

# Osteoporoza u djece s upalnim bolestima crijeva

---

**Baraba Dekanić, Kristina; Crnčević-Orlić, Željka; Peršić, Mladen**

*Source / Izvornik:* **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2013, 49, 4 - 11**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:187495>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# Osteoporoza u djece s upalnim bolestima crijeva

## Osteoporosis in children with inflammatory bowel disease

Kristina Baraba Dekanić<sup>1\*</sup>, Željka Crnčević-Orlić<sup>2</sup>, Mladen Peršić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 14. 4. 2012.

Prihvaćeno: 5. 11. 2012.

**Sažetak.** Upalna bolest crijeva obuhvaća Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis i nediferencirani kolitis, a u 25 % oboljelih javlja se prije 20. godine života. Osteoporoza je komplikacija upalne bolesti crijeva čija je glavna klinički važna manifestacija povećan rizik za prijelome. U bolesnika dječje i odrasle dobi s upalnom bolešću crijeva učestalost osteopenije i osteoporoze je do 70 %. Gustoću kostiju procjenjujemo kvantitativnom kompjutoriziranom tomografijom, kvantitativnom ultrasonografijom i osteodenzitometrijom. Osteodenzitometrija je zlatni standard u procjeni koštane gustoće. U djece s upalnom bolesti crijeva osnovni uzroci osteoporoze su pothranjenost, kortikosteroidna terapija i povišena razina proupalnih čimbenika. Liječenje osteoporoze u djece temelji se na smanjenju ili eliminaciji faktora rizika na koje se može utjecati. To su adekvatan, za dob odgovarajući unos kalcija i vitamina D, optimalna tjelesna masa, dostatno kretanje, ispravak svakog hormonalnog poremećaja te ublažavanje podliježeće bolesti. Farmakoterapija se koristi onda kada opće mjere liječenja nisu dovele do poboljšanja, a u djece u obzir dolaze samo bisfosfonati. Odluka o farmakoterapiji uvijek je individualna.

**Ključne riječi:** djeca, osteodenzitometrija, osteoporoza, upalna bolest crijeva

**Abstract.** Inflammatory bowel disease (IBD) consists of Crohn disease, ulcerative colitis and indeterminate colitis and 25 % of patients present before 20 years of age. Osteoporosis is a well known complication of inflammatory bowel disease, the main clinically important manifestation of which is fracture. In children and adults with inflammatory bowel disease the rate of osteopenia and osteoporosis is up to 70 %. Bone mineral density is evaluated by quantitative computed tomography, quantitative ultrasonography and dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Dual-energy X-ray absorptiometry is the „golden standard” in bone mineral density evaluation. In children with IBD main causes of osteoporosis are malnutrition, corticosteroid therapy and elevated levels of proinflammatory factors. The principles of osteoporosis treatment in children are minimizing or eliminating changeable risk factors. These are adequate calcium and vitamin D uptake according to the patient’s age, optimal body mass, adequate exercise, and correction of hormonal imbalance and treatment of underlying disease. Pharmacotherapy is used only when general measures were not successful, and only bisphosphonates can be used in children. The approach to the pharmacotherapy is always individual.

**Key words:** children, dual-energy X-ray absorptiometry, inflammatory bowel disease, osteoporosis

Adresa za dopisivanje:

\***Kristina Baraba Dekanić, dr. med.**

Klinika za dječje bolesti, KBC Rijeka

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: k.baraba.dekanic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Termin upalna bolest crijeva (IBD; engl. *inflammatory bowel disease*) obuhvaća Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis i nediferencirani kolitis. Karakterizira ih idiopatska kronična upala crijeva te periodi egzacerbacije i remisije. Najčešće započinju u doba preadolescencije/adolescencije i u ranoj odrasloj dobi, a u 25 % oboljelih javljaju se prije 20. godina života<sup>1</sup>. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, endoskopskog pregleda i patohistološkog nalaza bioptata sluznice. Upalnu bolest crijeva često prate brojne izvancrijevne komplikacije koje obuhvaćaju gotovo sve organske sustave, a među ostalim su i pothranjenost, zaostajanje u rastu, zakašnjeli pubertet i poremećaj u razvoju kosti<sup>2,3</sup>.

Osteoporozna je poznata, dobro dokumentirana komplikacija upalnih bolesti crijeva<sup>2-11</sup>. Karakterizira je smanjena gustoća koštane mase, promijenjena arhitektura kosti i povećan rizik za prijelom<sup>4,12,13</sup>, kao i njena najteža klinička manifestacija<sup>5</sup>. U SAD-u je u općoj populaciji 5 do 8 milijuna oboljelih od osteoporozne, prijelome će imati 1.3 milijuna; od toga su 50 % prijelomi kralježaka, a 25 % prijelomi kuka<sup>4</sup>. Prevalencija osteoporozom uzrokovanih prijeloma premašuje ukupnu prevalenciju karcinoma dojke, moždanog udara, infarkta miokarda i zatajenja srca<sup>12</sup>.

U bolesnika dječje i odrasle dobi s upalnom bolešću crijeva učestalost osteopenije i osteoporozne je preko 70 %<sup>4,7,8,14,15</sup>. Premda je rizik za nastanak osteoporozom uzrokovanih prijeloma u općoj populaciji značajno povećan, u bolesnika s upalnom bolešću crijeva rezultati studija su različiti; neki ukazuju na značajno povećan relativni rizik prijeloma<sup>5,11</sup>, a drugi rezultati govore da je taj rizik ipak manji<sup>4,9</sup>.

U djece je situacija složenija. Vršna koštana masa (engl. *peak bone mass*) doseže se u rano odraslo doba<sup>16-18</sup>, s time da je izrazito ubrzano povećanje mase kosti mnogo ranije, tijekom ranog puberteta, naročito u djevojaka<sup>19,20</sup>. Ovisno o dobi kada štetni učinci djeluju na kosti u razvoju, može doći do različitih oštećenja. Tako mogu biti kompromitirani rast u dužinu i širinu kosti sa ili bez pridruženog gubitka koštanog minerala. Budući da je srastanje epifiznih pukotina različito u različitim kostima, mjesto najvećeg oštećenja kosti ovisit će

o razvojnem stadiju u kojem se nalazi dijete u trenutku nastanka bolesti<sup>21</sup>. Štetni učinci bolesti i lijekova koji se primjenjuju klinički se na kosti u razvoju mogu očitovati u smanjenoj vršnoj koštanoj masi, što može dovesti do prijeloma u rano odraslo doba<sup>15,22</sup>.

## FIZIOLOGIJA KOSTI

U doba rasta i razvoja organizma u kostima su aktivni procesi rasta i oblikovanja kosti. U odraslo doba se homeostaza koštanog tkiva odvija pregradnjom, procesom zamjene stare kosti i obnove novostvorenim koštanim tkivom. Sav taj složen proces omogućuje i provodi organizacijska i funkcionalna jedinica, temeljno višestanično ustrojstvo (BMU; engl. *basic multicellular unit*). Nju sačinjavaju osteoklasti i osteoblasti. Prvi korak u složenoj kaskadi je aktivacija osteoblasta kao odgovor na mehanički stres ili ozljedu. Aktivirani osteoblasti šalju niz signala osteoklastima i prekursorima osteoklasta, što dovodi do diferencijacije i aktivacije osteoklasta. Zreli osteoklasti dolaze tada na površinu kosti te započinje resorpcija kosti. Osteoklasti pomoću enzima (matriksne metaloproteinaze, katepsin K) cijepaju bjelančevine međustanične tvari te stvaraju kiseli okoliš, čime se otapaju minerali kosti. Na taj način nastaju udubine na kosti i stanjenje i prekid koštanih gredica. Po završetku resorpcije dolazi do apoptoze osteoklasta. Tada na to područje dolaze aktivirani osteoblasti koji izlučuju kolagen tipa I u obliku prokolagena, a dolazi i do mineralizacije međustanične tvari. U odrasle se osobe godišnje obnovi oko 10 % koštane tvari kostura, 3 % u kortikalnoj i 30 % u spužvastoj kosti. Ako dođe do promjene u bilo kojem dijelu ovog složenog procesa, dolazi do neravnoteže u remodeliranju kosti, što može rezultirati gubitkom kosti ili smanjenom koštanom masom i osteoporozom<sup>4,23</sup>.

Osteoporozna je poznata komplikacija upalne bolesti crijeva, a karakterizira je smanjena koštana masa, promijenjena arhitektura kosti i povećan rizik za prijelom, koji je njena najteža klinička manifestacija.

## METODE PROCJENE GUSTOĆE KOSTI

Postoji nekoliko metoda za procjenu gustoće kosti (BMD; engl. *bone mineral density*), to su kvantitativna kompjutorizirana tomografija (QCT), kvantitativna ultrasonografija (QUS) i osteodenzitometrija (DEXA; engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*).

### Kvantitativna kompjutorizirana tomografija (QCT)

Kvantitativna kompjutorizirana tomografija procjenjuje kost u 3 dimenzije te daje podatke o prvoj volumetrijskoj gustoći kosti ( $\text{gcm}^{-3}$ ). Nedostaci pretrage su veća doza zračenja (veća od rendgenograma grudnih organa), cijena (potrebni su posebni softveri čija je cijena visoka), nedostatak normativa za dječju dob te trajanje pretrage (10 – 30 min)<sup>4,16</sup>.

### Kvantitativna ultrasonografija (QUS)

Kvantitativna ultrasonografija ima brojne prednosti. Nema ionizirajućeg zračenja, niska joj je cijena, uređaj je mobilan, a trajanje pretrage kratko (5 – 10 min). Njenu širu upotrebu u dijagnostici osteoporoze u djece ograničava nedostatak normativa za dječju dob, neadekvatna veličina uređaja za djecu, a rezultati dobiveni ovom pretragom ponekad nisu u skladu s podacima dobivenim drugim pretragama (QCT, DEXA)<sup>4,16</sup>.

### Osteodenzitometrija (DEXA)

Osteodenzitometrija (DEXA) često se koristi<sup>4,6,7,15,16,20,21,24</sup>, a kao metodu za procjenu gustoće kostiju preporučuje ju Američka akademija za pedijatriju (engl. *American Academy of Pediatrics* (AAP))<sup>25</sup>. Njene prednosti su mnogostruke; brza je (2 – 3 min), široko dostupna, ima niske doze zračenja (1 – 6  $\mu\text{Sv}$ , manje od rendgenograma grudnih organa, do sada bez poznatih rizika za zdravlje ispitanika), lako je ponovljiva, a normativi za dječju dob su široko dostupni kao i pedijatrijski softveri koji su neophodni za adekvatnu procjenu gustoće kosti. Pretraga se temelji na različitoj apsorpciji x-zraka u različitim tkivima različite radiološke gustoće. Njome se izračunava mineralni sadržaj kostiju (BMC; engl. *bone mineral content*) u gramima koji se podijeli s područjem kosti (BA;

engl. *bone area*) u  $\text{cm}^2$  da bi se dobila mineralna gustoća kosti (BMD; engl. *bone mineral density*) u  $\text{gcm}^{-2}$ . To je kvantitativna dvodimenzionalna mjera, a ne prava volumetrijska gustoća kosti (vBMD,  $\text{gcm}^{-3}$ ) te se označava kao plošna (engl. *areal*) aBMD. Posljedica toga jest da manje kosti imaju manji aBMD, premda je vBMD isti. Interpretacija gustoće rastuće kosti dodatno je otežana činjenicom da se sustavno mijenja veličina, geometrija i mineralni sadržaj kosti te da su brzine rasta aksijalnog i apendikularnog skeleta različite. Postoje matematičke formule koje procjenjuju volumetrijsku gustoću kosti, ali one nisu u potpunosti saživjele<sup>16</sup>. Prema trenutno važećim stavovima u djece se preporučuje osteodenzitometrija lumbalne kralježnice i cijelog tijela, dok se u djece s kontrakturama (npr. cerebralna paraliza) pretraga može učiniti na području distalnog femura<sup>26</sup> ili podlaktice.

Izmjerena gustoća kosti uspoređuje se s referentnim vrijednostima koji se temelje na vršnoj koštanoj masi (PBM; engl. *peak bone mass*) mladih zdravih odraslih ljudi; izražava se kao T-vrijednost, odnosno broj standardnih devijacija od srednje vrijednosti, te je mjerilo gubitka gustoće kosti. Ako je T-vrijednost  $\geq -1$ , riječ je o zdravoj kosti, u slučaju da je T-vrijednost  $< -1$  i  $> -2,5$ , riječ je o osteopeniji, dok je o osteoporozi riječ ako je T-vrijednost  $\leq -2,5$ . Ove definicije vrijede u odrasloj dobi i ne mogu se projicirati na kost koja se razvija. U djece je potrebno koristiti Z-vrijednost koja predstavlja broj standardnih devijacija od očekivane gustoće kosti u odnosu na kontrolnu skupinu odgovarajuće dobi, spola i rase. Takvi su podaci danas dostupni za sve dobne skupine osim dojenčadi. U djece oboljele od kroničnih bolesti i u onih sa zakašnjelim pubertetom, izmjerena gustoća kosti mora se korigirati u odnosu na visinu. Budući da u bolestima dječje dobi koje uzrokuju usporen rast i odgođen nastup puberteta, među ostalim i u upalnim bolestima crijeva, Z-vrijednosti koje se baziraju na podacima usklađenim s kronološkom dobi kontrolne skupine i ispitanika mogu precijeniti učestalost smanjene gustoće kosti. Prema nekim autorima<sup>15</sup>, u takve je djece potrebno usporediti izračunan aBMD s kontrolnim skupinom koja se bazira na koštanoj dobi.

O osteoporozi u dječjoj dobi riječ je kada su zajedno prisutni anamneza klinički značajnog prije-

loma i niskog mineralnog sadržaja kostiju (BMC) ili mineralne gustoće kostiju (BMD). Nisku koštanu masu definiramo kao BMC ili BMD Z-vrijednost (za dob, spol i veličinu tijela) ispod  $-2$  SD-a, dok je o klinički značajnom prijelomu riječ u slučaju prijeloma jedne duge kosti nogu, barem dvaju prijeloma dugih kostiju ruku ili kompresivnog prijeloma kralješka nakon minimalne traume ili bez nje<sup>21,25</sup>.

Većina studija provedenih među zdravom djecom upućuje na povezanost BMD-a Z-vrijednosti i rizika od prijeloma distalnog dijela podlaktice, najčešćeg mjesta prijeloma tijekom puberteta. Rizik prijeloma je dvostruko veći za svaku standardnu devijaciju BMC-a ili BMD-a ispod očekivane<sup>16,21</sup>. U djece s kroničnim bolestima takva povezanost nije do sada jednoznačno potvrđena<sup>25</sup>.

### OSTEOPOROZA U OPĆOJ POPULACIJI

Vršna koštana masa doseže se u ranoj odrasloj dobi<sup>4,16,19,27</sup>. Od trećeg desetljeća muškarci i žene postupno gube koštanu masu te se sukladno tome povećava rizik nastanka osteoporozne. U odrasloj dobi jasno su potvrđeni određeni čimbenici rizika za nastanak osteoporozne<sup>4,12</sup>. Na neke od njih se ne može utjecati (dob, ženski spol, tjelesna građa, bijela rasa, pozitivna obiteljska anamneza za osteoporozu, postmenopauza, prethodni prijelomi), dok su neki promjenjivi i daju se korigirati (sjedilački način života, neadekvatan unos kalcija, pušenje, konzumacija alkohola, mala tjelesna masa). Poznate su i brojne bolesti i stanja koje uzrokuju gubitak koštane mase i povezani su sa smanjenom gustoćom kosti (endokrinološke, gastrointestinalne, genetske, upalne, hematološke, respiratorne i neurološke bolesti, poremećaji prehrane, lijekovi)<sup>12</sup>.

U doba rasta i razvoja dolazi do brojnih kvalitativnih i kvantitativnih promjena na gotovo svim organskim sustavima, pa tako i u kostima. Vršna koštana masa (PBM) jedan je od najvažnijih prediktora postmenopauzalne osteoporozne<sup>16</sup>. U doba adolescencije bilježi se brzi rast koštane mase<sup>19</sup>. Bilo koja zbivanja koja djeluju na kosti u razvoju, naročito u periodu izrazito brzog rasta koštane mase, utječu dugoročno na nastanak osteoporozne u odraslo doba. Postizanje zadovoljavajuće vršne koštane mase bio bi stoga važan

čimbenik u prevenciji osteoporozne<sup>16,19</sup>. Uz naslijeđe, na koštano zdravlje utječu i brojni čimbenici na koje se može utjecati i time pozitivno utjecati na dostizanje što je moguće veće vršne koštane mase. To su fizička aktivnost, adekvatna tjelesna masa, adekvatan unos nutrijenata, uključujući kalcij i vitamin D, normalan hormonalni status te izbjegavanje alkohola i cigareta<sup>16</sup>.

Postoje brojne bolesti i stanja koja uzrokuju smanjenje koštane mase i prijeloma čak i u djetinjstvu<sup>16,21,25,27</sup>. Uz primarnu osteoporozu (idiopatska juvenilna osteoporozna), tu su i brojni uzroci sekundarne osteoporozne, umnogome slični uzrocima osteoporozne u odraslih. To su koštane bolesti (*osteogenesis imperfecta*), neuromišićne bolesti (npr. cerebralna paraliza, mišićna distrofija), kronične bolesti (npr. upalne bolesti crijeva, celijakija, cistična fibroza, reumatološke bolesti, malignomi dječje dobi, *anorexia nervosa*), bolesti endokrinološkog i reproduktivnog sustava (npr. hipogonadizam, Turnerov sindrom, šećerna bolest, Cushingova bolest/sindrom), prirodne metaboličke pogreške (npr. bolesti odlaganja glikogena, galaktozemija, Mb. Gaucher, homocistinurija), produžena imobilizacija zbog bilo kojeg razloga te brojni lijekovi (npr. kortikosteroidi, metotreksat, ciklosporin, GnRH agonisti, levotiroksin supresivna terapija). Utjecaj koji će te bolesti i stanja imati na kosti u razvoju ovisi, osim o prirodi same bolesti, i o stupnju razvoja u kojem se nalazi dijete u trenutku početka bolesti<sup>21</sup> (tablica 1).

### Osteoporozna u djece s upalnim bolestima crijeva

Uzroci smanjene gustoće kostiju djece s upalnim bolestima crijeva mnogostruke su. Utjecaj bolesti na dječje kosti u razvoju uvelike je drugačiji od takvih istih utjecaja koji djeluju na odraslu, već razvijenu kost, no neki od etiopatogenetskih čimbenika isti su u dječjoj i odrasloj dobi. Pothranjenost pronalazimo u djece i odraslih oboljelih od upalnih bolesti crijeva, rezultat je gubitka apetita, malapsorpcije, povećanog gubitka nutrijenata ili povećanih metaboličkih zahtjeva<sup>2,4,7,10,14,15</sup>. Nedostatak kalcija i vitamina D pridonose smanjenju gustoće kostiju, a nedostatak vitamina K posljedica je promjena u mikroflori kolona i malapsorpcije masti. Nedovoljan proteinsko-kalorijski unos dovodi do usporenog rasta i razvoja djece te,

**Tablica 1.** Uzroci sekundarne osteoporoze u djece  
**Table 1** Causes of secondary osteoporosis in children

Uzroci	Primjer
Neuromišićne i koštane bolesti	Cerebralna paraliza, mišićna distrofija, <i>osteogenesis imperfecta</i>
Kronične bolesti	Upalne bolesti crijeva, celijakija, cistična fibroza, reumatološke bolesti, malignomi dječje dobi, <i>anorexia nervosa</i>
Bolesti endokrinološkog i reproduktivnog sustava	Hipogonadizam, Turnerov sindrom, šećerna bolest, Cushingova bolest/sindrom
Prirođene metaboličke greške	Bolesti odlaganja glikogena, galaktozemija, Mb. Gaucher, homocistinurija
Produžena imobilizacija	
Lijekovi	Kortikosteroidi, metotreksat, ciklosporin, GnRH agonisti, L-T4 supresivna terapija

sukladno tome, do niske gustoće kostiju. Usporeno spolno sazrijevanje i usporeni rast imaju zajednički negativan utjecaj na kost u razvoju i niske vrijednosti gustoće kostiju, baš kao i fizička neaktivnost i niska suha masa tkiva (engl. *lean tissue mass*)<sup>10,15,27</sup>.

Kortikosteroidi su lijekovi koji se koriste u liječenju odraslih i djece s upalnim bolestima crijeva. U farmakološkim dozama oni pridonose povećanoj resorpciji kosti, smanjenom i poremećenom stvaranju kosti, smanjenoj apsorpciji kalcija iz crijeva, povećanom gubitku kalcija mokraćom te smanjenoj produkciji hormona rasta i spolnih hormona<sup>4,21</sup> (tablica 2). U odraslih to dovodi do gubitka koštane mase, dok u djece dovode do smanjenja veličine i mase kosti. Utvrđena je povezanost upotrebe kortikosteroida i rizika od prijeloma kosti u odraslih, ali i u djece, pa tako djeca koja prime više od tri ciklusa sustavno primijenjenih kortikosteroida imaju 20 %-tni porast prijeloma kosti u usporedbi sa zdravim vršnjacima iste životne dobi<sup>21</sup>.

**Tablica 2.** Najčešći učinci kortikosteroida na kost  
**Table 2** The most frequent effects of corticosteroids on bone

Kortikosteroidi:
↑ resorpcija kosti
↓ i poremećeno stvaranje kosti
↓ apsorpcija Ca iz crijeva
↑ gubitak Ca mokraćom
↓ produkcija hormona rasta i spolnih hormona

Studije koje su ispitivale utjecaj kortikosteroida u bolesnika s upalnim bolestima crijeva na mineralnu gustoću kostiju nisu dale istovjetne rezultate<sup>4</sup>. Neke su studije utvrdile podjednaku učestalost niske gustoće kostiju u bolesnika koji su primali kortikosteroide, kao i kod onih koji nisu<sup>7,8</sup>, dok su druge utvrdile da je upotreba kortikosteroida u djece s upalnim bolestima crijeva povezana sa smanjenjem gustoće kosti<sup>14,28</sup>. Zanimljiv je rad Paganellija i suradnika<sup>14</sup> kod proučavanja 56 bolesnika u kojih je utvrđena samo slaba povezanost niske mineralne gustoće kostiju i upotrebe kortikosteroida. Razloge tomu autori traže u činjenici da su, budući da u dječjoj dobi upalne bolesti crijeva traju tek kratko vrijeme, primijenjene doze kortikosteroida manje. U tako niskim dozama prevladava antiinflamatorni učinak kortikosteroida nad njihovim negativnim učincima na kost.

Upalni čimbenici imaju veoma važnu ulogu u patogenezi osteoporoze u bolesnika s IBD-om<sup>3,4,7,8,10,14</sup>. Visoke razine proinflammatoryh citokina utvrđene su u sluznici crijeva (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) i perifernoj krvi (IL-6) bolesnika s upalnim bolestima crijeva. TNF- $\alpha$  ima višestruke učinke, on potiče aktivnost osteoklasta, sprečava diferencijaciju osteoblasta te direktno inhibira apoptozu osteoklasta i stimulira apoptozu osteoblasta. Na taj način povećava razgradnju i smanjuje produkciju kosti. Pod utjecajem TNF- $\alpha$  iz osteoblasta se luči IL-6 koji potiče aktivnost osteoklasta. Ligand čimbenika jezgrine pobude (RANKL; engl. *ligand of receptor activator of nuclear factor-kappa B*) jedan je od važnih čimbenika u procesu diferencija-



cije i aktivacije osteoklasta, veže se za membranski receptor osteoklasta RANK (engl. *receptor activator of nuclear factor-kappa B*). RANKL izlučuju osteoblasti kao odgovor na TNF- $\alpha$ ; uz to RANKL izlučuju i limfociti i stanice sinovije. Suprotan učinak na osteoklaste ima osteoprotegerin vezanjem za isti receptor RANK, a njega izlučuju osteoblasti i stromalne stanice<sup>10,14,23</sup>. Monoklono anti-TNF- $\alpha$  kimerično antitijelo (infliximab) upotrebljava se u liječenju Crohnove bolesti te ima značajan pozitivni utjecaj na metabolizam kostiju u bolesnika sa Crohnovom bolešću, što također potvrđuje ulogu proinflammatoryh citokina u etiopatogenezi osteoporozne u bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Paganelli i suradnici<sup>14</sup> u svom su radu istaknuli upalu kao ključni čimbenik u razvoju osteoporozne u djece s upalnim bolestima crijeva. Utvrdili su visoko značajnu povezanost povišenih razina IL-6 u serumu bolesnika s ulceroznim kolitisom sa sniženom mineralnom gustoćom kostiju. Nisu pronašli povezanost između serumskih razina TNF- $\alpha$  i mineralne gustoće kostiju, što objašnjavaju činjenicom da serumska razina TNF- $\alpha$  ne odgovara koncentraciji citokina u sluznici crijeva i u koštanoj tkivu. Uz to su potvrdili zaštitni učinak infliximaba na nastanak osteoporozne u bolesnika s upalnim bolestima crijeva te time još jednom istaknuli ulogu proinflammatoryh citokina u etiopatogenezi osteoporozne.

#### BIOKEMIJSKI POKAZATELJI PREGRADNJE KOSTI

Aktivnosti osteoklasta i osteoblasta moguće je pratiti mjerenjem određenih parametara u serumu i urinu. Tijekom koštane pregradnje nastaju bjelančevine i peptidi koji upućuju na razgradnju i izgradnju kosti<sup>23,29</sup>. To je jednostavan i brz način procjene koštane pregradnje u kliničkoj praksi, budući da postoje komercijalno dostupne metode mjerenja.

Tijekom razgradnje kosti osteoklastni enzimi cijepaju kolagena vlakna te tako nastaju N-terminalni (Ntx) i C-terminalni (Ctx) telopeptidi kolagena tipa I te prstenasti piridinoloinski spojevi kolagenih molekula. Ovi se spojevi mogu dokazati u urinu bolesnika, odnosno Ctx i u serumu, a markeri su koštane razgradnje. Uz njih komercijalno su dostupni i testovi za mjerenje aktivnosti osteokla-

stnog izoenzima tartarat-rezistentne kisele fosfataze 5b u serumu, koja je također pokazatelj koštane razgradnje.

Tijekom izgradnje kosti u osteoblastima se sintetizira prokolagen tip I čiji se terminalni dijelovi (C-terminalni i N-terminalni propeptidi prokolagena I) uklanjaju prije uklapanja molekule kolagena u međustaničnu tvar. Uz kolagen osteoblasti stvaraju i osteokalcin i koštano alkalnu fosfatazu. Svi ovi spojevi mogu se dokazati u serumu, a markeri su izgradnje kosti.

Budući da ne postoje smjernice o izboru lijeka, dozi ili dužini trajanja liječenja, ostaje na liječniku oboljelog djeteta da, u skladu s do sada poznatim činjenicama, sam odabere način liječenja svog bolesnika.

U djece je njihova upotreba u dijagnostičke svrhe otežana, budući da dječja kost raste i razvija se te je prisutna znatna varijabilnost svih gore navedenih parametara. Zbog toga je u djece njihova primjena ograničena na praćenje učinka liječenja osteoporozne<sup>16</sup>, a u dijagnostici poremećaja kostiju još nije saživjela.

#### KADA I KOJEM DJETETU MJERITI MINERALNU GUSTOĆU KOSTIJU?

Poznavajući aspekte normalnog rasta i razvoja kosti i složenosti etiopatogeneze osteoporozne u djece važno je razjasniti pitanje kada i kojem djetetu treba izmjeriti mineralnu gustoću kostiju. U pravilu govorimo o osteodenzitometriji (DEXA) koja je preporučena metoda za procjenu mineralne gustoće kostiju u djece<sup>25</sup>. Osteodenzitometrijom želimo utvrditi koji bolesnici imaju povećan rizik nastanka prijeloma, kojem djetetu započeti liječenje te pratiti učinak istog<sup>25</sup>. Postoje brojne preporuke, ali je važno svakom bolesniku pristupiti individualno uz adekvatnu kliničku prosudbu. Rizik nastanka prijeloma kostiju u djece ovisi o dobi kada je podliježuća bolest započela te o njenoj ozbiljnosti. Nadalje, bitan je broj čimbenika rizika prisutnih kod pojedinog djeteta, kao i izloženost lijekovima s toksičnim učinkom na kost (kortikosteroidi) i izloženost zračenju. Veoma je važna obiteljska anamneza prijeloma kostiju, budući da je 60 – 80 % varijabilnosti u koštanoj masi uzroko-

vano genetskim čimbenicima<sup>25</sup>. Djeca s klinički značajnim prijelomima (prijelom 1 duge kosti nogu, barem 2 prijeloma dugih kostiju ruku ili kompresivni prijelom kralješka nakon minimalne traume ili bez nje<sup>21,25</sup>) svakako su kandidati za izvođenje osteodenzitometrije.

Najsveobuhvatnije preporuke potječu od Međunarodne udruge kliničke denzitometrije (engl. *International Society of Clinical Densitometry*)<sup>25</sup>. One su temeljene na identifikaciji primarnih i sekundarnih poremećaja kosti koji su povezani s povećanim rizikom prijeloma<sup>16,20,21,25</sup>, a osteodenzitometriju bi trebalo učiniti kod dijagnoze tih bolesti i prije započinjanja liječenja osteoporozu. Konačnu odluku o tome kome i kada učiniti osteodenzitometriju trebalo bi donijeti ovisno o tome kako će rezultati pretrage utjecati na daljnji tijek liječenja djeteta. Moramo uzeti u obzir klinički status i individualne čimbenike rizika svakog pojedinog bolesnika, budući da izolirani nalaz snižene mineralne gustoće kostiju nije dovoljna indikacija za uvođenje bisfosfonata u terapiju<sup>21,25</sup>.

## PRINCIPI LIJEČENJA

### Opće mjere liječenja

Terapijske opcije za liječenje osteoporozu u djece značajno su manje od onih u odraslih. Razuman, siguran i učinkovit početak svakog liječenja su opće mjere liječenja koje su upućene na smanjenje ili eliminaciju čimbenika rizika na koje se može utjecati<sup>16</sup>.

Prema preporukama dnevni unos kalcija za djecu od 1 do 3 godine mora biti 500 mg na dan, 800 mg/dan za djecu od 4 do 8 godina, dok je u dobi od 9 do 18 godina adekvatna doza 1.300 mg na dan<sup>16,25</sup>.

Dnevni unos vitamina D mora biti takav da se održi serumska razina 25-hidroksivitamina D iznad 50 nmol/l u djece<sup>16,21,25</sup>. Prema Američkoj akademiji za pedijatriju iz 2003. preporučuje se dodavati 200 IU vitamina D na dan od dojenačke dobi do adolescencije<sup>16</sup>.

Tjelesna masa djeteta mora biti optimalna, nisu poželjne ni pretilost ni nedovoljna tjelesna masa. Također bi trebalo što je moguće češće izbjegavati imobilizaciju, ali i pretjeranu fizičku aktivnost. Prema instituciji *American College of Sports Medicine* preporučuje se intenzivna tjelovježba po-

put trčanja, skakanja, gimnastike i košarke u trajanju 10 do 20 minuta barem 3 puta u tjednu<sup>16,25</sup>. Svaki hormonalni poremećaj treba ispraviti, korigirati jatrogeni ili endogeni višak hormona štitnjače i glukokortikoida, a u slučaju hipogonadizma uvesti nadoknadu spolnim hormonima<sup>21</sup>.

Od izrazite je važnosti ublažiti podliježeću bolest koja je dovela do osteoporozu čak usprkos potrebi za korištenjem lijekova koji djeluju štetno na kost (kortikosteroidi, metotreksat itd.), budući da njihov antiinflamatorni učinak premašuje negativne učinke koji ti lijekovi imaju<sup>21</sup>.

Sve gore navedene mjere imaju velik učinak na poboljšanje zdravlja kosti i ne bi ih se smjelo zaobavljati, što se nažalost ipak čini.

### Farmakoterapija

O farmakoterapiji osteoporozu u djece treba razmišljati kada opće mjere liječenja nisu dovele do očekivanog poboljšanja<sup>21,25</sup>. Bisfosfonati su jedini lijekovi koji dolaze u obzir za liječenje osteoporozu u djece.

Postoje studije koje su ispitivale učinak bisfosfonata u djece s primarnom i sekundarnom osteoporozom, ali ne postoji konsenzus o optimalom lijeku iz cijele skupine, dozi i trajanju terapije<sup>21</sup>. Bisfosfonati jesu učinkoviti u povećanju mineralne gustoće kostiju, ali usprkos tome ne može se sa sigurnošću predvidjeti učinak na prijelome kostiju.

Upravo zbog nedostatka randomiziranih kontroliranih studija o učinkovitosti i štetnosti bisfosfonata u djece, preporučuje se njihovo oprezno korištenje. Čini se razumno primijeniti ih u djece sa srednje teškim do teškim oblikom *osteogenesis imperfecta* ( $\geq 2$  prijeloma u 1 godini ili kompresivni prijelom kralješka) te u djece sa sekundarnom osteoporozom uz prijelome kostiju ekstremiteta nakon minimalne traume ili sa simptomatskim kompresivnim prijelomima kralježaka<sup>21,25</sup>.

## ZAKLJUČAK

Osteoporozu je jedna od češćih izvancrijevnih komplikacija upalnih bolesti crijeva u dječjoj dobi. Njena etiopatogeneza složena je, te postoji cijeli niz čimbenika koji štetno djeluju na kost u razvoju. U odraslih bolesnika s upalnim bolestima crijeva postoje postupnici kada krenuti u dijagnostiku osteoporozu te kada i kojom djetetu započeti lije-



čenje. U dječjoj dobi još mnogo toga treba tek utvrditi, stoga je potrebno svakog pojedinog bolesnika posebno razmotriti, identificirati sve čimbenike rizika koje ima te u pravo vrijeme učiniti osteodenzitometriju, metodu izbora u dijagnostici osteoporoze. Terapijski pristup također je individualan, s time da se ne smije previdjeti važnost, učinkovitost i sigurnost općih mjera, kao što su odgovarajući unos Ca i vitamina D, uz kontrolu osnovne bolesti. Farmakološkoj terapiji osteoporoze će se pristupiti samo onda kada, usprkos svim poduzetim mjerama liječenja, nema poboljšanja. Budući da ne postoje smjernice o izboru lijeka, dozi ili dužini trajanja liječenja, ostaje na liječniku oboljelog djeteta da, u skladu s dosada poznatim činjenicama, sam odabere način liječenja svoga bolesnika.

#### LITERATURA

- Hyams JS. Inflammatory Bowel Disease. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007;1575-80.
- Benchimol EI, Ward LM, Gallagher JC, Rauch F, Barrowman N, Warren J et al. Causes of Secondary Osteoporosis. *J Clin Densitom* 1998;2:79-92.
- Harpavat M, Keljo DJ, Regueiro MD. Metabolic Bone Disease in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:218-24.
- Compston JE. Can biochemical markers be used to screen patients with inflammatory bowel disease for osteoporosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:587-9.
- Ahmed SF, Horrocks IA, Patterson T, Zaidi S, Ling SC, McGrogan P et al. Bone mineral assessment by dual energy X-ray absorptiometry in children with inflammatory bowel disease: evaluation by age or bone area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:276-80.
- Walther F, Fusch C, Radke M, Beckert S, Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:42-51.
- van Hogezaand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;(Suppl)243:59-64.
- Bernstein CN, Leslie WD. Review article: Osteoporosis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:941-52.
- Sylvester FA. IBD and skeletal health: Children are not small adults! *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:1020-3.
- Hill RJ, Brookes DS, Davies PS. Bones in pediatric Crohn's disease: a review of fracture risks in children and adults. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1223-8.
- Hamdy RC, Baim S, Broy SB, Lewiecki EM, Morgan SL, Tanner SB et al. Algorithm for the management of osteoporosis. *South Med J* 2010;103:1009-15.
- Matkovic V, Landoll JD, Badenhop-Stevens NE, Ha EJ, Crncevic-Orlic Z, Li B et al. Nutrition influences skeletal development from childhood to adulthood: a study of hip, spine, and forearm in adolescent females. *Journal of Nutrition* 2004;134:7015-55.
- Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F et al. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:416-23.
- Hill RJ, Brookes DS, Lewindon PJ, Withers GD, Ee LC, Connor FL et al. Bone health in children with inflammatory bowel disease: adjusting for bone age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:538-43.
- Loud KJ, Gordon CM. Adolescent bone health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1026-32.
- Matkovic V, Badenhop-Stevens N, Ha EJ, Crncevic-Orlic Z, Clairmont A. Nutrition and bone health in children and adolescents. In: Burckhardt E, Dawson-Hughes B, Heaney RP (eds). *Nutritional Aspects of Osteoporosis*. Philadelphia: Elsevier Science 2004;233-48.
- Matkovic V, Landoll JD, Goel P, Badenhop-Stevens N, Eung-Jeong H, Crncevic-Orlic Z et al. Bone mineral density of the skull and lower extremities during growth and calcium supplementation. In: Burckhardt E, Dawson-Hughes B, Heaney RP (eds). *Nutritional Aspects of Osteoporosis*. Philadelphia: Elsevier Science 2004;3-15.
- Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:555-63.
- Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007;37:21-31.
- Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:400-9.
- von Scheven E. Pediatric bone density and fracture. *Curr Osteoporosis Rep* 2007;5:128-34.
- Kušec V. Biokemijski pokazatelji pregradnje kosti – klinička primjena i ograničenja. *Liječ Vjesn* 2005;127:139-45.
- Bachrach LK. Assessing bone health in children: who to test and what does it mean? *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;(Suppl 3):332-6.
- Bachrach LK, Sills IN. The Section of Endocrinology. Clinical report – bone densitometry in children and adolescent. *Pediatrics* 2011;127:189-94.
- Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, Worley G, Fung EB, Conaway M et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics* (Internet). 2002;110(1Pt1):e5. Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/1/e5>. Accessed November 28th 2012.
- Binkovitz LA, Sparke P, Henwood MJ. Pediatric DXA: clinical applications. *Pediatr Radiol* 2007;37:625-35.
- Semeao EJ, Jawad AF, Zemel BS. Bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:161-6.
- Kušec V. Procjena koštane pregradnje pomoću biokemijskih pretraga – klinička primjena i značenje. *Pediatr Croat* 2005;49:193-8.