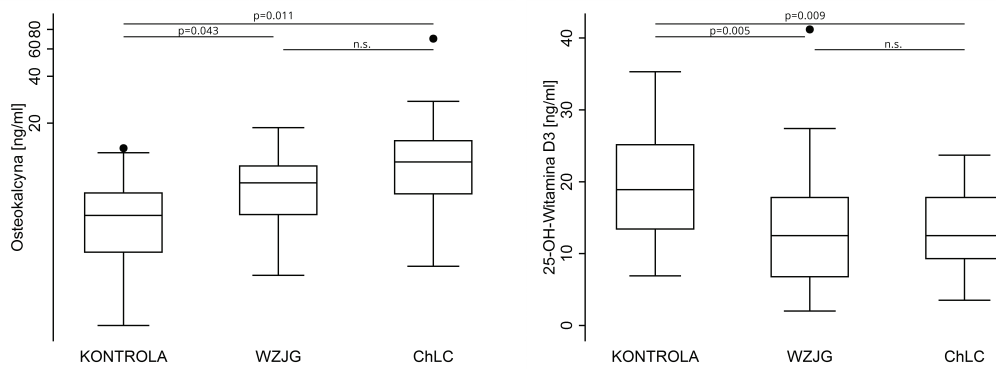
23,1%, podczas gdy w grupie kontrolnej było to 8,3%. Różnica ta okazała się jednak nieistotna statystycznie. Częstość występowanie T-score  $\leq -2,5$  u pacjentów z ChLC wynosiła 42,1% i była znamienne wyższa od zaobserwowanej w grupie kontrolnej ( $p=0,033$ ). Różnica pomiędzy grupami WZJG z ChLC w tym zakresie okazała się nieistotne statystycznie.

Za kryterium osteoporozy w niniejszej pracy przyjęto wynik BMD, dla którego wskaźnik T-score  $\leq -2,5$  lub Z-score  $\leq -2$ . W grupie pacjentów z ChZJ (WZJG+ChLC) stwierdzono 17 osób z T-score  $\leq -2,5$ . Wśród nich 8 miało jednocześnie Z-score  $\leq -2$ . Tylko jedna osoba nie spełniająca kryterium T-score (wyniosło -2,3) miała wskaźnik Z-score  $\leq -2$ . Ostatecznie rozpoznano osteoporozę u 18 osób z 58 (31,0%) ocenianych densytometrycznie pacjentów z ChZJ (WZJG+ChLC) oraz u 2 z 22 (9,1%) osób z grupy kontrolnej. W oparciu o wynik testu dokładnego (Fishera) można założyć, że ryzyko występowania osteoporozy w ChZJ jest znamienne wyższe niż wśród osób zdrowych ( $p=0,046$ ), wartość ilorazu szans wyniosła 4,9 (95% CI: 1,01-47,2).

### 4.3 Wyniki badań laboratoryjnych

Uzyskane wyniki badań laboratoryjnych przedstawia Tabela 17.

Średnie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu, w odniesieniu do grupy kontrolnej, były znamienne niższe zarówno wśród pacjentów z WZJG ( $13,1 \pm 8,3$  vs  $19,3 \pm 7,5$ ;  $p=0,005$ ), jak i ChLC ( $13,0 \pm 5,9$  vs  $19,3 \pm 7,5$ ;  $p=0,009$ ). Różnica pomiędzy osobami z WZJG a osobami ChLC nie była znamienne statystycznie. W porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono statystycznie znamienne wyższe średnie stężenie osteokalcyny u chorujących na WZJG ( $8,7 \pm 4,5$  vs  $5,6 \pm 3,2$ ;  $p=0,043$ ) oraz ChLC ( $15,3 \pm 17,0$  vs  $5,6 \pm 3,2$ ;  $p=0,011$ ). Różnica pomiędzy osobami z WZJG a osobami ChLC nie była znamienne statystycznie. Różnice międzygrupowe w zakresie stężeń osteokalcyny i 25-hydroksycholekalcyferolu ilustruje Rycina 5. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic międzygrupowych w zakresie średnich wartości wydalania dezoksyperydynoliny, stężenia parathormonu, wapnia i fosforanów.



Rycina 5: Stężenia osteokalcyny i 25-OH-cholekalcyferolu w badanych grupach  
*Figure 5: Osteocalcin and 25-OH-cholecalciferol concentrations by groups*

Tabela 17: Wyniki pomiarów laboratoryjnych  
*Table 17: Laboratory results*

Wynik	[1] Kontrola	[2] WZJG	[3] ChLC
25-OH-D ng/ml	19,3 ± 7,5	13,1 ± 8,3 <sup>†</sup>	13,0 ± 5,9 <sup>‡</sup>
PTH pg/ml	47,5 ± 22,9	53,0 ± 36,0	44,4 ± 26,0
Osteokalcyna ng/ml	5,6 ± 3,2	8,7 ± 4,5 <sup>*</sup>	15,3 ± 17,0 <sup>**</sup>
Dezoksypirydynolina nmol/mmol kr.	6,1 ± 2,5	7,4 ± 4,7	8,1 ± 4,9
Wapń całk. mg/dl	9,4 ± 0,4	9,3 ± 0,5	9,2 ± 0,4
Fosforan mg/dl	3,5 ± 0,5	3,4 ± 0,5	3,5 ± 0,4
Fosfataza alk. U/l	64,8 ± 19,0	64,2 ± 25,0	75,3 ± 37,5

<sup>†</sup> [2] vs [1] p=0,005; <sup>‡</sup> [3] vs [1] p=0,009; <sup>\*</sup> [2] vs [1] p=0,043; <sup>\*\*</sup> [3] vs [1] p=0,011

Dane przedstawione jako średnia ± odch. std.

Obserwowaną w poszczególnych grupach częstość występowania nieprawidłowych wyników laboratoryjnych przedstawia Tabela 18.

Obniżone stężenia 25-OH-cholekalcyferolu stwierdzono u 53,6% osób z grupy kontrolnej oraz 80,5% z grupy WZJG i 89,5% osób z ChLC. W oparciu o test  $\chi^2$  można stwierdzić, że częstość występowania niedoboru witaminy D była znamienne wyższa w grupie WZJG niż w grupie kontrolnej (p=0,017) oraz znamienne wyższa u pacjentów z ChLC niż w grupie kontrolnej (p=0,010). Nie stwierdzono natomiast, aby pacjenci z WZJG i ChLC różnili się znamienne od siebie pod tym względem.

Częstość występowania podwyższonego stężenia PTH, była relatywnie wysoka zarówno wśród osób z WZJG oraz ChLC (21,9 oraz 36,8%), jak i grupie kontrolnej (17,9%). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Obserwowano częstsze występowanie podwyższonego stężenia osteokalcyny u osób z ChLC w porównaniu do grupy kontrolnej (21,1% vs 3,6%), jednak ta różnica okazała się nie być istotna statystycznie (p=0,142), podobnie jak różnice pomiędzy WZJG a ChLC oraz WZJG a grupą kontrolną.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zwiększonego wydalania dezoksypirydynoliny, zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej pomiędzy badanymi grupami. Stężenia wapnia i fosforanów w surowicy mieściły się w zakresie referencyjnym u wszystkich badanych pacjentów.

Tabela 18: Częstość występowania nieprawidłowych wyników pomiarów laboratoryjnych wg grup

Table 18: Prevalence of abnormal laboratory results by groups

Wynik	[1] Kontrola	[2] WZJG	[3] ChLC
↓ 25-OH-witamina D	15 (53,6%)	33 (80,5%) <sup>†</sup>	17 (89,5%) <sup>‡</sup>
↑ PTH	5 (17,9%)	9 (21,9%)	7 (36,8%)
↑ Osteokalcyna	1 (3,6%)	3 (7,3%)	4 (21,1%)
↑ Dezoksyperydynolina	11 (39,3%)	20 (48,8%)	7 (36,8%)
↑ Fosfataza alk.	–	1 (2,4%)	1 (5,2%)

↑ / ↓ - wynik badania powyżej/poniżej zakresu referencyjnego

<sup>†</sup> [2] vs [1] p=0,017; <sup>‡</sup> [3] vs [1] p=0,010

Rozpatrując wszystkich przebadanych pacjentów z ChZJ łącznie (60 osób z WZJG i ChLC), obniżone stężenie 25-OH-D stwierdzono u 83,3%, podwyższone stężenie PTH u 26,7%, podwyższone stężenie osteokalcyny u 11,7%, zwiększone wydalanie dezoksyperydynoliny u 45,0%, zwiększoną aktywność fosfatazy alkalicznej u 3,3%. W oparciu o test  $\chi^2$  można stwierdzić, że pacjenci z ChZJ mieli większe ryzyko niedoboru witaminy D (p=0,003), wartość ilorazu szans wyniosła 4,3 (95% CI: 1,4-13,4). Ryzyko występowania pozostałych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych nie było zwiększone w odniesieniu do grupy kontrolnej.

#### 4.4 Charakterystyka porównawcza osób z ChZJ oraz znacznie obniżoną BMD

Chorujące na ChZJ osoby, u których stwierdzono BMD w zakresie odpowiadającym osteoporozie porównano z osobami o wyższych wartościach BMD. Wyniki przedstawia Tabela 19. W zestawieniu znalazły się wyłącznie cechy, które opisują zarówno ChLC, jak i WZJG. Uwzględnienie cech specyficznych dla poszczególnych postaci ChZJ (tj. lokalizacja i nasilenie zmian w ocenie endoskopowej, aktywność kliniczna w skali MTWSI lub CDAI) nie było możliwe ze względu na zbyt małe liczebności po kolejnym podziale na podgrupy.

Wśród osób ze znacznie obniżonymi wartościami BMD stwierdzono dwukrotnie większy odsetek mężczyzn (67% vs 33%; p=0,015), ponad czterokrotnie większy odsetek osób z wywiadem odcinkowej resekcji jelita cienkiego (33% vs 7,5%; p=0,012). Osoby z niskim BMD cechowały także niższe BMI (średnio o 2,4 kg/m<sup>2</sup>), dłuższy czas trwania choroby (mediana większa o 4,5 roku) oraz większe dawki glikokortykosteroidów (mediana większa o 2,5 mg), jednak współczynnik istotności statystycznej dla tych czynników przekraczał nieznacznie przyjętą w pracy wartość 0,050. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w zakresie pozostałych ocenianych czynników, tj. wieku, odsetka palaczy, stosowania glikokortykosteroidów w wywiadzie, częstości występowania nieprawidłowych wyników laboratoryjnych.

Tabela 19: Charakterystyka porównawcza osób z ChZJ oraz obniżoną BMD  
*Table 19: Comparative summary of IBD patients with low BMD*

Cecha	$T_{sc} \leq -2.5$ lub $Z_{sc} \leq -2$	$T_{sc} > -2.5$ oraz $Z_{sc} > -2$	p
Liczebność	18	40	–
Odsetek mężczyzn	66,7%	32,5%	0,015
Wiek	$56,4 \pm 15,9$	$46,9 \pm 14,7$	ns
BMI $\text{kg}/\text{m}^2$	$22,8 \pm 4,7$	$25,2 \pm 4,3$	0,061
Palenie tytoniu	16,7%	7,5%	ns
Czas trwania ChZJ	15,5	11,0	0,088
Resekcja j. cienkiego	33,3%	7,5%	0,012
Resekcja j. grubego	33,3%	15,4%	0,165
GKS – w wyw. <sup>1</sup>	93%	88%	ns
GKS – akt. dawka <sup>2</sup>	2,5	0	0,051
↑Dezoksyperydynolina	50%	45%	ns
↑Osteokalcyna	11,1%	12,5%	ns
↑PTH	33,3%	25%	ns
↓25-OH-witamina D	94,4%	77,5%	ns

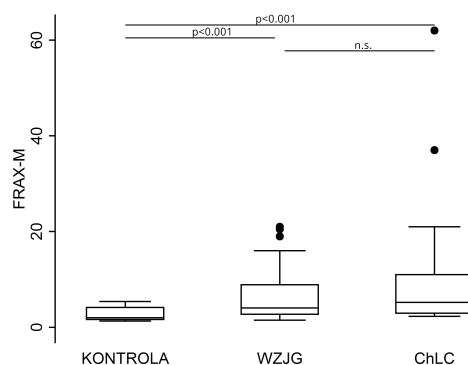
<sup>1</sup> terapia przez  $\geq 3$  miesiące; <sup>2</sup> w przeliczeniu na prednizon, mediana

↑ / ↓ - wynik badania powyżej/poniżej zakresu referencyjnego

## 4.5 Ryzyko złamań niskoenergetycznych

Obliczone dzięki algorytmowi FRAX 10-letnie ryzyko bezwzględne głównych złamań osteoporotycznych podsumowują Tabela 20 oraz Rycina 6. Rozkład wyników FRAX cechował się znaczną skośnością, dlatego za główną statystykę charakteryzującą badane grupy wybrano medianę.

W grupie kontrolnej mediana ryzyka złamań wyniosła 2,0%. Wśród badanych z WZJG mediana ta była dwukrotnie wyższa i wyniosła 4,0%. Różnica pomiędzy tymi grupami była statystycznie istotna ( $p < 0,001$ ). W grupie chorujących na ChLC mediana ryzyka złamań wyniosła 5,2% i była 2,6-krotnie wyższa niż w grupie kontrolnej, a różnica ta także była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ). Różnica pomiędzy pacjentami z WZJG a ChLC nie była statystycznie znamienne.



Rycina 6: Dziesięcioletnie ryzyko bezwzględne głównych złamań osteoporotycznych wg grup

*Figure 6: 10-year absolute risk of major osteoporotic fractures by groups*

Tabela 20: Dziesięcioletnie ryzyko bezwzględne głównych złamań osteoporotycznych wg grup

*Table 20: 10-year absolute risk of major osteoporotic fractures by groups*

FRAX-M	[1] Kontrola	[2] WZJG	[3] ChLC
średnia $\pm$ odch.std.	2,7% $\pm$ 1,4	6,7% $\pm$ 5,8	11,1% $\pm$ 14,9
mediana	2,0%	4,0% <sup>†</sup>	5,2% <sup>‡</sup>

<sup>†</sup> [2] vs [1] p<0,001; <sup>‡</sup> [3] vs [1] p<0,001

Uwzględniając rekomendowane dla populacji polskiej progi odcięcia [60], dokonano stratyfikacji pacjentów na osoby z wysokim, średnim i niskim ryzykiem złamań. Wyniki prezentuje Tabela 21. W kategorii niskiego ryzyka złamań znalazła się większość osób z grupy kontrolnej (92,9%) oraz w przybliżeniu połowa pacjentów z grupy WZJG i ChLC (odpowiednio: 58,5% oraz 42,1%). W grupie kontrolnej nie było osób z dużym ryzykiem złamań, podczas gdy wśród osób z WZJG i ChLC odsetek takich osób wyniósł odpowiednio 19,5% i 31,6%. Na podstawie testów  $\chi^2$  oceniono różnice pomiędzy grupą WZJG a grupą kontrolną oraz pomiędzy ChLC a grupą kontrolną jako istotne statystycznie ( $p \leq 0,005$ ). Wzajemna różnica pomiędzy WZJG i ChLC nie była znacząca statystycznie. Rozpatrując wszystkich przebadanych pacjentów z ChZJ łącznie (60 osób z WZJG i ChLC), do kategorii niskiego ryzyka złamań zaliczono 53,3%, pośredniego ryzyka 23,3%, a wysokiego ryzyka 23,3%.

Tabela 21: Częstość występowania poszczególnych kategorii ryzyka złamań wg FRAX w badanych grupach

*Table 21: Prevalence of FRAX fracture risk categories in study groups*

Kategoria ryzyka	[1] Kontrola	[2] WZJG	[3] ChLC	[1] vs [2]	[1] vs [3]	[2] vs [3]
niskie (<5%)	26 (92,9%)	24 (58,5%)	8 (42,1%)			
pośr. (5%–10%)	2 (7,1%)	9 (22,0%)	5 (26,3%)	0,005	<0,001	ns
wysokie ( $\geq 5\%$ )	0	8 (19,5%)	6 (31,6%)			

# Rozdział 5

## Dyskusja

### 5.1 Omówienie uzyskanych wyników

Densytometryczne wykładniki osteoporozy obecne były u niemal co 3 pacjenta z ChZJ (31%), u 83% występował niedobór witaminy D (NWD), u 27% podwyższone stężenie PTH - wykładnik wtórnej nadczynności przytarczyc, u 45% nieprawidłowe stężenia markerów związanych z intensywnością obrotu kostnego. Blisko połowa pacjentów (47%) znalazła się w pośredniej lub wysokiej kategorii ryzyka złamań niskoenergetycznych oszacowanego metodą FRAX. Obserwacje te dotyczą grupy osób, w której ze względu na nieuleczalny charakter choroby zasadniczej oraz relatywnie młody wiek (średnio 49,4 lat), należy oczekiwać dalszej progresji zmian w szkielecie. Obserwacje te pozwalają stwierdzić, że ZMK są istotnym problemem klinicznym współtowarzyszącym ChZJ.

**Osteoporoza** Stwierdzona w badanej grupie częstość występowania osteoporozy była wyższa niż w podawana w światowym piśmiennictwie (zob. Tabela 4, s. 25). Większą stwierdzono jedynie w badaniu tunezyjskim (36%), podczas gdy w pozostałych mieściła się w zakresie od 4 do 26%. Pochodzące z Polski publikacje dr Kreli-Kaźmierczak i wsp. podają wartość 19%, zaś dra Zdrzałka i wsp. 13% [51, 111].

Jedną z przyczyn powyższej rozbieżności może być różnica w zastosowanym kryterium rozpoznania osteoporozy. W powyższych publikacjach osteoporozę definiowano najczęściej jako BMD, której odpowiadająca wartość T-score  $\leq -2,5$ . Kryterium to wywodzi się z definicji osteoporozy przyjętej w 1994 r przez WHO [42]. W mojej pracy jest ono bardziej szerokie, gdyż obejmuje także pacjentów, u których wartość Z-score wynosiła  $\leq -2$ , niezależnie od wartości T-score. Definicja WHO dotyczyła kobiet rasy Kaukaskiej w okresie pomenopauzalnym i jedynie w tej populacji została w pełni potwierdzona jej wartość diagnostyczna. U mężczyzn oraz u młodszych kobiet wiarygodność tego kryterium nie została ostatecznie potwierdzona i jego stosowanie jest przedmiotem kontrowersji [16, 21, 57]. Wykazano ponadto, że u młodych dorosłych klasyfikacja wyników badania DXA oparta wyłącznie na T-score lub Z-score prowadzi do rozbieżności diagnostycznych [17]. Warto także zauważyć, że stosowanie wskaźnika T-score, który odnosi się do szczytowej masy kostnej, jest nieuzasadnione u młodych dorosłych

przed osiągnięciem pełnej dojrzałości szkieletu (a osoby takie także uczestniczyły w omawianych badaniach). W przekonaniu Autora wynik Z-score  $\leq -2$  oznacza znacznego stopnia demineralizację i u pacjentów z ChZJ powinien być traktowany tak samo jak osteoporoza, nawet jeśli kryterium WHO nie zostało spełnione. Zastosowanie tego rozszerzonego kryterium w moim badaniu zwiększyło liczbę rozpoznań osteoporozy jedynie o 1, gdyby jednak zastosować je w pozostałych badaniach, liczba wyników klasyfikowanych w nich jako osteoporoza byłaby większa.

Inną przyczyną rozbieżności pomiędzy zaobserwowanym w badaniu własnym odsetkiem osób z osteoporozą a danymi z literatury, mogą być różnice w przebiegu i ciężkości ChZJ. Standardowa charakterystyka pacjentów w wielu publikacjach ograniczała się do struktury płci, wieku oraz średniej wartości BMI pacjentów, które w większości były porównywalne z materiałem własnym. Wiele publikacji podawało także czas trwania ChZJ, który na ogół był krótszy niż w materiale własnym. Nie podawano jednak innych danych, istotnych z punktu widzenia omawianego zagadnienia, takich jak np. odsetek pacjentów po częściowej resekcji jelita cienkiego czy rozległość i lokalizacja zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym.

**Niedobór witaminy D** W materiale własnym stwierdzono dużą częstość występowania predysponującego do osteoporozy NWD (83%). Rozwojowi NWD u chorych na ChZJ sprzyja zmniejszona jej podaż, upośledzone wchłanianie, zmniejszona aktywność fizyczna (prowadząca do mniejszej ekspozycji na światło słoneczne), hamujący wpływ cytokin prozapalnych na aktywność metabolizujących witaminę D enzymów oraz wtórna nadczynność przytarczyc [64]. W literaturze światowej częstość występowania NWD definiowanego jako stężenie 25-OH-D  $< 20$  ng/ml wśród pacjentów z ChZJ szacuje się na 25-63% [64] (zob. podrozdz. 1.5.4, s. 26). W badaniu dr Kreli-Kazmierczak i wsp. stężenia 25-OH-D  $< 20$  ng/ml stwierdzono u 84 z 177 osób z ChLC (47%).

Za większą częstość występowania NWD z pewnością odpowiada powszechne występowanie tego niedoboru w populacji źródłowej, z której wywodzą się osoby z ChZJ. Przemawia za tym stwierdzenie NWD aż u 54% zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. NWD jest w Polsce zjawiskiem powszechnym, dotyczy większości zdrowej populacji dorosłych. Odpowiedzialna za to jest zmniejszona synteza skórna (wynikająca z nasłonecznienia na naszej szerokości geograficznej, stylu życia, sposobu spędzania wolnego czasu), a także zbyt uboga w witaminę D dieta [63]. W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym przez Płudowskiego i wsp. wśród 5500 mieszkańców różnych miast Polski stężenie 25-OH-D  $< 20$  ng/ml obserwowano u 65,8% badanych [73]. Kmiec i wsp. oceniali stężenia 25-OH-D wśród mieszkańców Województwa Pomorskiego, z którego pochodzili wszyscy zrekrutowani do badania własnego pacjenci. Odsetek osób, których stężenie 25-OH-D  $< 20$  ng/ml wyniósł 84% [49].

**Wtórna nadczynność przytarczyc** W bezpośrednim związku z NWD pozostaje wtórna nadczynność przytarczyc (WNP). W NWD homeostaza wapniowa oraz normokalcemia utrzymywane są przy podwyższonej sekrecji PTH. Działają

nie PTH powoduje uwalnianie zmineralizowanego wapnia z kości oraz stymuluje jego reabsorpcję w kanalikach nerkowych. Ma to na celu zrównoważenie spowodowanego przez NWD zmniejszonego wchłaniania wapnia z jelit. W materiale własnym podwyższone stężenia PTH stwierdzono u 27% pacjentów z ChZJ oraz u 17,9% osób z grupy kontrolnej (różnica nieznamienna statystycznie). W badaniu dr Kreli-Kazmierczak i wsp. wykładniki WNP obserwowano u 31% pacjentów z ChZJ oraz u 46% z grupy kontrolnej [51]. W badaniu przeprowadzonym przez norweski zespół WNP stwierdzono u 25% pacjentów z ChZJ [35] (badanie bez grupy kontrolnej). Poza wymienionymi, w światowym piśmiennictwie niewiele jest publikacji dotyczących rozpowszechnienia i znaczenia WNP wśród chorujących na ChZJ (por. podrozdz. 1.5.4, s. 27).

W pierwotnej nadczynności przytarczyc długotrwałe działanie PTH na kości prowadzi do głębokich zmian w jej strukturze, których skrajną manifestacją jest *osteitis fibrosa cystica*. Stan ten charakteryzuje się postępującą resorpcją kości korowej, formowaniem się torbieli, guzów brunatnych oraz występowaniem złamańiskoenergetycznych. Spotykany jest on także u pacjentów z nadczynnością przytarczyc wtórną do przewlekłej niewydolności nerek. Nie wiadomo natomiast, jakie odległe konsekwencje dla szkieletu ma WNP będąca skutkiem NWD. Seitz i wsp. zwrócili uwagę, że u pacjentów ze złamaniami szyjki kości udowej często występuje NWD z towarzyszącą WNP, czemu w ocenie histomorfometrycznej towarzyszą cechy upośledzonej mineralizacji osteoidu [87]. Wśród przebadanych przez Siffledeena i wsp. chorych z ChLC, pacjenci ze złamaniami kompresyjnymi kręgow mieli wyższe stężenia PTH niż osoby bez tych złamań [91]. Jest zatem prawdopodobne, że u pacjentów z ChZJ pojawienie się WNP wiąże się z większym nasileniem ZMK i zwiększonym ryzykiem złamańiskoenergetycznych.

WNP stwierdzono u 17,9% osób z grupy kontrolnej, co jest skutkiem częstego występowania u nich NWD (patrz powyżej). Częstość ta jest porównywalna z oszacowaną na 21% w badaniu epidemiologicznym dorosłych mieszkańców Województwa Pomorskiego [49].

**Markery obrotu kostnego** Często występowanie u pacjentów z ChZJ podwyższonych stężeń osteokalcyny (11,7%) i zwiększonego wydalania dezoksyperydynoliny (45%) wskazuje na wzmożony obrót kostny i zwiększoną intensywność remodelingu tkanki kostnej. Oba markery były badane w ChZJ przez Bartram i wsp. oraz Kaya i wsp., jednak w publikacjach przytoczono jedynie wartości średnie, nie podano zaś częstości występowania wyników przekraczających zakres referencyjny [5, 43]. W materiale własnym nieprawidłowe stężenia markerów obrotu kostnego występowały w grupie kontrolnej z częstościami odpowiednio: 3,6% (osteokalcyna) oraz 39,3% (dezoksyperydynolina), co w przekonaniu Autora wynika z częstego występowania w tej grupie NWD oraz WNP. W przytaczanych powyżej badaniach polskich markery obrotu kostnego nie były oceniane.

**Patogeneza ZMK** W materiale własnym, wśród chorujących na ChZJ iloraz szans stwierdzenia osteoporozy w badaniu DXA (OR=4,9) był porównywalny z ilorazem szans wystąpienia niedoboru witaminy D (OR=4,3). Sugeruje to, że ZMK wśród pacjentów z ChZJ były spowodowane głównie NWD. Większy udział



stanu zapalnego lub pozostałych, omówionych w podrozdz. 1.3 (s. 11) patomechanizmów, wiązałyby się z nieproporcjonalnie częstszym występowaniem osteoporozy w grupie ChZJ w porównaniu z grupą kontrolną. Za hipotezą tą przemawia także fakt, że w obu grupach równie często występowały WNP oraz nieprawidłowe stężenia markerów obrotu kostnego. W przeciwnym razie należałoby oczekiwać występowania większych różnic pomiędzy obiema grupami.

**Analiza podgrup** Celem uzupełnienia charakterystyki ZMK w przebiegu ChZJ porównano pacjentów, u których rozwinęła się osteoporoza z tymi, którzy zachowali wyższe wartości BMD (podrozdz. 4.4, s. 43). W tej pierwszej podgrupie  $\frac{2}{3}$  stanowili mężczyźni, a  $\frac{1}{3}$  przebyła wcześniej odcinkową resekcję jelita cienkiego. Pacjenci z osteoporozą cechowali się także dłuższym czasem trwania choroby, przyjmowali nieco większe dawki GKS, mieli mniejszy wskaźnik BMI, jednak różnice te były mniej znamienne – współczynnik istotności statystycznej wynosił nieco powyżej 0,050. Podgrupy nie różniły się natomiast wiekiem, co (podobnie jak przewaga mężczyzn) znacznie odróżnia osteoporozę w ChZJ od osteoporozy pomenopauzalnej. Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach biochemicznych także była podobna, choć zwraca uwagę fakt, że u niemal wszystkich osób z osteoporozą (94%) stwierdzono NWD.

Analogiczne porównania były przeprowadzane w większości opisywanych w literaturze światowej grup pacjentów z ChZJ, jednak płynące z nich dane są nie-spójne (zob. podrozdz. 1.5.2, s. 23) i nie pozwalają na sformułowanie ogólnych wniosków. Przyczyną rozbieżności obserwacji są znaczne różnice, występujące pomiędzy badanymi grupami pacjentów z ChZJ. Wynika to z prowadzenia badań na ograniczonym terenie (pojedynczy ośrodek), małej liczebności grup oraz nielosowego doboru pacjentów. Te same ograniczenia metodologiczne dotyczą także badania własnego, co zostanie omówione szerzej w dalszej części Dyskusji.

Oceniono także czy pacjenci z ChLC różnili się od pacjentów z WZJG pod względem występowania wykładników ZMK. Stwierdzono częstsze występowanie osteoporozy wśród chorych z ChLC (47,4%), niż u chorujących na WZJG (23,1%;  $p=0,046$ ). Wykazano ponadto, że w tej pierwszej podgrupie BMD w szyjce kości udowej przyjmują znamienne niższe wartości ( $0,786 \pm 0,16 \text{ g/cm}^2$  vs  $0,868 \pm 0,15 \text{ g/cm}^2$ ;  $p=0,013$ ). W literaturze nie obserwowano powyższych różnic pomiędzy ChLC a WZJG (por. podrozdz. 1.5.2, s. 23). Stwierdzone w materiale własnym częstsze występowanie osteoporozy oraz większa demineralizacja w zakresie szyjki kości udowej wśród pacjentów z ChLC może wynikać z dużej liczby osób, które przebyły częściową resekcję jelita cienkiego.

Szyjkę kości udowej cechuje większy niż w kręgach udział kości korowej (w porównaniu do beleczkowej) [2]. Obniżenie BMD w szyjce kości udowej przy porównywalnych jej wartościach w kręgach może wskazywać, że resorpcja w większym stopniu dotyczyła kości korowej niż beleczkowej. Sugeruje to także znaczny udział wtórnej nadczynności przytarczyc w rozwoju osteoporozy u pacjentów z ChLC.

**Ryzyko złamań** W związku z częstym występowaniem ZMK u pacjentów z ChZJ należy oczekiwać zwiększonego ryzyka złamańiskoenergetycznych. Bernstein i wsp. oszacowali, że wśród kanadyjskich pacjentów z ChZJ to ryzyko jest

przeciętnie o 40% wyższe niż w populacji ogólnej [7]. Oszacowanie takie jest jednak zbyt ogólne, aby zastosować je w codziennej praktyce, gdyż nie mówi wprost o ryzyku złamania u konkretnego pacjenta. Znając indywidualne ryzyko, lekarz może zastosować środki zapobiegawcze proporcjonalne do zagrożenia. W ogólnej populacji ryzyko indywidualne można oszacować przy użyciu algorytmów stworzonych przez The Garvan Institute of Medical Research, Der Dachverband Osteologie e.V. (DVO) czy kalkulatorów QFracture<sup>TM</sup> oraz FRAX<sup>TM</sup>. Algorytmy te uwzględniają występowanie u pacjenta klinicznych czynników ryzyka złamań (m. in. wiek, płeć, BMI, palenie papierosów czy wywiad rodzinny złamań niskienergetycznych) oraz wyniki pomiaru BMD (wyjątek: QFracture).

Pierwsze trzy z wymienionych metod bazują na badaniach epidemiologicznych pochodzących jedynie z kraju, w którym zostały opracowane (Australii, Niemiec oraz Wielkiej Brytanii). Ponieważ dane epidemiologiczne oraz ryzyko złamań różnią się znacząco pomiędzy krajami [41], zastosowanie ich u osób innych narodowości jest ograniczone. Problem ten został w dużej mierze rozwiązany przez autorów algorytmu FRAX, w tworzeniu którego wykorzystano wyniki badań epidemiologicznych pochodzące z wielu krajów. Opracowane zostały jego narodowe wersje, w tym w 2011r wersja polska.

W materiale własnym obliczone metodą FRAX bezwzględne ryzyko wystąpienia dowolnego z tzw. głównych złamań osteoporotycznych w okresie 10-let wyniosło 4,0% (mediana) wśród pacjentów z WZJG oraz 5,2% wśród chorujących na ChLC. Wartości te nie różnią się znamienne od podanej w metaanalizie Serrano-Montalbán (4,05%; 95%CI: 2,61%-5,79%), zob. podrozdz. 1.5.5 (s. 27). Ryzyko wg FRAX w grupie kontrolnej (materiał własny) było dwukrotnie mniejsze (2,0%). Po przeprowadzeniu kategoryzacji, niemal połowa pacjentów z ChZJ znalazła się w grupie umiarkowanego lub wysokiego 10-letniego ryzyka wystąpienia złamań, podczas gdy ponad 90% grupy kontrolnej stanowiły osoby z niskim ryzykiem.

W interpretacji powyższych wyników należy uwzględnić ograniczenia algorytmu FRAX, które przedstawia podrozdz. 1.4.4 (s. 21). U osób przed ukończeniem 40 r.ż. przeprowadzono obliczenia wprowadzając wiek 40 lat. Rzeczywiste ryzyko złamań w tej grupie wiekowej jest zatem najprawdopodobniej niższe niż obliczone. W trakcie badania większość przyjmujących GKS pacjentów stosowała jedynie ich podtrzymujące dawki, jednak skumulowana dawka GKS u badanych pacjentów nie jest znana. Można z dużym prawdopodobieństwem założyć, że w przeszłości pewna część osób stosowała wyższe dawki GKS, co mogło wiązać się z niedoszacowaniem u nich rzeczywistego ryzyka złamań. Jak omówiono powyżej, wartości BMD w szyjce kości udowej były znacząco niższe niż w kregach. Uwzględnianie przez FRAX pomiarów jedynie w szyjce kości udowej nie stanowiło więc znaczącego problemu w przeprowadzonym badaniu.

## 5.2 Omówienie metodologii badania

Możliwość uogólnienia uzyskanych wyników na całą populację osób chorujących na ChZJ jest kwestią dyskusyjną. Wobec istniejących pomiędzy krajami różnic w zakresie epidemiologii niedoboru witaminy D czy ryzyka złamań za-

sadne wydaje się ograniczenie ewentualnej ich ekstrapolacji wyłącznie do pacjentów polskich. Poniżej omówiono kolejne ograniczenia wynikające bezpośrednio z metodologii przeprowadzonego badania.

Warunkiem kwalifikacji do grupy badanej było potwierdzenie diagnozy ChZJ w oparciu o dane kliniczne, endoskopowe i histopatologiczne. Prawdopodobieństwo, że w grupie badanej znajdowali się pacjenci z innymi chorobami, jest zatem niewielkie. Kolejnymi wymogami były brak objawów klinicznych zaostrzenia choroby oraz co najmniej 5-letni przebieg ChZJ. W konsekwencji, w badaniu wzięli udział pacjenci z relatywnie małą aktywnością choroby oraz jej wieloletnim przebiegiem. Epizody zaostrzeń charakteryzuje przejściowy wzrost stężeń cytokin prozapalnych oraz konieczność czasowej intensyfikacji leczenia (w tym bardzo często znaczne zwiększenie dawek GKS). Istnieje duże prawdopodobieństwo, że wpływałoby to na wyniki przeprowadzanych badań laboratoryjnych. Nie wiadomo jak szybko u pacjentów z ChZJ dochodzi do rozwoju ZMK. Kwalifikacja pacjentów z wieloletnim wywiadem choroby zwiększała szansę na ich wykrycie.

Uczestników rekrutowano w trakcie badania kolonoskopowego. Osoby z ChZJ były kierowane na to badanie najczęściej w ramach prewencji raka jelita grubego lub celem oceny aktywności choroby przed podjęciem decyzji o zmianie leczenia podtrzymującego remisję. Uczestnictwo w grupie kontrolnej proponowano natomiast osobom skierowanym na to badanie z powodu niecharakterystycznych dolegliwości i prawidłowym jego wynikiem. Dzięki temu u osób z ChZJ uzyskiwano dodatkową informację o zasięgu i aktywności zmian w jelicie grubym, natomiast u osób z grupy kontrolnej wykluczenie obecności zmian zapalnych. Taki sposób rekrutacji zmniejszał także ryzyko preselekcji pacjentów z ChZJ - gdyby udział w badaniu proponował lekarz prowadzący pacjenta w poradni, mógłby nieświadomie preferować osoby z czynnikami ryzyka osteoporozy lub cięższym przebiegiem choroby.

Głównym ograniczeniem przedstawionej metodologii jest jednak niemożność zapewnienia, że przebadana grupa jest reprezentatywna dla całej populacji osób z ChZJ. Jest prawdopodobne, że w ośrodku akademickim, z którego rekrutowano pacjentów, więcej było przypadków o cięższym przebiegu choroby niż w poradniach rejonowych. Możliwe także, że pacjenci ciężiej chorujący lub np. osoby z rodzinnym wywiadem osteoporozy chętniej wyrażały zgodę na uczestnictwo w badaniu. Reprezentatywność grupy badanej zwiększyłoby zrekrutowanie większej liczby osób i zwiększenie liczby ośrodków. Optymalnym rozwiązaniem byłby losowy dobór pacjentów na podstawie danych z rzetelnie prowadzonego rejestru wszystkich pacjentów z ChZJ, obejmującego co najmniej całe województwo (taki rejestr obecnie nie istnieje).

W większości dotychczas przeprowadzonych badań wśród pacjentów z ChZJ grupa kontrolna nie występowała (patrz podrozdz. 1.5.2, 4). Ze względu na powszechne występowanie NWD w populacji osób zdrowych, badane własne przeprowadzono także w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej. Umożliwiło to bardziej wiarygodną interpretację uzyskanych wyników a także oszacowanie dodatkowej miary ryzyka, tj. ilorazu szans. Istnieje jednak prawdopodobieństwo, że wśród stanowiących ją osób z niecharakterystycznymi dolegliwościami z zakresu przewodu pokarmowego, ZMK mogą występować częściej niż w populacji ogólnej.

Świadczyć mogą o tym doniesienia sugerujące, że wśród osób z zespołem jelita drażliwego zwiększone może być ryzyko osteoporozy i złamań [96, 110].

Ograniczeniem przeprowadzonego badania jest także obliczenie ryzyka złamań, nie zaś określenie rzeczywistej częstości ich występowania. W danych z piśmiennictwa, złamania takie dotyczą średnio ok. 17% osób (patrz podrozdz. 1.5.3, s. 24). Nawet orientacyjna ocena częstości ich występowania wymagałaby zatem zwiększenia liczby uczestników oraz oceny morfometrycznej kręgów w badaniu RTG lub DXA, co nie zostało przewidziane w przeznaczonym na badanie budżecie.

# Rozdział 6

## Wnioski

Przeprowadzone badanie, pomimo przedstawionych powyżej ograniczeń, pozwala na postawienie następujących wniosków:

1. Długotrwała ChZJ wiąże się z podwyższonym ryzykiem osteoporozy oraz niedoboru witaminy D w porównaniu do osób zdrowych.
2. Główną rolę w patogenezie ZMK u pacjentów z ChZJ odgrywa niedobór witaminy D.
3. Szacowane przy użyciu polskiej wersji FRAX 10-letnie ryzyko bezwzględne głównych złamań osteoporotycznych jest w 2 x wyższe u pacjentów z WZJG oraz 2,6-razy wyższe u pacjentów z ChLC w porównaniu do osób zdrowych.

ZMK są zatem istotnym i często występującym problemem klinicznym wśród pacjentów z ChZJ. Uzasadnia to prowadzenie dalszych badań w tym zakresie oraz podejmowanie działań zapobiegawczych i terapeutycznych przez lekarzy sprawujących nad nimi opiekę.

# Bibliografia

- [1] Abraham B.P., Prasad P., Malaty H.M. “Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients”. *Digestive Diseases and Sciences*, 2014. 59 (8):1878–1884.
- [2] Adams J., Bishop N. *ASBMR Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, rozdz. "DXA in Adults and Children", s. 152–158. American Society for Bone and Mineral Research”, 7 wyd., 2009.
- [3] Alemzadeh N., Rekers-Mombarg L., Mearin M., Wit J., Lamers C., Van Hogezand R. “Adult height in patients with early onset of Crohn’s disease”. *Gut*, 2002. 51 (1):26–29.
- [4] Ballinger A.B., Savage M.O., Sanderson I.R. “Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease”. *Pediatric Research*, 2003. 53 (2):205–210.
- [5] Bartram S.A., Peaston R.T., Rawlings D.J., Walshaw D., Francis R.M., Thompson N.P. “Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn’s disease”. *World Journal of Gastroenterology*, 2006. 12 (35):5680–5686.
- [6] Basha B., Rao D.S., Han Z.H., Parfitt A.M. “Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption”. *The American Journal of Medicine*, 2000. 108 (4):296–300.
- [7] Bernstein C.N., Blanchard J.F., Leslie W., Wajda A., Yu B.N. “The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study”. *Annals of Internal Medicine*, 2000. 133 (10):795–799.
- [8] Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F., et al. “Development of a Crohn’s disease activity index”. *Gastroenterology*, 1976. 70 (3):439–444.
- [9] Bewtra M., Kaiser L.M., TenHave T., Lewis J.D. “Crohn’s disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis”. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2013. 19 (3):599.

- [10] Black D.M., Arden N.K., Palermo L., Pearson J., Cummings S.R. “Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures”. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1999. 14 (5):821–828.
- [11] Bliuc D., Nguyen N.D., Milch V.E., Nguyen T.V., Eisman J.A., Center J.R. “Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women”. *Journal of the American Medical Association*, 2009. 301 (5):513–521.
- [12] Boyce B.F., Xing L. “Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin”. *Arthritis Research & Therapy*, 2007. 9 (1):1.
- [13] Bryant R., Ooi S., Schultz C., Goess C., Grafton R., Hughes J., Lim A., Bartholomeusz F., Andrews J. “Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease”. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2015. 41 (9):895–906.
- [14] Bryant R., Trott M., Bartholomeusz F., Andrews J. “Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease”. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2013. 38 (3):213–225.
- [15] Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J. “Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy”. *Osteoporosis International*, 2007. 18 (10):1319–1328.
- [16] Carey J.J., Delaney M.F. “T-Scores and Z-Scores”. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 2009. 8 (3):113–121.
- [17] Carey J.J., Delaney M.F., Love T.E., Cromer B.A., Miller P.D., Richmond B.J., Manilla-McIntosh M., Lewis S.A., Thomas C.L., Licata A.A. “Dual-energy X-ray absorptiometry diagnostic discordance between Z-scores and T-scores in young adults”. *Journal of Clinical Densitometry*, 2009. 12:11–16.
- [18] Czerwiński E., Boczoń K., Kumorek A. “Epidemiologia złamań osteoporotycznych”. *Postępy Nauk Medycznych*, 2012. 25 (3):206–212.
- [19] De Jong D., Mannaerts L., Van Rossum L., Corstens F., Naber A. “Longitudinal study of bone mineral density in patients with Crohn’s disease”. *Digestive Diseases and Sciences*, 2003. 48 (7):1355–1359.
- [20] Eghbali-Fatourehchi G., Khosla S., Sanyal A., Boyle W.J., Lacey D.L., Riggs B.L. “Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women”. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003. 111 (8):1221–1230.
- [21] Faulkner K.G., Orwoll E. “Implications in the use of T-scores for the diagnosis of osteoporosis in men”. *Journal of Clinical Densitometry*, 2002. 5:87–93.

- [22] Frei P., Fried M., Hungerbühler V., Rammert C., Rousson V., Kullak-Ublick G.A. “Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease”. *Digestion*, 2006. 73 (1):40–46.
- [23] Fukuda K., Straus S.E., Hickie I., Sharpe M.C., Dobbins J.G., Komaroff A. “The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study”. *Annals of Internal Medicine*, 1994. 121 (12):953–959.
- [24] Fukumoto S., Martin T.J. “Bone as an endocrine organ”. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2009. 20 (5):230–236.
- [25] Garcia R., Klein M., Schiller A. *Rubin’s Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*, rozdz. “Metabolic bone diseases”, 1225–1250. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [26] Goodhand J.R., Kamperidis N., Nguyen H., Wahed M., Rampton D.S. “Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis”. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2011. 33 (5):551–558.
- [27] Guañabens N., Gifre L., Peris P. “The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis”. *Current Osteoporosis Reports*, 2014. 12 (1):90–97.
- [28] Gupta N., Lustig R.H., Kohn M.A., Vittinghoff E. “Determination of bone age in pediatric patients with Crohn’s disease should become part of routine care”. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2012.
- [29] Haentjens P., Magaziner J., Colón-Emeric C.S., Vanderschueren D., Milisen K., Velkeniers B., Boonen S. “Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men”. *Annals of Internal Medicine*, 2010. 152 (6):380–390.
- [30] Hakeda Y., Kobayashi Y., Yamaguchi K., Yasuda H., Tsuda E., Higashio K., Miyata T., Kumegawa M. “Osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) directly inhibits bone-resorbing activity of isolated mature osteoclasts”. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998. 251 (3):796–801.
- [31] Hardy R., Cooper M. “Bone loss in inflammatory disorders”. *Journal of Endocrinology*, 2009. 201 (3):309–320.
- [32] Heaney R., Abrams S., Dawson-Hughes B., Looker A., Looker A., Marcus R., Matkovic V., Weaver C. “Peak bone mass”. *Osteoporosis International*, 2000. 11 (12):985–1009.
- [33] Héla S., Nihel M., Faten L., Monia F., Jalel B., Azza F., Slaheddine S. “Osteoporosis and Crohn’s disease”. *Joint Bone Spine*, 2005. 72 (5):403–407.



- [34] Hofbauer L.C., Khosla S., Dunstan C.R., Lacey D.L., Boyle W.J., Riggs B.L. “The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption”. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000. 15 (1):2–12.
- [35] Jahnsen J., Falch J., Mowinckel P., Aadland E. “Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease”. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2002. 37 (2):192–199.
- [36] Jahnsen J., Falch J., Mowinckel P., Aadland E. “Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: A population-based prospective two-year follow-up study”. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2004. 39 (2):145–153.
- [37] Jelsness-Jørgensen L.P., Bernklev T., Henriksen M., Torp R., Moum B. “Chronic fatigue is associated with impaired health-related quality of life in inflammatory bowel disease”. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2011. 33 (1):106–114.
- [38] Kanis J., Johnell O., De Laet C., Johansson H., Odén A., Delmas P., Eisman J., Fujiwara S., Garnero P., Kroger H., et al. “A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk”. *Bone*, 2004. 35 (2):375–382.
- [39] Kanis J., Johnell O., Odén A., Johansson H., McCloskey E. “FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK”. *Osteoporosis International*, 2008. 19 (4):385–397.
- [40] Kanis J., Odén A., Johnell O., Johansson H., De Laet C., Brown J., Burckhardt P., Cooper C., Christiansen C., Cummings S., et al. “The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women”. *Osteoporosis International*, 2007. 18 (8):1033–1046.
- [41] Kanis J.A., Johnell O., De Laet C., Jonsson B., Oden A., Ogelsby A.K. “International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment”. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2002. 17 (7):1237–1244.
- [42] Kanis J.A., Melton L.J., Christiansen C., Johnston C.C., Khaltaev N. “The diagnosis of osteoporosis”. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1994. 9:1137–1141.
- [43] Kaya G., Koçak E., Akbal E., Taş A., Köklü S. “Comparison of the possible risk factors of bone mineral density in subjects with ulcerative colitis and healthy subjects”. *Southern Medical Journal*, 2011. 104 (11):747–751.
- [44] Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P.J. “Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease”. *Endocrine Reviews*, 2008. 29 (2):155–192.

- [45] Khan N., Abbas A.M., Almkhtar R.M., Khan A. “Prevalence and predictors of low bone mineral density in males with ulcerative colitis”. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. 98 (6):2368–2375.
- [46] Kim H.J., Zhao H., Kitaura H., Bhattacharyya S., Brewer J.A., Muglia L.J., Patrick Ross F., Teitelbaum S.L. “Glucocorticoids and the osteoclast”. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007. 1116 (1):335–339.
- [47] Klaus J., Armbrecht G., Steinkamp M., Brückel J., Rieber A., Adler G., Reinshagen M., Felsenberg D., Von Tirpitz C. “High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn’s disease”. *Gut*, 2002. 51 (5):654–658.
- [48] Klibanski A., Adams-Campbell L., Bassford T.L., Blair S.N., Boden S.D., Dickersin K., Gifford D.R., Glasse L., Goldring S.R., Hruska K., et al. “Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy”. *Journal of the American Medical Association*, 2001. 285 (6):785–795.
- [49] Kmiec P., Żmijewski M., Waszak P., Sworczak K., Lizakowska-Kmiec M. “Niedobór witaminy D w przeważająco miejskiej populacji dorosłych z Województwa Pomorskiego w miesiącach zimowych”. *Endokrynologia Polska*, 2014. 65 (2):105–113.
- [50] Koutroubakis I.E., Zavos C., Damilakis J., Papadakis G.Z., Neratzoulakis J., Karkavitsas N., Kouroumalis E.A. “Low bone mineral density in Greek patients with inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors”. *Annals of Gastroenterology*, 2011. 24 (1):41–46.
- [51] Krela-Kaźmierczak I., Wysocka E., Szymczak A., Eder P., Michalak M., Łykowska-Szuber L., Stawczyk-Eder K., Klimczak K., Linke K., Horst-Sikorska W. “Osteoprotegerin, s-RANKL, and selected interleukins in the pathology of bone metabolism in patients with Crohn’s disease”. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2016. 11 (1):30–34.
- [52] Krzesiek E., Iwańczak B., Blitek A., Jędrzejczak. “Ocena gęstości mineralnej kości i stężenia aktywnych metabolitów witaminy D3 w surowicy we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci”. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2005. 14 (2):251–260.
- [53] Laakso S., Valta H., Verkasalo M., Toiviainen-Salo S., Mäkitie O. “Compromised peak bone mass in patients with inflammatory bowel disease—a prospective study”. *The Journal of Pediatrics*, 2014. 164 (6):1436–1443.
- [54] Lacey D., Timms E., Tan H.L., Kelley M., Dunstan C., Burgess T., Elliott R., Colombero A., Elliott G., Scully S., et al. “Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation”. *Cell*, 1998. 93 (2):165–176.

- [55] Lee N., Fowler E., Mason S., Lincoln D., Taaffe D.R., Radford-Smith G. “Tumor necrosis factor- $\alpha$  haplotype is strongly associated with bone mineral density in patients with Crohn’s disease”. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007. 22 (6):913–919.
- [56] Lee N., Radford-Smith G.L., Forwood M., Wong J., Taaffe D.R. “Body composition and muscle strength as predictors of bone mineral density in Crohn’s disease”. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2009. 27 (4):456–463.
- [57] Leslie W.D., Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Hodsman A.B., Kendler D.L., McClung M., Miller P.D., Watts N.B., ISCD.
- [58] Lichtenstein G.R., Hanauer S.B., Sandborn W.J. “Management of Crohn’s disease in adults”. *The American Journal of Gastroenterology*, 2009. 104 (2):465–483.
- [59] Lichtiger S., Present D.H., Kornbluth A., Gelernt I., Bauer J., Galler G., Michelassi F., Hanauer S. “Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy”. *New England Journal of Medicine*, 1994. 330 (26):1841–1845.
- [60] Lorenc R., Głuszko P., Karczmarewicz E. “Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie – aktualizacja 2013”. *Reumatologia-Wydanie Specjalne*, 2013.
- [61] Louati K., Berenbaum F. “Fatigue in chronic inflammation—a link to pain pathways”. *Arthritis Research & Therapy*, 2015. 17 (1):1.
- [62] Magaziner J., Simonsick E.M., Kashner T.M., Hebel J.R., Kenzora J.E. “Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study”. *Journal of Gerontology*, 1990. 45 (3):M101–M107.
- [63] Marcinowska-Suchowierska E., Walicka M., Tałałaj M., Horst-Sikorska W., Ignaszak-Szczepaniak M., Sewerynek E. “Suplementacja witaminy D u ludzi dorosłych – wytyczne”. *Postępy Nauk Medycznych*, 2010. (2):160–166.
- [64] Margulies S.L., Kurian D., Elliott M.S., Han Z. “Vitamin D deficiency in patients with intestinal malabsorption syndromes—think in and outside the gut”. *Journal of Digestive Diseases*, 2015. 16 (11):617–633.
- [65] Mauro M., Armstrong D. “Juvenile onset of Crohn’s disease: A risk factor for reduced lumbar bone mass in premenopausal women”. *Bone*, 2007. 40 (5):1290–1293.
- [66] Miheller P., Múzes G., Rácz K., Blázovits A., Lakatos P., Herszényi L., Tulassay Z. “Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn’s disease after infliximab therapy”. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007. 13 (11):1379–1384.

- [67] Moschen A., Kaser A., Enrich B., Ludwiczek O., Gabriel M., Obrist P., Wolf A., Tilg H. “The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss”. *Gut*, 2005. 54 (4):479–487.
- [68] Noble C., McCullough J., Ho W., Lees C., Nimmo E., Drummond H., Bear S., Hannan J., Millar C., Ralston S., et al. “Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease”. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2008. 27 (7):588–596.
- [69] Odell W.D. “Testosterone treatment of men treated with glucocorticoids”. *Archives of Internal Medicine*, 1996. 156 (11):1133–1134.
- [70] O’Sullivan M., O’Morain C. “Nutrition in inflammatory bowel disease”. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2006. 20 (3):561–573.
- [71] Papaioannou A., Watts N.B., Kendler D.L., Yuen C.K., Adachi J.D., Ferko N. “Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults”. *The American Journal of Medicine*, 2002. 113 (3):220–228.
- [72] Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V., Colombel J.F., Sandborn W.J. “The natural history of adult Crohn’s disease in population-based cohorts”. *The American Journal of Gastroenterology*, 2010. 105 (2):289–297.
- [73] Płudowski P., Ducki C., Konstantynowicz J., Jaworski M. “Status zaopatrzenia w witaminę D w Polsce”. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2016. 126 (7-8):530–539.
- [74] Pluskiewicz W., Zdrzałek J., Karasek D. “Spine bone mineral density and VDR polymorphism in subjects with ulcerative colitis”. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2009. 27 (5):567–573.
- [75] Poturoglu S., Balkan F., Karaali Z., Ibrsim D., Yanmaz S., Aktuglu M., Alioglu T., Kendir M. “Relationship between bone mineral density and clinical features in patients with inflammatory bowel disease: a local study in Turkish population”. *Journal of International Medical Research*, 2010. 38 (1):62–68.
- [76] Raggatt L.J., Partridge N.C. “Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling”. *Journal of Biological Chemistry*, 2010. 285 (33):25103–25108.
- [77] Redlich K., Smolen J.S. “Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention”. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2012. 11 (3):234–250.
- [78] Reid I.R., Wattie D.J., Evans M.C., Stapleton J.P. “Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men”. *Archives of Internal Medicine*, 1996. 156 (11):1173–1177.
- [79] Romberg-Camps M., Bol Y., Dagnelie P., Hesselink-van de Kruijs M., Kester A., Engels L., Van Deursen C., Hameeteman W., Pierik M., Wolters F.,

- et al. "Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: Results from a population-based study in the Netherlands: The IBD-South Limburg cohort". *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010. 16 (12):2137–2147.
- [80] Roodman G.D. "Cell biology of the osteoclast". *Experimental Hematology*, 1999. 27 (8):1229–1241.
- [81] Roodman G.D. "Regulation of osteoclast differentiation". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006. 1068 (1):100–109.
- [82] Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., et al. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*, rozdz. "Overview of Vitamin D". National Academies Press, 2011.
- [83] Sánchez C.D., Ruiz-Villaverde R., Olvera P.M., Callejas R.J., Pérez C., García M., Calvin J., Ortego C.N. "Evaluation of bone mineral density, bone turnover markers, the OPG/RANKL system and sTNF-RI in Crohn's disease". *Gastroenterología y Hepatología*, 2011. 34 (1):3–9.
- [84] Sapir-Koren R., Livshits G. "Osteocyte control of bone remodeling: is sclerostin a key molecular coordinator of the balanced bone resorption-formation cycles?" *Osteoporosis International*, 2014. 25:2685–2700.
- [85] Satsangi J., Silverberg M., Vermeire S., Colombel J. "The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications". *Gut*, 2006. 55 (6):749–53.
- [86] Seeman E., Delmas P.D. "Bone Quality — The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility". *New England Journal of Medicine*, 2006. 354 (21):2250–2261.
- [87] Seitz S., Koehne T., Ries C., De Novo Oliveira A., Barvencik F., Busse B., Eulenburg C., Schinke T., Püschel K., Rueger J.M., Amling M., Pogoda P. "Impaired bone mineralization accompanied by low vitamin D and secondary hyperparathyroidism in patients with femoral neck fracture". *Osteoporosis International*, 2013. 24:641–649.
- [88] Serrano-Montalbán B., Arias A., Frigal-Ruiz A.B., Lucendo A.J. "The Use of the WHO Fracture Risk Assessment (FRAX) Tool in Predicting Risk of Fractures in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review". *Journal of Clinical Densitometry*, 2016. artykuł w druku.
- [89] Shapiro J.M., Hagin S.E., Shah S.A., Bright R., Law M., Moniz H., Giacalone J., Jackvony T., Taleban S., Samad Z., et al. "Corticosteroid Use in a Prospective, Community-Based Cohort of Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients". *Digestive diseases and sciences*, 2016. 1–6.
- [90] Siffledeen J.S., Fedorak R.N., Siminoski K., Jen H., Vaudan E., Abraham N., Seinhart H., Greenberg G. "Bones and Crohn's. Risk factors associated

- with low bone mineral density in patients with Crohn's disease". *Inflammatory bowel diseases*, 2004. 10 (3):220–228.
- [91] Siffledeen J.S., Siminoski K., Jen H., Fedorak R.N. "Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease". *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007. 5 (6):721–728.
- [92] Sims N.A., Martin T.J. "Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit". *BoneKEY Reports*, 2014. 3.
- [93] Sims N.A., Walsh N.C. "GP130 cytokines and bone remodelling in health and disease". *BMB Reports*, 2010. 43 (8):513–523.
- [94] Siris E.S., Chen Y.T., Abbott T.A., Barrett-Connor E., Miller P.D., Wehren L.E., Berger M.L. "Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures". *Archives of Internal Medicine*, 2004. 164 (10):1108–1112.
- [95] Steeve K.T., Marc P., Sandrine T., Dominique H., Yannick F. "IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology". *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2004. 15 (1):49–60.
- [96] Stobaugh D.J., Deepak P., Ehrenpreis E.D. "Increased risk of osteoporosis-related fractures in patients with irritable bowel syndrome". *Osteoporosis International*, 2013. 24:1169–1175.
- [97] Stockbrügger R., Schoon E., Bollani S., Mills P., Israeli E., Landgraf L., Felsenberg D., Ljunghall S., Nygard G., Persson T., et al. "Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease". *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2002. 16 (8):1519–1527.
- [98] Szumera M., Landowski P., Kamińska B., Góra-Gębka M., Popadiuk S., Renke J. "Mineralizacja kości u dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna". *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 2006. 10 (2):445–451.
- [99] Tsigos C., Papanicolaou D.A., Kyrou I., Raptis S.A., Chrousos G.P. "Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on the pituitary-testicular axis". *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 1999. 19 (11):1271–1276.
- [100] Ulivieri F., Piodi L., Taioli E., Lisciandrano D., Ranzi T., Vezzoli M., Cermesoni L., Bianchi P. "Bone mineral density and body composition in ulcerative colitis: a six-year follow-up". *Osteoporosis International*, 2001. 12 (5):343–348.

- [101] Van Hogezaand R., Bänffer D., Zwinderman A., McCloskey E., Griffioen G., Hamdy N. “Ileum resection is the most predictive factor for osteoporosis in patients with Crohn’s disease”. *Osteoporosis International*, 2006. 17 (4):535–542.
- [102] Van Langenberg D., Della Gatta P., Warmington S., Kidgell D., Gibson P., Russell A. “Objectively measured muscle fatigue in Crohn’s disease: correlation with self-reported fatigue and associated factors for clinical application”. *Journal of Crohn’s and Colitis*, 2014. 8 (2):137–146.
- [103] Van Schaik F.D., Verhagen M.A., Siersema P.D., Oldenburg B. “High prevalence of low bone mineral density in patients with Inflammatory Bowel Disease in the setting of a peripheral Dutch hospital”. *Journal of Crohn’s and Colitis*, 2008. 2 (3):208–213.
- [104] Van Staa T., Leufkens H., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C. “Use of oral corticosteroids and risk of fractures”. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000. 15 (6):993–1000.
- [105] Veldhuis J., Yang R., Roelfsema F., Takahashi P. “Proinflammatory Cytokine Infusion Attenuates LH’s Feedforward on Testosterone Secretion: Modulation by Age”. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015. 101 (2):539–549.
- [106] Vico L., Collet P., Guignandon A., Lafage-Proust M.H., Thomas T., Rehalia M., Alexandre C. “Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts”. *The Lancet*, 2000. 355 (9215):1607–1611.
- [107] Wada Y., Hisamatsu T., Naganuma M., Matsuoka K., Okamoto S., Inoue N., Yajima T., Kouyama K., Iwao Y., Ogata H., et al. “Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study”. *Clinical Nutrition*, 2015. 34 (6):1202–1209.
- [108] Walsh M.C., Choi Y. “Biology of the RANKL–RANK–OPG system in immunity, bone, and beyond”. *Frontiers in Immunology*.
- [109] Warren M., Voussoughian F., Geer E., Hyle E., Adberg C., Ramos R. “Functional hypothalamic amenorrhea: hypoleptinemia and disordered eating”. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. 84 (3):873–877.
- [110] Yen C.M., Muo C.H., Lin M.C., Chang S.N., Chang Y.J., Kao C.H. “A nationwide population cohort study: irritable bowel syndrome is a risk factor of osteoporosis”. *European Journal of Internal Medicine*, 2014. 25:87–91.
- [111] Zdrzałek J., Pluskiewicz W. “Gęstość mineralna kręgosłupa u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w zależności od przebiegu klinicznego oraz rozległości schorzenia”. *Terapia*, 2005. 2 (2):32–34.

# Streszczenie

Piotr Wiśniewski

## Zaburzenia metabolizmu kostnego u pacjentów z długotrwałymi nieswoistymi zapaleniami jelit

Zaburzenia wchłaniania, niedobory pokarmowe, systemowe działanie cytokin prozapalnych oraz stosowanie glikokortykosteroidów są uznanymi czynnikami ryzyka osteoporozy w populacji ogólnej. Wszystkie te czynniki często współwystępują u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit (ChZJ), do których zalicza się wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna. Występowanie wśród chorujących na ChZJ osteoporozy oraz innych wykładników zaburzeń metabolizmu kostnego (ZMK) nie zostało dostatecznie poznane. W piśmiennictwie naukowym bardzo mało jest danych dotyczących w szczególności polskiej populacji pacjentów z ChZJ, która ze względu na powszechnie występujący w naszym kraju niedobór witaminy D, może być w większym stopniu narażona na rozwój ZMK.

Konsekwencją ZMK może być osłabienie wytrzymałości tkanki kostnej i pojawianie się złamań niskoenergetycznych, które często wiążą się z pogorszeniem jakości życia, sprawności ruchowej oraz zwiększoną śmiertelnością. Ryzyko występowania złamań niskoenergetycznych wśród chorujących na ChZJ nie jest znane. W populacji ogólnej można je wiarygodnie oszacować przy pomocy algorytmu FRAX, jednak tylko nieliczne badania oceniały to ryzyko u pacjentów z ChZJ.

W niniejszym badaniu dokonano przekrojowej oceny 60 pacjentów z ChZJ, leczonych w jednym z wysokospecjalistycznych ośrodków klinicznych. Głównymi kryteriami włączenia była obecność klinicznych, endoskopowych oraz histopatologicznych wykładników ChZJ oraz co najmniej 5 letni czas trwania choroby. Opracowano charakterystykę kliniczną przebiegu choroby, przeprowadzono badania densytometryczne, oceniono laboratoryjne parametry gospodarki wapniowej, markery obrotu kostnego oraz oszacowano ryzyko złamań niskoenergetycznych. Uzyskane wyniki odniesiono do 28-osobowej grupy, dopasowanej pod względem struktury płci i wieku, do której rekrutowano osoby kierowane na kolonoskopię z powodu niecharakterystycznych objawów ze strony przewodu pokarmowego. Osoby te nie chorowały przewlekłe, a wynik kolonoskopii musiał być prawidłowy.

Densytometryczne wykładniki osteoporozy obecne były u niemal co 3 pacjenta z ChZJ (31%), u 83% z nich występował niedobór witaminy D, u 27% stwierdzono wtórną nadczynność przytarczyc, u 45% nieprawidłowe stężenia markerów zwią-



zanych z intensywnością obrotu kostnego. Niemal połowa pacjentów (47%) znalazła się w pośredniej lub wysokiej kategorii ryzyka złamańiskoenergetycznych oszacowanego metodą FRAX. Obserwowano także częste występowanie niedoboru witaminy D (54%), wtórnej nadczynności przytarczyc (18%) oraz nieprawidłowych stężeń markerów obrotu kostnego (39%) w grupie kontrolnej. Wyniki badania pokazały, że długotrwała ChZJ wiąże się z podwyższonym ryzykiem osteoporozy (OR=4,9) oraz niedoboru witaminy D (OR=4,3) w odniesieniu do osób zdrowych. Obliczone metodą FRAX bezwzględne ryzyko wystąpienia dowolnego z tzw. głównych złamań osteoporotycznych w ciągu 10-lat było ponaddwukrotnie wyższe wśród pacjentów z ChZJ niż w grupie kontrolnej. Uzyskane wyniki sugerują ponadto, że główną rolę w patogenezie ZMK u pacjentów z ChZJ odgrywa niedobór witaminy D.

ZMK są zatem istotnym i często występującym problemem klinicznym wśród pacjentów z ChZJ. Uzasadnia to prowadzenie dalszych badań w tym zakresie oraz podejmowanie działań zapobiegawczych i terapeutycznych przez lekarzy sprawujących nad nimi opiekę.

# Abstract in English

Piotr Wiśniewski

## Metabolic Bone Disorders in Patients with Long-Standing Inflammatory Bowel Diseases

Malabsorption, nutritional deficits, systemic influence of proinflammatory cytokines and glucocorticoid treatment are well known risk factors for osteoporosis in general population. All of these factors can exist simultaneously in patients with inflammatory bowel diseases (IBD). Prevalence of osteoporosis and other manifestations of metabolic bone diseases (MBD) in this group of patients has not been unequivocally established. In the scientific literature only limited data exist on Polish patients with IBD. The widespread vitamin D deficiency in Poland could make IBD patients more prone to MBD.

MBD can manifest clinically as low-energy fractures that are often associated with poor quality of life, disability and increased mortality. The fracture risk of IBD patients is unknown. In the general population the risk can be reliably estimated using the FRAX algorithm, however only few studies in IBD patients utilized this algorithm.

In the current study a cross-sectional analysis of 60 IBD patients from a university medical centre has been performed. Main inclusion criteria were clinical, endoscopic and histopathological evidence of IBD and at least 5-year history were enrolled. During the study detailed clinical data, bone densitometry, laboratory studies were obtained and the 10-year risk of major osteoporotic fracture was calculated. The results were compared with the results observed in an age- and sex-matched control group that consisted of 28 healthy individuals.

In the IBD group osteoporosis was diagnosed in 31%, vitamin D deficiency in 83%, secondary hyperparathyroidism in 27%, 45% had abnormal biochemical bone turnover markers. Based on FRAX results nearly half of the patients (47%) were classified as moderate to high risk of fractures. In the control group 54% had vitamin D deficiency, 18% had secondary hyperparathyroidism and 39% had abnormal biochemical bone turnover markers.

The results of the study showed an increased risk of osteoporosis in IBD patients (OR=4,9) and increased risk of vitamin D deficiency (OR=4,3) compared to the controls. The FRAX-derived 10-year absolute fracture risk was more than 2-times higher in IBD patients compared to the controls. The results also suggested that development of MBD in IBD patients is predominantly due to vitamin

D deficiency.

MBD is thus an important clinical problem affecting IBD patients. Further studies on the topic are warranted and preventive and therapeutic measures should be undertaken by the treating physicians.



skład i łamanie

L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X