

MINERALNI STATUS KOSTI U DJECE OBOLJELE OD KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

IRENA SENEČIĆ-ČALA*

Smanjena mineralizacija kosti je jedna od komplikacija kronične upalne bolesti crijeva u djece, u koju ubrajamo ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest. U patogenezi je ovog poremećaja više faktora kao što su malnutricija i malapsorpcija, upalni i imunološki mehanizmi ali i nepovoljni učinci liječenja, naročito kortikosteroidima. Stoga je u ovih bolesnika povećan rizik od patoloških fraktura i izraženije osteoporoze u odrasloj dobi. Za procjenu mineralnog statusa kosti koriste se metode koštane denzitometrije i laboratorijski pokazatelji koštanog metabolizma. Utjecaj rasta i puberteta na metabolizam kosti utječe i na rezultate korištenih metoda. Time je otežana njihova interpretacija u dječjoj dobi a time i odluka o pravilnom liječenju. Važno je, stoga, poznavati ne samo faktore rizika i karakteristike pedijatrijske dobi već i ograničenja dostupnih metoda. Cilj je što prije utvrditi mineralni status kosti, poboljšati smanjenu mineralizaciju i spriječiti gubitak kosti. To se prije svega postiže pravilnim liječenjem osnovne bolesti i osiguranjem unosa potrebnih nutrienata. Posebno je važno procijeniti i osigurati adekvatan unos kalcija i D vitamina kao i poticati umjerenu tjelesnu aktivnost.

Deskriptori: KRONIČNA UPALNA BOLEST CRIJEVA, DJECA, MINERALNA GUSTOĆA KOSTI, OSTEOPOROZA, DENZITOMETRIJA

Uvod

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis su kronične upalne bolesti crijeva koje se javljaju od najranije dječje dobi a osim što zahvaćaju probavni trakt, izazivaju patološke promjene i na drugim organima. Ekstraintestinalne manifestacije i komplikacije javljaju se na zglobovima, koži, jetri, žučnom traktu, gušterači, bubregu, krvnim žilama i kostima (1, 2). Smanjena mineralna gustoća kosti uočena je u odraslih i u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva unazad više godina. Međutim, tek se od nedavno tomu pridaje važnost, prije svega zbog rastuće svijesti o visokom morbiditetu i mortalitetu uvjetovanima osteoporozom. Smanjena gustoća kosti i posljedične patološke frakture mogu biti i prvi znaci

kronične upalne bolesti crijeva. U više su pedijatrijskih bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva opisane kompresivne frakture kralješaka kao posljedica osteoporoze (3-5).

Nova znanja o faktorima rizika za nastanak osteoporoze u bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva kao i sve dostupnije tehnike mjerenja gustoće kosti ubrzala su istraživanja iz ovog područja ne samo u odraslih već i u djece. Specifičnost pedijatrijske dobi karakterizirane ubrzanom rastom i razvojem a time i različitim metabolizmom kosti u odnosu na odrasle, upućuje na oprez pri interpretaciji rezultata pretraga, postavljanju dijagnoze poremećaja mineralizacije kosti a time i donošenju odluka o terapiji.

razgrađuju kost), u djece se neprekidno stvara novi koštani matriks. Kost time dodatno raste i u dužinu i širinu zahvaljujući upravo novonastalom matriksu ispod periosta te endohondralnoj osifikaciji ispod epifiznih ploča (6, 7). Kosti se sastoje od trabekularnog i kortikalnog tkiva. Trabekularno koštano tkivo je metabolički aktivnije s velikim omjerom površine i volumena te stoga i osjetljivije na neravnotežu koštane izgradnje i resorpcije te podložnije frakturama. Nalazimo ga u kralješcima, rebrima, zdjelici i krajevima dugih kosti, a u odraslih je zastupljena u svega 20%. Ostali dio kostura u odraslih (80%) pripada kortikalnom, metabolički inertnijem a time i otpornijem koštanom tkivu. U djece je, u odnosu na odrasle, trabekularno tkivo bitno zastupljenije (6-8).

METABOLIZAM KOSTI I KOŠTANA MASA

Kost je aktivno tkivo koje je u stalnoj pregradnji kako u odraslih tako i u djece. Međutim za razliku od odraslih, gdje se postojeća količina koštanog matriksa održava jednakom aktivnošću osteoblasta (koji stvaraju kost) i osteoklasta (koji

Djetinjstvo i adolescencija su najvažniji periodi za mineralizaciju kosti kada se stvara više od 90% ukupne koštane mase. Maksimalna koštane mase postiže se negdje od ranog do srednjeg puberteta nakon čega se izgradnja kosti usporava (6-9). Na proces stvaranja ukupne koštane mase utječu različiti faktori: spol,

*Klinika za pedijatriju Rebro
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Irena Senečić-Čala, dr. med.
Klinika za pedijatriju Rebro
Odjel za gastroenterologiju i prehranu
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

etničke razlike, genska osnova, hormoni, nutritivni faktori i tjelesna aktivnost (8, 9). Iako je maksimalna gustoća kosti jednaka u oba spola, zbog razlika u početku i završetku puberteta, djevojčice je postižu ranije. U crne je rase ukupna gustoća kosti veća u odnosu na bijelu rasu (9).

Sve se više spominju i genetičke odrednice gustoće kosti kao što su polimorfizam gena koji kodira receptor vitamina D, gena za vezno mjesto kolagena I, gena za estrogenski receptor te gena za IGF "insulin-like growth factor" (9). Međutim, bez genetičkih studija na velikom broju ispitanika s dobro definiranim fenotipom ne može se, za sada, procijeniti utjecaj spomenutih polimorfizama na individualne varijacije u mineralizaciji kosti. Odavno je poznat utjecaj hormona na mineralizaciju kosti. Porast hormona rasta i IGF-a u vrijeme puberteta pozitivno utječe na rast i pregradnju kosti stimulirajući osteoblaste, sintezu kolagena i longitudinalni rast kosti. Važna je i uloga spolnih hormona, posebno estrogena koji pozitivno utječe na mineralizaciju kosti (8-10).

Nutritivni faktori su također važni za mineralizaciju kosti. Neki su autori ukazali na pozitivnu korelaciju tjelesne težine i mineralizacije kosti u zdrave djece. Isto je tako uočena pozitivna korelacija mineralne gustoće kosti, posebice kralježnice s unosom kalcija u zdrave djece (8-12). Umjerena tjelesna aktivnost ima pozitivan učinak na mineralizaciju kosti. Međutim, pretjerana duljina i intenzitet tjelesne aktivnosti kao i neadekvatna dob, mogu dovesti do zakašnjelog puberteta, amenoreje i smanjene gustoće kosti (9). Različite bolesti ali i terapijske intervencije mogu poremetiti delikatnu ravnotežu svih navedenih faktora i dovesti do poremećaja mineralizacije kosti.

POREMEĆAJI MINERALIZACIJE KOSTI

Osteopenija i osteoporoza

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije, za odraslu populaciju *osteopenija* je smanjena mineralizacija kosti u blažem obliku (ukoliko je mineralna gustoća kosti 1-2,5 standardne devijacije ispod srednje vrijednosti za

zdravu mladu osobu istog spola). *Osteoporoza* je, prema istoj klasifikaciji, značajno smanjena mineralna gustoća kosti (više od 2,5 standardne devijacije ispod srednje vrijednosti mlade zdrave osobe istog spola). Smatra se da svako odstupanje mineralne gustoće kosti za jednu standardnu devijaciju ispod srednje vrijednosti, dvostruko povećava rizik od fraktura (13).

Svi navedeni kriteriji, posebice za rizik od fraktura, nisu do danas u potpunosti ispitani i primjenjivi u pedijatriji. Stoga se u djece izbjegavaju čvrsto definirani kriteriji a osteoporoza se definira kao koštani poremećaj karakteriziran slabošću kostiju koja može povećati rizik od fraktura. Prema nekim autorima termin "osteopenija" treba izbjegavati u pedijatriji (14). U djece se svakako preporuča smanjenu gustoću kosti izražavati u odnosu na vršnjake istog spola i rase. Ukoliko je mineralna gustoća kosti za 2 standardne devijacije manja od srednje vrijednosti vršnjaka istog spola govorimo o "smanjenoj mineralnoj gustoći kosti za kronološku dob" a ne o osteoporozi (6, 7, 15).

Patogeneza poremećaja mineralizacije kosti u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva

Uzroci smanjene mineralizacije kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva su vjerojatno kombinacija različitih faktora kao što su malnutricija i malapsorpcija, upala i aktivacija citokina, tjelesna neaktivnost i aktivnost bolesti te terapija steroidima.

Malnutricija i malapsorpcija

U većini su studija u bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva, posebice s Crohnovom bolešću, unos kalcija, vitamina D kao i ukupni proteinski i kalorijski unos bili ispod preporučenih vrijednosti. Unos vitamina D i kalcija te proteina je smanjen u aktivnoj fazi bolesti zbog inapetencije. Njihova resorpcija može biti smanjena zbog upalnih promjena u crijevima, a gubitak povećan zbog proljevastih stolica (1, 8, 10). U nekim su studijama u bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva nađene snižene serumske vrijednosti 25-hidroksi-vita-

mina D (25-OH vit. D) (8). Druge studije nisu pokazale korelaciju sniženih vrijednosti 25-OH vitamina D sa smanjenom mineralizacijom kosti (10, 16). Za sada nedostaje kontinuiranih longitudinalnih studija o učinku nutritivnih faktora, posebice unosa kalcija i D vitamina na mineralizaciju kosti u djece s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću.

Upalni i imunološki mehanizmi

U procesu osnovne bolesti, neovisno o primarnoj lokalizaciji, dolazi do aktivacije niza upalnih citokina od kojih su najznačajniji interleukin 6 (IL 6), interleukin 1 (IL 1) i "tumor necrosis factor" (TNF) (1, 2, 7, 8). Djelovanje IL-6 na koštanu srž usmjerava diferencijaciju osteocita u osteoklaste. IL-1 i TNF dalje aktiviraju osteoklaste što dovodi do pojačane resorpcije kosti. Upalni se citokini pojačano luče ne samo iz upalnih stanica crijeva već i stanica koštane srži čime je njihov sistemski učinak pojačan i lokalnim djelovanjem na kost. Novija su istraživanja usmjerena na učinak aktivatora receptora nuklearnog faktora κ B-liganda (RANKL). RANKL je neophodan za razvoj i aktivnost osteoklasta te za razvoj normalnog imunološkog sustava (7). Aktivnost RANKL-a je direktno vezana uz njegov topivi receptor, osteoprotegerin (OPG). OPG u laboratorijskim uvjetima, vežući se na RANKL, može smanjiti aktivnost osteoklasta. Osteoblasti i stromalne stanice luče RANKL i OPG, no aktivirani T limfociti također mogu lučiti RANKL, time aktivirati osteoklaste i dovesti do pojačane resorpcije kosti (7).

Terapija steroidima

Više je studija ukazalo na jasnu i snažnu korelaciju terapije steroidima sa smanjenjem mineralizacije kosti u odraslih i u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva (16-19). Učinak steroida jednako je izražen u oba spola i jednako ovisan o dozi i duljini primjene. Učinak je najizraženiji u prvim tjednima primjene, kada su obično i doze najviše. Kortikosteroidi jednako utječu na resorpciju i stvaranje kosti. Povećana razgradnja kosti je rezultat smanjene intestinalne resorpcije kalcija, povećane sekrecije kalcija bubregom, sekundarnog pove-

ćanja sekrecije paratiroidnog hormona, smanjene sinteze kalcitonina i povećanja aktivnosti osteoklasta. Kortikosteroidi usporavaju stvaranje kosti inhibitornim djelovanjem na osteoblaste, smanjujući njihovu sintezu i proliferaciju, te smanjenjem sinteze spolnih hormona (7, 9, 16-19). Iako se terapija steroidima smatra jednim od vodećih uzroka smanjene mineralizacije kosti u bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva, smanjena mineralizacija kosti uočena je i prije uvođenja ove terapije (1, 4, 11, 15, 20). Ipak, rezultati većine studija ukazuju da neovisno o drugim rizicima za smanjenu mineralizaciju kosti, terapija steroidima ubrzava demineralizaciju kosti (16-20).

MJERENJE GUSTOĆE KOSTI I KOŠTANE MASE U PEDIJATRIJI - KOŠTANA DENZITOMETRIJA

Denzitometrija je radiološka metoda koja je uvedena primarno radi dijagnosticanja i praćenja osteoporoze u žena u menopauzi. U širem smislu koštana denzitometrija obuhvaća niz tehnika kojima se procjenjuje gustoća kosti. Neke se tehnike napuštaju kao što su apsorptiometrija jednostrukom fotonskom energijom, a druge se tek razvijaju kao kvantitativna MRI tehnika i apsorptiometrija dvostrukom fotonskom energijom (21, 22).

Apsorptiometrija dvostrukom rtg energijom - DEXA

Kada govorimo u dezitometriji u užem smislu primarno mislimo na *apsorptiometriju dvostrukom rtg energijom - DEXA* "dual x-ray absorptiometry", danas najšire primijenjenoj tehnici koja se razvila 80-tih godina prošlog stoljeća i desetljećima se primjenjuje u odraslih. Razvoj pedijatrijskog softvera ranih 90-tih godina omogućio je primjenu i u djece. Prednosti ove metode su niska doza zračenja, kratko vrijeme snimanja i relativna dostupnost. Mjeriti se može cijelo tijelo te pojedine regije kao što su lumbalna kralježnica, proksimalna bedrena kost i distalni radijus (21, 22).

DEXA određuje količinu minerala mjerene regije na temelju razlike u apsorpciji rtg zraka dviju različitih energija. Kost se mjeri u dvije dimenzije a određuje se količina minerala u kosti - BMC

"bone mineral content" u mjenom koštanom arealu, BA "bone area". Mineralna se gustoća kosti, BMD "bone mineral density" dobiva izračunom kao omjer BMC i BA i izražava u g/cm². BMD se potom, u odraslih, izražava kao *T-vrijednost ili T-score* (standardna devijacija mjerene BMD uspoređena sa maksimalnom gustoćom kosti mlade i zdrave odrasle osobe istog spola). U pedijatriji se BMD izražava kao *z-vrijednost ili z-score*, (standardna devijacija izmjerene mineralne gustoće kosti uspoređena sa srednjom mineralnom gustoćom kosti vršnjaka istog spola). Ovisno o dostupnosti softvera za mjerenje određene koštane regije za pedijatrijsku dob, može se automatski, kompjutorskim izračunom dobiti željena *T ili z vrijednost*. Tri su tvrtke koje trenutno proizvode aparate za DEXA: GE Lunar, Hologic i Norland, a svaka ima jedan ili više pedijatrijskih softvera. Stoga je u ponavljanim snimanjima u djece vrlo važno znati da li je korišten ne samo isti aparat već i isti softer (21-23).

Obzirom da je riječ o dvo-dimenzionalnom a ne volumetrijskom mjerenju gustoće kosti, na rezultate mjerenja bitno utječe veličina kosti. To je poseban problem u pedijatriji zbog velikih razlika u veličini kosti što je ovisno o dobi i početku puberteta (23-25). U svih kroničnih bolesti, pa tako i u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva u kojih se javlja zaostajanje u rastu, kosti mogu biti manje za dob te je time i interpretirana mineralna gustoća kosti manja (23-25).

Ostale denzitometrijske metode

Zbog nedostataka DEXA mjerenja, razvijaju se i druge metode kojima se utvrđuje volumetrijska gustoća kosti koja je puno pouzdanija i ne ovisi o veličini kosti. *Kvantitativna kompjutorska tomografija (QCT)* se koristi u odraslih no zbog visoke doze zračenja nije pogodna za djecu (21, 22). Uvođenje *periferne QCT-e* otvara mogućnost šire primjene u pedijatriji a nedavno su objavljene i normalne vrijednosti za mineralnu gustoću distalnog radijusa u djece (21, 22). Uvođenje *kvantitativnog ultrazvuka* u određivanju mineralne gustoće kosti odmah je privuklo pažnju pedijataru zbog ne-

invazivnosti tehnike (21, 22). Najviše je rezultata u mjerenju gustoće kalkaneusa, no za sada metoda nije dovoljno precizna za pouzdanu interpretaciju u dječjoj dobi.

Mjerenje gustoće kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva

Više je studija u kojima su prikazani rezultati mjerenja gustoće različitih koštanih regija pomoću DEXA, u djece s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću. Cowan i autori pokazali su sniženu BMD cijelog tijela i proksimalnog femura u djece s Crohnovom bolešću, ali ne i u djece s ulceroznim kolitisom (16). Boot i autori su ukazali na sniženu BMD cijelog tijela i lumbalne kralježnice u obje kronične upalne bolesti crijeva no s nižim vrijednostima u bolesnika s Crohnovom bolešću (10). Gokhale i autori su ustanovili niže vrijednosti BMD-a radijusa, femura i lumbalne kralježnice u djevojčica a samo femura u dječaka. Također su uočili ukupno niže vrijednosti BMD-a u bolesnika s Crohnom u odnosu na bolesnike s ulceroznim kolitisom (8). Semeao i autori su ukazali na visok postotak (70%) snižene BMD lumbalne kralježnice u bolesnika s Crohnovom bolešću, i to češće u dječaka (26).

Neki su autori objavili i rezultate mjerenja kvantitativnim ultrazvukom. Levine je našao sniženu mineralnu gustoću lumbalne kralježnice pomoću DXA u 50% bolesnika s Crohnovom bolešću dok je u svega 12% istih ispitanika nađena smanjena mineralizacija distalnog radijusa (27). Kutilek je ukazao na smanjenu mineralnu gustoću kalkaneusa u odnosu na normalne vrijednosti mjerenju kvantitativnim ultrazvukom, jednako u pacijenata s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom (28).

Prema rezultatima navedenih studija može se reći da je sve više dokaza o poremećaju metabolizma kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva. Više je istraživanja u djece s Crohnovom bolešću u odnosu na ulcerozni kolitis, a u studijama koje uspoređuju mineralni status kosti u obje bolesti, Crohnova bolest je povezana s većim rizikom za smanjenu mineralizaciju kosti (8, 10, 16). Nedvojbena je nepovoljan učinak steroida na sve

se više ukazuje na smanjenu mineralizaciju kosti kod novootkrivenih bolesnika i to prije terapije steroidima.

LABORATORIJSKI POKAZATELJI KOŠTANOG METABOLIZMA U KRONIČNOJ UPALNOJ BOLESTI CRIJEVA

Obzirom na utjecaj različitih faktora u nastanku smanjene mineralizacije kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva, laboratorijsko praćenje, ovisno o mogućnostima laboratorija, uključuje nekoliko skupina parametara (1, 2, 7-9):

- uobičajeni parametri aktivnosti bolesti (sedimentacija eritrocita, kompletna krvna slika uključujući trombocite, proteinogram s imunoelektroforezom);
- pokazatelji nutritivnog statusa (serumski albumin, prealbumin, ev. IGF 1);
- pokazatelji hormonalnog statusa (serumske vrijednosti estradiola ili ukupnog testosterona);
- pokazatelji metabolizma kalcija (serumska koncentracija kalcija, koncentracija kalcija u 24-h urinu, fosfat, alkalna fosfataza s koštanim izoenzimom, 25-hidroksivitamin D i paratiroidni hormon - PTH);
- pokazatelji koštane pregradnje (serumska vrijednost osteokalcina, prokolagena, serumska i urinarna vrijednost N-telopeptida, urinarna vrijednost dezoksipiridinolina).

Dosadašnja istraživanja o promjenama laboratorijskih parametara metabolizma kosti i koštane pregradnje u djece s IBD-em nisu brojna. Većina autora nije našla promijenjene vrijednosti alkalne fosfataze, kalcija i fosfata u djece sa smanjenom gustoćom kosti (10, 16). U nekoliko je studija nađena snižena vrijednost 25-OH vitamina D (8). Prema nekim je autorima uočena snižena vrijednost osteokalcina, pokazatelja aktivnosti osteoblasta i mineralizacije kosti, dok vrijednost urinarnog N-telopeptida, pokazatelja resorpcije kosti, nije bila povišena (8). Ipak, obzirom da neki autori ukazuju na laboratorijski poremećaj u smislu pojačane razgradnje kosti i prije denzitometrijom vidljivih promjena a

drugi ne nalaze promjena čak i kod jasno izražene osteoporoze, neophodna su daljnja istraživanja u ovom području (8, 10, 16, 29, 30).

TERAPIJSKI PRISTUP

Smanjena mineralizacija kosti je ekstraintestinalna komplikacija kronične upalne bolesti crijeva te je prije svega potrebno postići dobru kontrolu osnovne bolesti i osigurati odgovarajući kalorijski unos (1, 2). Ukoliko je moguće uputno je odrediti i dnevni unos kalcija. Iako je u odraslih više studija o terapiji osteoporoze kalcijem i D vitaminom, u bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva, a naročito za djecu nedostaju longitudinalne studije o učincima ove terapije (3, 17, 31). Stoga i nema jasnih preporuka o dozama i trajanju terapije vitaminom D i kalcijem. Za sada se u dječjoj dobi mogu primjenjivati preporuke Američkog reumatološkog društva za osteoporozu uzrokovanu kortikosteroidima (18). Svakako se preporuča profilaksa osteoporoze prije uvođenja i za vrijeme terapije kortikosteroidima, neovisno o nalazu mineralne gustoće kosti. No ovisno o dobi i intenzitetu poremećaja mineralizacije preporučena se dnevna terapija kalcijem može mijenjati od 500-1200 mg, a D vitaminom od 400-800 IU (17, 18).

Bifosfonati su sintetski analozi anorganskog pirofosfata koji se nakupljaju na površini kosti, apsorbirani su od osteoklasta te je njihov krajnji učinak na kost antiresorptivan. Već se neko vrijeme koriste u dječjoj dobi za teže poremećaje koštano metabolizma (osteogenesis imperfecta, fibrozna displazija i dr.) a jasno je pokazan njihov povoljan učinak na osteoporozu uzrokovanu kortikosteroidima. Međutim, obzirom na njihov dug poluživot u kostima, nejasan dugoročni učinak na koštani razvoj te moguć kumulativni toksični učinak njihova se šira primjena za sada ne preporuča (17, 32).

ZAKLJUČAK

U svih bi novootkrivenih bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva trebalo procijeniti mineralnu gustoću kosti na početku bolesti i redovito je kontrolirati. Isti je pristup preporučljiv i za ranije oboljelu djecu, naročito onu koja su

liječena kortikosteroidima. Obzirom da nema standardne definicije za osteoporozu u dječjoj dobi niti stava o riziku od fraktura prema stupnju smanjenja gustoće kosti, nema niti generalnih preporuka za dijagnosticiranje i liječenje ovog poremećaja u djece s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom.

Ipak, za procjenu ovog poremećaja, unatoč nedostacima, denzitometrija pomoću DEXA se za sada najviše koristi. Pri tomu se preporuča koristiti DEXA cijelog tijela i/ili lumbalne kralježnice. U interpretaciji rezultata u djece koristi se isključivo *z-vrijednost*. Ukoliko je *z-vrijednost* manja od -2,0 koristi se termin "smanjene gustoće kosti za kronološku dob". Uputno je uz denzitometrijske metode odrediti i neke laboratorijskih pokazatelje koštano metabolizma (npr. razinu vitamina D, kalcija, fosfata i AF). U djece u koje je utvrđena smanjena mineralizacija kosti, potrebno je dodati kalcij i vitamin D3 u terapiji. Preporuča se i preventivno davanje kalcija i D vitamina u djece koja imaju normalnu gustoću kosti a koju planiramo liječiti kortikosteroidima. U svih je bolesnika važna dobra kontrola osnovne bolesti, primjeren kalorijski unos i umjerena tjelesna aktivnost.

LITERATURA

1. Anne MG, Hugot JP. Crohn disease. U: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, ed. Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Hamilton: BC Decker Inc, 2004; 789-824.
2. Leichtner AM, Higuchi L. Ulcerative colitis. U: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Schneider BL, Sanderson IR, ed. Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Hamilton: BC Decker Inc, 2004; 825-49.
3. Schoon EJ, Wolffenbuttel BHR and Stockbrugger RW. Osteoporosis as a risk in inflammatory bowel disease. *Drugs of Today* 1999; 35 (Supl. A): 17-28.
4. Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, Levy J, Gertner JM, et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endo & Metabolism* 2000; 85 (6): 2122-6.
5. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1710-3.

6. Sylvester FA. IBD and skeletal health: Children are not small adults! *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11 (11): 1020-3.
7. Mora S and Barera G. Bone mass and bone metabolism in pediatric gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 32 (2): 129-40.
8. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirchner BS. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 902-11.
9. Soyka LA, Fairfield WP and Klibanski A. Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85 (11): 3951-63.
10. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42: 188-94.
11. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinkel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997; 40: 13-9.
12. Boot AM, De Ridder MAJ, Pols HAP, et al. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake and physical activity. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82 (1): 57-62.
13. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. Geneva: WHO Technical Report Series 1994; 843.
14. Griscom NT, Jaramillo D. "Osteoporosis", "osteomalacia", and "osteopenia": proper terminology in childhood. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 268-9.
15. Harpavat M, Greenspan SL, O'Brien C et al. Altered bone mass in children at diagnosis of Crohn disease: A pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 295-300.
16. Cowan FJ, Warner JT, Dunstan FDJ, Evans WD, Gregory JW, Jenkins HR. Inflammatory bowel disease and predisposition to osteopenia. *Arch Dis Child* 1997; 76: 325-9.
17. Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (4): 878-83.
18. American College of Rheumatology. Task force on osteoporosis guidelines: recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumat* 1996; 39 (11): 1791-801.
19. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-64.
20. Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low mineral density in Crohn's disease but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1031-39.
21. Specker BL and Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr* 2005; 146: 726-31.
22. Van Rijn RR, van der Sluis IM, Gramp S et al. Bone densitometry in children: a critical appraisal. *Eur Radiol* 2003; 13: 700-10.
23. Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003; 88: 795-8.
24. Warner JT, Cowan FJ, Dunstan FDJ et al. Measured and predicted bone mineral content in healthy boys and girls aged 6-18 years: adjustment for body size and puberty. *Acta Paediatr* 1998; 87: 244-9.
25. Garni RI and Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004; 253-7.
26. Semeao EJ, Jawad AF, Zemel BS et al. Bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5 (3): 161-6.
27. Levine A, Mishna L, Ballin A et al. Use of quantitative ultrasound to assess osteopenia in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 169-72.
28. Kutilek S, Bayer M, Fruhauf P. Growth failure and decreased ultrasound parameters of bone density in children with inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2001; 17: 83.
29. Silvennoimen J. Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 1996; 238: 131-7.
30. Harries AD, Brown R, Heatley RV, Williams LA, Woodhead S, Rhodes J. Vitamin D status in Crohn's disease: association with nutrition and disease activity. *Gut* 1985; 26: 1197-203.
31. Kirchgatterer A, Wenzl HM, Aschl G et al. Examination, prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease: Recommendations and reality. *Acta Med Austriaca* 2002; 4: 120-3.
32. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 2003; 349: 423-6.

Summary

BONE MINERAL STATUS IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

I. Senečić-Čala

Low bone mineral density is one of the complications of inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease) in children. Several factors are included in the pathogenesis of this disorder: malnutrition and malabsorption, inflammatory and immunologic mechanisms and side effects of the therapy, particularly corticosteroids. Therefore, in these patients there is an increased risk of pathological fractures as well as of severe osteoporosis in adulthood. Bone mineral status can be evaluated by densitometric methods and laboratory determinants of bone metabolism. The results of these methods are influenced by growth and puberty. That makes the interpretation of the results and the decision about the adequate therapy difficult. It is, therefore, important to be aware of risk factors, pediatric age characteristics and of limitations of available methods especially. The goal is to determine the bone mineral status as soon as possible, to improve low mineral density and to prevent the bone loss. That would be achieved primarily with good disease control and appropriate nutrient intake. Besides, it is of a great importance to determine and ensure adequate calcium and vitamin D intake as to stimulate moderate physical activity.

Descriptors: INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, CHILDREN, BONE MINERAL DENSITY, OSTEOPOROSIS DENSITOMETRY