

ELŻBIETA KRZESIEK¹, BARBARA IWAŃCZAK¹, ALEKSANDER BLITEK¹, DIANA JĘDRZEJUK²

Ocena gęstości mineralnej kości i stężenia aktywnych metabolitów witaminy D₃ w surowicy we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci

Assessment of Mineral Density of Bones, Active Metabolites of Vitamin D₃ in Serum in Ulcerative Colitis and Crohn Disease in Children

¹ II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia AM we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Nieswoiste zapalenia jelit (p.n.z.j.) to grupa przewlekłych chorób przewodu pokarmowego, należą do nich wrzodziejące zapalenie jelita grubego (w.z.j.g.) i choroba Leśniowskiego-Crohna (ch. L-C); mogą im towarzyszyć także pozajelitowe powikłania, m.in.: zaburzenia metabolizmu kości, niedożywienie.

Cel pracy. Ocena gęstości mineralnej kości, stężenia aktywnych metabolitów witaminy D₃ w surowicy oraz stanu odżywienia u dzieci chorujących na nieswoiste zapalenia jelit.

Materiał i metody. Analizą objęto 67 dzieci, leczonych w latach 2001–2003 z rozpoznaniem p.n.z.j. U wszystkich osób wykonano badanie gęstości mineralnej kości całego szkieletu (TBBMD) metodą dwuenergetycznej densytometrii rentgenowskiej (DEXA), oznaczono stężenie 25-OHD₃ w surowicy i określono stan odżywienia, posługując się wskaźnikiem Cole’a (WC).

Wyniki. Obniżenie gęstości kości jest częstym powikłaniem p.n.z.j., zostało stwierdzone u 25,9% pacjentów z w.z.j.g. i 46,2% z ch. L-C, odsetek dzieci z obniżoną BMD zwiększał się wraz ze wzrostem aktywności choroby. Stan odżywienia dzieci chorych na w.z.j.g. i ch. L-C korelował z aktywnością choroby. U 16,3% dzieci odżywionych prawidłowo i u wszystkich z ciężkim niedożywieniem stwierdzono obniżenie gęstości mineralnej kości (BMD). Stan odżywienia dzieci korelował również ze stężeniem 25-OHD₃ w surowicy: było obniżone u 20,9% prawidłowo odżywionych pacjentów i u 66,7% ciężko niedożywionych. Stężenie 25-OHD₃ u większości pacjentów było małe (obniżone u 30% wszystkich pacjentów z p.n.z.j. oraz u 55% z obniżonym BMD). Po roku wykonano kontrolne badanie DEXA u 13 pacjentów, stwierdzając poprawę gęstości kości u 11 (84,6%) osób, w tym normalizację u 3 (23,1%).

Wnioski. 1. Zaburzenia mineralizacji kości są częstym powikłaniem nieswoistych zapaleń jelit i dotyczą częściej pacjentów z ch. L-C niż z w.z.j.g. 2. Obniżenie BMD koreluje zarówno z aktywnością choroby, jak i ze stanem odżywienia pacjentów. 3. Obniżone stężenie 25-OHD₃ stwierdzono u około 30% wszystkich dzieci chorych na p.n.z.j. i u 55% dzieci z obniżonym BMD. 4. Istnieje potrzeba opracowania schematu diagnostycznego pozwalającego na wczesne rozpoznawanie i leczenie zaburzeń gęstości mineralnej kości u chorych na p.n.z.j. (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 2, 251–260).

Słowa kluczowe: gęstość mineralna kości, metabolity witaminy D₃, niedożywienie, nieswoiste zapalenia jelit, dzieci.

Abstract

Background. Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic disorders of alimentary tract that includes ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD). They can be accompanied by extraintestinal complications, disturbances of bone mineralization and malnutrition, among others.

Objectives. Assessment of bone mineral density and active metabolites of vitamin D₃ in serum as well as nutritional state of children with inflammatory bowel disease.

Material and Methods. 67 children, treated in the Clinic in years 2001–2003 diagnosed with IBD were included into the study. In each of them an examination of bone mineral density (BMD) using dual-energy X-ray absorp-

tiometry (DEXA) was performed. Additionally, 25-OHD₃ concentration in serum was measured and nutritional state was assessed using Cole Index (CI).

Results. A decrease of bone mineral density is a frequent complication of IBD. It was observed in 25.9% patients with UC and in 46.2% with CD and the rate of children with decreased BMD increased along with disease activity. Nutritional state of children with UC and CD correlated with activity of disease. In 16.3% of children properly nourished and in all with severe malnutrition a decrease in BMD was observed. A nutritional state correlated with 25-OHD₃ concentration in serum. It was decreased in 20.9% of properly nourished patients and in 66.7% of severely malnourished. 25-OHD₃ concentration in serum of most patients was low. After one year a control DEXA examination was performed in 13 patients, which showed an improvement of bone mineral density in 11 (84.6%) and a normalization in three of them (23.1%).

Conclusions. 1. Disturbances in bone mineralization are a frequent complication of IBD and pertains more often to the patients with CD. 2. A decrease in BMD correlate both with the disease activity and with nutritional state of patients. 3. Decreased 25-OHD₃ concentration in serum was observed in about 30% of children with IBD. 4. There is a need of diagnostic protocol which would allow an early diagnosis and treatment of bone mineral abnormalities in children with IBD (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 2, 251–260).

Key words: bone mineral density, active metabolites of vitamin D₃, malnutrition, inflammatory bowel disease, children.

Nieswoiste zapalenia jelit to grupa chorób przewodu pokarmowego o niejasnej etiologii i przewlekłym przebiegu z okresami zaostrzeń i remisji. Do przewlekłych nieswoistych zapaleń jelit (p.n.z.j.) zalicza się choroby różniące się umiejscowieniem i zasięgiem zmian w jelitach oraz objawami klinicznymi, np.: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (w.z.j.g.) i chorobę Leśniowskiego-Crohna (ch. L-C). Około 20% nieswoistych zapaleń jelit rozpoczyna się przed osiągnięciem wieku dorosłego. Wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego i ch. L-C nie rzadko towarzyszą pozajelitowe powikłania: najczęstsze są choroby stawów oraz zaburzenia metabolizmu kości, obserwuje się ponadto objawy skórne, wątrobowe, trzustkowe, płucne, naczyniowe. Niedożywienie jest również częstym pozajelitowym powikłaniem p.n.z.j., jest jednak zwykle bardziej nasilone u pacjentów z ch. L-C z uwagi na lokalizację zmian zapalnych (w 80% *ileum terminale*) [1–7].

Niedożywienie w p.n.z.j. jest następstwem działania wielu czynników, np.: niedostatecznej podaży pokarmów na skutek obniżenia łaknienia z powodu bólu czy biegunki występującej po jedzeniu lub rygorystycznych diet eliminacyjnych, zespołu złego wchłaniania spowodowanego zaniem kosmków jelitowych, obecności przetok, przerostu flory bakteryjnej, zaburzenia krążenia wątrobowo-jelitowego kwasów żółciowych, pogrubienia warstwy wody nieruchomej w przypadku nasilenia się procesów wysiękowych. Spowodowane jest również utratą składników odżywczych na skutek wysięku, krwawienia. Niedożywienie może być także wynikiem działań jatrogennych – salazopiryna utrudnia wchłanianie kwasu foliowego, steroidy zaś nasilają katabolizm. Także zabiegi chirurgiczne (resekcje części jelita) zmniejszają powierzchnię chłonną jelit, ponadto w p.n.z.j. wzrasta zapotrzebowanie energetyczne organizmu. U dzieci nieprawidłowy stan odżywie-

nia rzutuje na ich rozwój fizyczny, wzrastanie i dojrzewanie płciowe [6–8].

Zaburzenia gęstości mineralnej kości (osteoporoza, osteopenia) są ciężkim i ujemnym w skutkach powikłaniem p.n.z.j., ponieważ znacznie obniżają jakość życia pacjentów, nie tylko na skutek złamań, ale także postępującego wraz z czasem trwania choroby obniżenia sprawności ogólnej, a nawet zmniejszenia wydolności oddechowej, które wynikają z deformacji szkieletu, szczególnie klatki piersiowej [9–13].

Masę kostną ocenia się na podstawie pomiaru gęstości mineralnej kości (BMD – *bone mineral density*), nieinwazyjną metodą absorpcjometrii. Obecnie stosowanym na świecie złotym standardem jest metoda DEXA, czyli absorpcjometria promieniowania RTG o dwóch różnych energiach. Pochłanianie promieniowania jest proporcjonalne do gęstości kości. Osteoporoza, czyli nasilony zanik kostny, charakteryzuje się obniżeniem masy kostnej i zaburzeniami mikroarchitektury tkanki kostnej, co prowadzi do jej zwiększonej kruchości. W badaniu densytometrycznym gęstość mineralna kości (BMD) jest obniżona > 2,5 odchylenia standardowego (SD) poniżej szczytowej masy kostnej u młodych, zdrowych kobiet rasy kaukaskiej (*T-score*). Osteopenia natomiast to zmniejszenie ilości tkanki kostnej w badaniu densytometrycznym o 1,0–2,5 SD poniżej szczytowej masy kostnej młodych, zdrowych kobiet. Przedstawione definicje dotyczą osób dorosłych. U dzieci punktem odniesienia nie może być szczytowa masa kostna, ponieważ jest osiągnięta dopiero około 30. roku życia, ale średnia masa kostna dla danego wieku i płci. Różnica między średnią dla wieku i płci a masą kostną badanego dziecka jest określana w procentach oraz liczbą odchylenia standardowych (*Z-score*). Osteopenię u dzieci rozpoznaje się przy wartości *Z-score* 1–2 SD poniżej wartości należnej dla wieku, płci i masy ciała, natomiast przy *Z-sco-*

re poniżej -2 SD rozpoznaje się osteoporozę. Pomiary metodą DEXA mogą dotyczyć całego szkieletu (*total body*) lub wybranych regionów (odcinek lędźwiowy kręgosłupa, przedramię, bliższa nasada kości udowej). U dzieci praktyczne znaczenie mają pomiary gęstości całego szkieletu i odcinka lędźwiowego kręgosłupa [14–17]. Objawy choroby nie są charakterystyczne. Najczęściej obserwowane to: bóle kostne, zaburzenia chodu, patologia postawy ciała, obniżenie siły mięśniowej, zaburzenia osi kończyn, przykurcze stawowe, obniżenie wysokości ciała, złamania patologiczne [9, 11, 15, 17–19].

Przyczyny zaburzeń gęstości mineralnej kości w p.n.z.j. są wielorakie: toczący się proces zapalny powoduje m.in. utrudniające wchłanianie zmiany wysiękowe w jelicie, ale także ma wpływ na metabolizm kostny przez działanie prozapalnych cytokin (IL-6, TNF- α , IL-1 β), które hamują aktywność osteoblastów. Gęstość mineralną kości zaburzają również stosowane w leczeniu p.n.z.j. hormony kory nadnerczy, które bezpośrednio hamują aktywność osteoblastów, ale też zmniejszają jelitowe wchłanianie wapnia, pobudzają uwalnianie parathormonu, hamują wytwarzanie gonadotropin oraz działanie hormonu wzrostu. Do zaburzeń gęstości kości prowadzi także niedożywienie oraz zaburzenia wchłaniania (w tym także witaminy D), spowodowane rozległością choroby lub też resekcjami jelita cienkiego. Każda choroba przewlekła, a także związane z nią zmniejszenie aktywności ruchowej, może prowadzić do ubytku masy kostnej. Należy pamiętać także o dietach niedoborowych (niedobór wapnia), niedostatecznej podaży witaminy D₃ i niewystarczającej ekspozycji na słońce – wszystko to warunkuje zwiększoną resorpcję tkanki kostnej. Ponieważ aż 95% maksymalnej masy szkieletu tworzy się do zakończenia okresu pokwitania, dlatego też działające w tym czasie niekorzystne czynniki wpływające na kształtowanie się tkanki kostnej mogą spowodować zmniejszenie szczytowej masy kostnej, a ta ma wpływ zarówno na mechaniczną odporność kości, jak i na ryzyko wystąpienia osteopenii lub osteoporozy w wieku późniejszym. Ponieważ osteoporoza u dzieci zazwyczaj charakteryzuje się ścieńczeniem beleczek kostnych, a nie jak u osób dorosłych – zmniejszeniem ich liczby, dlatego też wczesne wdrożenie postępowania leczniczego może przyczynić się do całkowitego ustąpienia zmian w kościach [2, 9, 10, 18, 20–26].

Celem pracy była ocena zaburzeń gęstości mineralnej kości i stężenia aktywnych metabolitów witaminy D₃ w surowicy u dzieci chorujących na nieswoiste zapalenia jelit oraz ocena wpływu aktywności choroby i stanu odżywienia pacjentów na występowanie tych zaburzeń.

Material i metody

Analizą objęto 67 dzieci w wieku 5,5–18 lat, leczonych w II Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia AM we Wrocławiu w latach 2001–2003 z rozpoznaniem przewlekłego nieswoistego zapalenia jelit (p.n.z.j.), w tym: 54 dzieci z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (w.z.j.g.), 13 dzieci z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna (ch. L-C). 54 chorych na w.z.j.g. (29 dziewczynek, 25 chłopców), w zależności od aktywności choroby, podzielono na 3 grupy: I – łagodny rzut choroby lub remisja, II – umiarkowana aktywność, III – ciężki rzut. 13 dzieci z ch. L-C (8 dziewczynek, 5 chłopców) podzielono na 2 grupy: choroba nieaktywna lub łagodny rzut – IV grupa i umiarkowany lub ciężki rzut choroby – V grupa (tab. 1).

U wszystkich dzieci wykonano badanie gęstości mineralnej całego szkieletu (TBBMD) za pomocą densytometru DPX(+) firmy Lunar, USA, który wykorzystuje metodę dwuenergetycznej densytometrii rentgenowskiej (DEXA) (wartości referencyjne dla dzieci stanowiły normy w programie pediatrycznym *total body*; osteopenię rozpoznawano przy *Z-score* poniżej -1 SD do -2 SD, osteoporozę przy *Z-score* poniżej -2 SD). U wszystkich dzieci wykonano także oznaczenie stężenia wapnia, magnezu, fosforu i aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy oraz oznaczenie stężenia 25-OHD₃ w surowicy (metodą radiokompetencyjną); badanie aktywności parathormonu w surowicy (metodą chemiluminescencji), a u dzieci z obniżoną gęstością mineralną kości także stężenie witamin A i E (z zastosowaniem techniki wysoko sprawnej chromatografii cieczowej) oraz u większości stężenie 1,25-OHD₃ w surowicy (zestawem firmy Biosource). U wszystkich dzieci określono stan odżywienia, posługując się wskaźnikiem Cole'a (WC). Przyjęto za prawidłowy stan odżywienia WC > 90%, za łagodnie niedożywienie WC 85–90%, za umiarkowane WC 80–85%, za ciężkie WC < 80%. U dzieci z w.z.j.g. i ch. L-C oceniono ponadto aktywność choroby w chwili wykonywania badań, posługując się zmodyfikowaną przez Ryżko i Woynarowskiego skalą Truelove-Wittsa we w.z.j.g. oraz PCDAI w ch. L-C [27, 28]. U dzieci z obniżoną BMD zastosowano suplementację witaminą D₃ i wapniem oraz wykonano kontrolne badanie DEXA i 25-OHD₃ po roku leczenia. Wyniki badań poddano analizie statystycznej wykorzystując test χ^2 oraz test Fishera, przyjmując za poziom istotności $p = 0,05$ oraz obliczono średnią arytmetyczną (\bar{x}) i odchylenie standardowe (SD) dla poszczególnych wartości badań biochemicznych.

Tabela 1. Rozpoznanie, wiek i płeć dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit**Table 1.** Diagnosis, age and sex of children with IBD

Rozpoznanie (Diagnosis)	Grupa (Group)	Ogólna liczba dzieci (No. of children)	%	Płeć (Sex)				Wiek – lata (Age – years)	
				Ż (F)	%	M (M)	%	od–do (from–to)	średni (average)
Wrzodzące zapalenie jelita grubego (Ulcerative colitis)	I	39	58,2	21	53,8	18	46,2	6–18	13,57
	II	11	16,4	5	45,4	6	54,6	5,5–18	13,5
	III	4	6,0	3	75,0	1	25,0	10,5–17	14
	ogółem (total)	54	80,6	29	53,7	25	46,3	5,5–18	13,59
Choroba Leśniowskiego-Crohna (Crohn disease)	IV	4	6,0	3	75,0	1	25,0	6,5–17,5	12,37
	V	9	13,4	5	55,6	4	44,4	6,5–17,5	13,4
	ogółem (total)	13	19,4	8	61,5	5	38,5	6,5–17,7	13,1
Ogółem nieswoiste zapalenia jelit (Total inflammatory bowel disease)		67	100,0	37	55,2	30	44,8	5,5–18	13,31

Ż – dziewczynki, M – chłopcy.

F – girls, M – boys.

Wyniki

U chorych na w.z.j.g. obniżenie gęstości mineralnej kości stwierdzano u 23% chorych z grupy I, u 27,3% z grupy II i u 50% z grupy III. Podobnie w przypadku ch. L-C: u pacjentów w nieaktywnym lub w łagodnym stadium (grupa IV) nie wykazano obniżenia BMD, a u chorych z grupy V osteopenię lub osteoporozę wykazano u 66,7%. Różnice w obu chorobach nie były jednak statystycznie istotne (w przypadku ch. L-C na granicy istotności $p = 0,07$; mała liczebnie grupa) (tab. 2). Obniżenie stężenia 25-OHD₃ (< 11 ng/ml) obserwowano u 24,1% chorych na w.z.j.g. (podobne wartości we wszystkich grupach, niezależnie od aktywności klinicznej choroby) oraz u 53,8% chorych na ch. L-C (25% w grupie IV, 66,7% w grupie V), różnica między w.z.j.g. a ch. L-C była istotna statystycznie – $p = 0,047$. Średnie stężenie 25-OHD₃ było małe u wszystkich pacjentów, wykazując bardzo niewielkie różnice zależnie od aktywności choroby i wynosiło w poszczególnych grupach średnio: I – 16,8 ng/ml, SD = 8,2; II – 15,6 ng/ml, SD = 5,7; III – 14,2 ng/ml, SD = 6,5; IV – 19,9 ng/ml, SD = 16,5; V – 12,77 ng/ml, SD = 8,4 (największe w łagodnych postaciach w.z.j.g. i ch. L-C). Pozostałe oceniane wskaźniki gospodarki wapniowo-fosforanowej nie wykazywały charakterystycznych zaburzeń (tab. 2). Oceniając stężenie 25-OHD₃ wyłącznie u chorych z obniżeniem mineralizacji kości, stwierdzono jej zmniejszenie < 11 ng/ml u 55%, co w porównaniu do obniżenia 25-OHD₃ u pozostałych chorych na p.n.z.j. jest

różnicą istotną statystycznie $p = 0,0007$ (tab. 3). W grupie pacjentów z osteoporozą lub osteopenią średnie stężenie 25-OHD₃ wynosiło 13,13 ng/ml, SD = 6,4. Należy jednak zwrócić uwagę, że stężenie 25-OHD₃ < 20 ng/ml, co już jest uznawane za jej niedobór, występowało u znacznie większej liczby dzieci: u 85% dzieci chorych na p.n.z.j. i z obniżeniem gęstości mineralnej kości oraz u 70,2% chorych na p.n.z.j. i z prawidłowym badaniem densytometrycznym.

Encorton stosowano u dzieci z umiarkowanym lub ciężkim rzutem p.n.z.j. w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę) przez okres 4–6 tygodni, następnie zmniejszano dawkę o 5 mg/tydzień. Encorton stosowano u 24,1% chorych na w.z.j.g. (od 12,8% w łagodnych postaciach choroby do 75% w postaciach ciężkich) oraz u 53,8% pacjentów z ch. L-C (od 50% w postaciach łagodnych do 55% w postaciach umiarkowanych i ciężkich). Encorton otrzymywało 29,8% dzieci z p.n.z.j.: 23,4% dzieci bez obniżonego BMD i 45% dzieci z rozpozną osteopenią lub osteoporozą. Jednocześnie spośród dzieci otrzymujących Encorton – 45% miało obniżoną BMD (tab. 2).

U pacjentów z obniżoną gęstością mineralną kości porównywano częstość występowania alergii pokarmowej i nietolerancji laktozy w stosunku do wszystkich chorych na p.n.z.j. (odpowiednio 35% i 25,5%) oraz częstość występowania kamicy nerkowej, hiperkalciurii, hiperurkuri i hiperoksalurii (odpowiednio: 25 i 10,6%), stwierdzając częstsze występowanie tych zaburzeń w grupie dzieci z osteopenią lub osteoporozą, nie były to jednak różnice

Tabela 2. Zaburzenia gęstości mineralnej kości w zależności od rozpoznania u chorych na p.n.z.j. oraz stosowanie Encortonu i zaburzenia w badaniach laboratoryjnych**Table 2.** Disturbances in bone mineral density depending on diagnosis in children with IBD, Encorton use and deviations in laboratory findings

Grupa (Group)	Ogólna liczba dzieci (No. of children)	%	↓25-OHD ₃		Osteopenia (Osteopenia)		Osteoporoza (Osteoporosis)		Ogółem (Total)		Encorton	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	39	58,2	9	23,0	8	20,5	1	2,5	9	23,0	5	12,8
II	11	16,4	3	27,3	2	18,2	1	9,0	3	27,3	5	45,4
III	4	6,0	1	25,0	2	50,0	0	0	2	50,0	3	75,0
Ogółem w.z.j.g. (Total UC)	54	80,6	13	24,1	12	22,2	2	3,7	14	25,9	13	24,1
IV	4	6,0	1	25,0	0	0	0	0	0	0	2	50,0
V	9	13,4	6	66,7	3	33,3	3	33,3	6	66,7	5	55,5
Ogółem ch. L-C (Total CD)	13	19,4	7	53,8	3	23,1	3	23,1	6	46,2	7	53,8
Ogółem p.n.z.j. (Total IBD)	67	100	20	29,9	15	22,4	5	7,5	20	29,9	20	29,8

Tabela 3. Zaburzenia gęstości mineralnej kości a odchylenia w badaniach laboratoryjnych u dzieci chorych na p.n.z.j.**Table 3.** Bone mineral density disturbances and deviations in laboratory findings in children with IBD

Obniżenie BMD u dzieci z p.n.z.j. (Decrease of children with IBD) n = 67	Ogólna liczba dzieci (No. of children)	%	25-OHD ₃		PTH				Ca				P				FA			
			↓		↓		↑		↓		↑		↓		↑		↓		↑	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Osteopenia (Osteopenia)	15	22,4	8	53,5	1	6,7	1	6,7	0	0	1	6,7	0	0	4	26,6	1	6,7	2	13,3
Osteoporoza (Osteoporosis)	5	7,5	3	60,0	1	20,0	1	20,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ogółem (Total)	20	29,9	11	55,0	2	10,0	2	10,0	0	0	1	5,0	0	0	4	20,0	1	5,0	2	10,0

statystycznie istotne. U badanych dzieci z obniżeniem BMD nie obserwowano złamań ani bólów kostnych. Około połowa dzieci z osteopenią była odżywiona prawidłowo (46,7%) lub niedożywiona w stopniu lekkim (33,3%), natomiast stan odżywienia wszystkich dzieci z osteoporozą był upośledzony: u 20% w stopniu lekkim, u 20% w stopniu umiarkowanym, a u 60% w stopniu ciężkim.

Czas, jaki upłynął od chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby do wykonania badania densytometrycznego wynosił u dzieci z osteopenią średnio 17 miesięcy, u dzieci z osteoporozą średnio 13,4 miesiąca. U badanych chorych na p.n.z.j. czas ten wynosił odpowiednio w grupach:

I – 25,5 miesiąca, II – 8 miesięcy, III – 1 miesiąc, IV – 20,5 miesiąca, V – 5 miesięcy, VI – 16,5 miesiąca, VII – 6 miesięcy. Czas trwania choroby u 47,8% dzieci ze stwierdzonym obniżeniem gęstości mineralnej kości wynosił krócej niż rok, u 43,5% 1–5 lat, a u 8,7% > 5 lat. U pozostałych dzieci chorych na p.n.z.j. choroba trwała < 1 rok u 49,1%, 1–5 lat w 38,6%, a > 5 lat u 12,3%.

Stan odżywienia dzieci z w.z.j.g. korelował z aktywnością choroby: 76,9 % dzieci z grupy I było odżywionych prawidłowo, 75% dzieci z grupy III było niedożywionych w stopniu umiarkowanym lub ciężkim; różnice te były istotne statystycznie ($p = 0,044$). Podobnie w przypadku

ch. L-C: 75% dzieci z grupy IV miało wskaźnik Cole'a > 90%, podczas gdy w grupie V 66,7% pacjentów było niedożywionych umiarkowanie lub ciężko, ale z uwagi na małą liczebność grupy różnice te nie były istotne statystycznie (na granicy istotności $p = 0,07$) (tab. 4). W grupie dzieci odżywionych prawidłowo u 16,3% wykazano obniżenie gęstości, natomiast w grupie dzieci z ciężkim niedożywieniem osteopenia lub osteoporoza występowała już u wszystkich pacjentów. Różnica była istotna statystycznie (obniżenie BMD stwierdzano u 23,6% z $WC > 85\%$ i u 58,3% dzieci z $WC < 85\%$; $p = 0,017$) (tab. 5). Stan odżywienia dzieci korelował także ze stężeniem aktywnego metabolitu witaminy D₃ (25-OHD₃) w surowicy: 20,9% prawidłowo odżywionych pacjentów miało obniżone stężenie 25-OHD₃, podczas gdy wśród pacjentów z ciężkim niedożywieniem odsetek ten wynosił 66,7%; różnice te były istotne statystycznie ($p = 0,032$). Stężenie 25-OHD₃ u większości pacjentów było małe ($x = 15,67$ ng/ml, $SD = 8,32$),

wykazywało niewielkie różnice w zależności od stanu odżywienia dzieci i wynosiło średnio: u dzieci z $WC > 90\%$ – 16,9 ng/ml ($SD = 8,4$); przy $WC 85-90\%$ – 15,02 ng/ml ($SD = 8,7$), przy $WC 80-85\%$ – 11,06 ng/ml ($SD = 7,2$), a przy $WC < 80\%$ – 12,4 ng/ml ($SD = 6,6$) (norma 11–54 ng/ml). Nieprawidłowe wartości stężenia parathormonu, wapnia, fosforu oraz aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy nie wykazywały charakterystycznych zaburzeń, a odchylenia od wartości prawidłowych były nieznaczne: Ca – $x = 9,87$, $SD = 0,6$ (N 8,6–10,8 mg%); P – $x = 4,14$, $SD = 0,59$ (N 2,5–7,0 mg%); FA – $x = 195,6$, $SD = 99,7$ (N 80–300 IU/ml) (tab. 5).

Ponadto u chorych na p.n.z.j. oznaczano stężenie 1,25-OHD₃ (w 2001 r. u wszystkich pacjentów, następnie jedynie u dzieci z obniżoną gęstością mineralną kości), nie stwierdzając nieprawidłowości. U pacjentów z obniżoną gęstością mineralną kości oznaczano także stężenie witaminy A. Obniżone wartości stwierdzono u 6 chorych (30%).

Tabela 4. Stan odżywienia dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit a aktywność choroby

Table 4. Nutritional state of children with IBD and disease activity

Wskaźnik Cole'a (Cole Index)	Wrzodzące zapalenie jelita grubego (Ulcerative colitis)						Choroba Leśniowskiego-Crohna (Crohn disease)			
	I (39)	%	II (11)	%	III (4)	%	IV (4)	%	V (9)	%
> 90	30	76,9	7	63,6	1	25,0	3	75,0	2	22,2
85–90	7	17,9	3	27,3	0	0	1	25,0	1	11,1
80–85	2	5,2	1	9,1	2	50,0	0	0	1	11,1
< 80	0	0	0	0	1	25,0	0	0	5	55,6

I/II + III; $p = 0,044$.

Tabela 5. Stan odżywienia dzieci chorych na p.n.z.j. a zaburzenia mineralizacji tkanki kostnej, częstość stosowania Encortonu i zaburzenia w badaniach laboratoryjnych

Table 5. Nutritional state of children with IBD and decrease of bone mineral density frequency of Encorton use and deviations in laboratory findings

Stan odżywienia – WC (Nutritional state – CI)	Ogólna liczba dzieci (No. of children)	%	↓25-OHD ₃		Osteopenia (Osteopenia)		Osteoporoza (Osteoporosis)		Łącznie (Total)		Encorton	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
> 90	43	64,2	9	20,9	7	16,3	0	0	7	16,3	12	27,9
85–90	12	17,9	5	41,7	5	41,7	1	8,3	6	50,0	2	16,7
80–85	6	8,95	2	33,3	0	0	1	16,7	1	16,7	4	66,7
< 80	6	8,95	4	66,7	3	50,0	3	50	6	100,0	3	50,0

n = liczba dzieci.

Obniżenie BMD: L.p 1 + 2/3 + 4; $p = 0,017$.

25-OHD₃: L.p 1/2 + 3 + 4; $p = 0,032$.

n = number of children.

Decrease of bone mineral density: L.p 1 + 2/3 + 4, $p = 0,017$.

25-OHD₃: L.p 1/2 + 3 + 4; $p = 0,032$.

Stężenie witaminy E u wszystkich pacjentów było prawidłowe.

U wszystkich badanych dzieci oceniono zawartość tkanki tłuszczowej i stwierdzono, że jest większa w grupie dziewcząt (u żadnej z nich, bez względu na stan odżywienia, nie stwierdzono zawartości tkanki tłuszczowej < 10%). U dziewcząt zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie korelowała ze stanem odżywienia – 81,2% prawidłowo odżywionych dziewcząt miało zawartość tkanki tłuszczowej > 25%, a 66,7% niedożywionych w stopniu ciężkim zawartość tkanki tłuszczowej 10–15%. W grupie chłopców natomiast nie obserwowano takiej korelacji wśród prawidłowo odżywionych chłopców i niedożywionych w stopniu lekkim, a w grupie ciężko niedożywionych wszyscy pacjenci mieli zawartość tkanki tłuszczowej < 15%. Nie zaobserwowano wyraźnego związku między zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie a występowaniem zaburzeń mineralizacji kości, ale w obu grupach tendencja taka jest widoczna u pacjentów ciężko niedożywionych.

Po roku wykonano kontrolne badanie densytometryczne u 13 pacjentów. Normalizację gęstości kości wykazano u 3 osób (23,1%), poprawę u 8 (61,5%), pogorszenie u 1 (7,7%), brak zmian u 1 pacjenta (7,7%). W okresie roku u 4 pacjentów obserwowano nawroty choroby. Aktywność choroby podczas badania kontrolnego była większa niż w badaniu początkowym u 1 pacjenta, mniejsza u 4, a u 8 osób pozostała bez zmian. Obniżenie stężenia 25-OHD₃ stwierdzono w badaniu kontrolnym u 1 pacjenta (w czasie pierwszego badania u 5), a średnie stężenie wynosiło 14,83 ng/ml.

Omówienie

Obniżona gęstość mineralna kości u pacjentów z przewlekłymi nieswoistymi zapaleniami jelit jest skutkiem toczącego się w organizmie procesu zapalnego, zaburzeń wchłaniania, w tym wapnia i witaminy D₃ (zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna), ograniczonej przez chorobę aktywności ruchowej czy wreszcie stosowaniem glikokortykoidów. Im większa zatem aktywność choroby, tym większe predyspozycje do wystąpienia zaburzeń metabolizmu kostnego [2, 10, 20, 23, 25]. Podobną zależność autorzy wykazali również u badanych pacjentów: odsetek dzieci, u których stwierdzono obniżoną gęstość mineralną kości rósł wraz ze wzrostem aktywności choroby i wynosił: w przypadku w.z.j.g. od 23% w grupie I (łagodna postać choroby) do 50% w grupie III (ciężka postać choroby), w przypadku ch. L-C od 0 w grupie IV (dzieci w stadium remisji lub z łagodną postacią choroby) do 66,7% u pa-

cientów z umiarkowanym lub ciężkim rzutem (grupa V). Stosowanie Encortonu również zależało od aktywności choroby i wahało się 12,8–75% u chorych na w.z.j.g. i 50–55,5% u dzieci z ch. L-C; częstsze było u pacjentów z ch. L-C – łącznie 53,8% z nich wymagało leczenia hormonami kory nadnerczy, w grupie dzieci chorych na w.z.j.g. – 24,1%.

Stan odżywienia chorych na w.z.j.g. i ch. L-C korelował z aktywnością choroby. 76,9% dzieci z grupy I było odżywionych prawidłowo, podczas gdy 75% pacjentów z grupy III było niedożywionych w stopniu umiarkowanym lub ciężkim ($p = 0,044$). Wskaźnik Cole'a WC u 75% dzieci z grupy IV wynosił > 90%, u 66,7% z grupy V < 85% ($p = 0,07$). Obniżenie gęstości mineralnej kości wyraźnie korelowało ze stanem odżywienia badanych pacjentów. Osteoporozę lub osteopenię stwierdzono łącznie u 23,6% pacjentów prawidłowo odżywionych lekko niedożywionych ($WC > 85\%$), a już u 58,3% pacjentów niedożywionych w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, co było istotne statystycznie ($p = 0,017$). Korelacja obniżonego BMD i stanu odżywienia była u badanych pacjentów wyraźniejsza niż korelacja z aktywnością choroby. Należy pamiętać, że stan odżywienia jest również następstwem aktywności choroby, sama zaś aktywność określana jest za pomocą przyjętych skal w danym momencie (przy wykonywaniu badania densytometrycznego), co nie może być dokładne, ponieważ obniżenie gęstości mineralnej kości nie następuje gwałtownie, również nie poprawia się szybko przy zmianie aktywności choroby, a u badanych pacjentów w przeszłości występowały cięższe rzuty choroby niż obecnie lub też odwrotnie – pozostawali długo w remisji.

Do prawidłowego metabolizmu kostnego istotne jest zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia oraz zachowanie właściwej proporcji wapnia do fosforu. Zalecane przez Instytut Żywności i Żywienia normy dobowe (dieta oraz leki) to: 1–9 lat – 800 mg/dobę Ca, > 10. roku życia 1200 mg/dobę. W ostatnim okresie sugeruje się zwiększenie norm dziennej podaży wapnia do 1250 mg dla dzieci i 1450 mg dla młodzieży [15, 17, 24, 29]. Źródłem wapnia w diecie jest przede wszystkim mleko i jego produkty (75%), a także pełnoziarniste produkty zbożowe i rośliny strączkowe. Spożycie mleka jest ważne nie tylko z uwagi na zawartość wapnia, ale także obecność laktozy, która po strawieniu ułatwia wchłanianie wapnia [17, 25, 30, 31]. U 25,5% badanych dzieci chorych na p.n.z.j. z prawidłową densytometrią stwierdzano nietolerancję laktozy lub alergię pokarmową; w grupie pacjentów z obniżoną mineralizacją kości odsetek ten był większy – 30,4%. Pacjenci ci nie spożywali mleka, nie stosowali preparatów mlekozastępczych lub spożywali jedynie niewielkie ilości jogurtów lub serów.

Kluczową rolę we wchłanianiu wapnia w przewodzie pokarmowym pełni aktywna witamina D₃. W Polsce przy niewielkim stopniu nasłonecznienia, głównym źródłem witaminy D₃ jest pożywienie. Miejscem wchłaniania witaminy D₃ jest *ileum terminale* – tłumaczy to zaburzenia wchłaniania tej witaminy u chorych na ch. L-C [23, 25, 26]. U badanych chorych na p.n.z.j. oceniano stężenie 25-OHD₃ w surowicy, przyjmując normę laboratoryjną 11–54 ng/ml. Zależność zaawansowanego niedoboru witaminy D₃ od aktywności choroby nie była widoczna we w.z.j.g. i była zbliżona w grupach I–III: 23–27,3% (łącznie 24,1%) pacjentów. Korelacja ta była wyraźna w ch. L-C i zależała od aktywności choroby; 25–66,7% pacjentów miało bardzo małe stężenia 25-OHD₃ (łącznie 53,8%). Różnica między w.z.j.g. a ch. L-C była statystycznie istotna ($p = 0,047$), co ma związek z umiejscowieniem procesu chorobowego. Porównując stężenie 25-OHD₃ w surowicy ze stanem odżywienia chorych na p.n.z.j., stwierdzono wyraźną korelację: u pacjentów odżywionych prawidłowo, zaawansowany niedobór D₃ wykazano u 20,9% z nich, natomiast u chorych niedożywionych u 45,8%, w tym u niedożywionych w stopniu ciężkim już u 66,7%. Różnice były istotne statystycznie ($p = 0,032$). Podobnie jak w przypadku obniżonego BMD, obniżone stężenia 25-OHD₃ wyraźniej korelują ze stanem odżywienia pacjentów niż z aktywnością choroby. Bardzo małe stężenia witaminy D₃ (< 11 ng/ml) stwierdzono u 55% chorych na p.n.z.j. z jednocześnie obniżoną gęstością mineralną kości (u 53,3% dzieci z osteopenią i 60% z osteoporozą), co było różnicą istotną statystycznie w porównaniu do pozostałych dzieci chorych na p.n.z.j. bez obniżenia BMD ($p = 0,0007$). Ponieważ jednak za stan niedoboru jest uważane stężenie już < 20 ng/ml [15, 24, 25, 30], obliczono ilu spośród badanych pacjentów miało w surowicy stężenie 25-OHD₃ przekraczające tę wartość: jedynie 15% dzieci z p.n.z.j. i obniżonym BMD oraz 28,8% pozostałych dzieci z p.n.z.j. Średnie stężenia 25-OHD₃ (w ng/ml) były małe u wszystkich dzieci, zarówno w zależności od aktywności choroby (dla w.z.j.g. od 14,22 w grupie III, do 16,08 w grupie I; dla ch. L-C od 12,77 w grupie V do 19,9 w grupie IV), jak i stanu odżywienia: od 11,06 dla WC 80–85% (12,4 dla WC $< 80\%$) do 16,9 dla WC $> 90\%$, a także występowania obniżenia gęstości kości – 13,13. Pozostałe oceniane wskaźniki gospodarki wapniowo-fosforanowej (Ca, P, FA, PTH) nie wykazywały charakterystycznych zaburzeń, a odchylenia od wartości prawidłowych były nieznaczne, na co zwracają uwagę także inni autorzy [10, 12, 15, 20].

Czas trwania choroby od pojawienia się pierwszych objawów do wykonania densytometrii w materiale własnym nie miał wpływu na wykaza-

nie zaburzeń gęstości mineralnej kości: krócej niż rok chorowało 47,8% z obniżonym BMD i 49,1% pozostałych chorych na p.n.z.j., od roku do 5 lat odpowiednio 43,5 i 38,6%, dłużej niż 5 lat 8,7 i 12,9%. Także czas trwania choroby w poszczególnych grupach może świadczyć jedynie o wcześniejszym stawianiu rozpoznania u dzieci z cięższymi objawami choroby. Dzieci z łagodnymi postaciami w.z.j.g. i ch. L-C miały densytometrię wykonaną po dłuższym okresie trwania choroby. U dzieci z obniżonym BMD średni czas, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów choroby do wykonania DEXA był dłuższy w przypadku dzieci chorych na w.z.j.g. (średnio 21,3 miesiąca) niż u pacjentów z ch. L-C (średnio 9,4 miesiąca). Stwierdzenie zaburzeń gęstości mineralnej kości po krótszym czasie trwania choroby w przypadku pacjentów z ch. L-C można tłumaczyć dłuższym okresem, w którym choroba ta przebiega bezobjawowo, podczas gdy toczy się już ogólnoustrojowy proces zapalny, natomiast we w.z.j.g. zwykle początek jest ostry, a zmiany mogą być ograniczone do dystalnej części jelita grubego [21, 26].

Kamicę nerkową lub nadmierne wydalanie z moczem wapnia, kwasu szczawiowego i moczwego obserwowano u 25% dzieci z osteopenią lub osteoporozą, w porównaniu do 10,6% pozostałych chorych na p.n.z.j. Jednak w grupie dzieci z obniżonym BMD nie obserwowano złamań, nie skarżyły się także na bóle kostne. Zwraca uwagę około dwukrotnie częstsze stosowanie Encortonu w terapii u dzieci z nieprawidłowymi wartościami BMD (45% w porównaniu do 23,4% u pozostałych chorych na p.n.z.j.).

Leczenie zaburzeń gęstości mineralnej kości, poza odpowiednim postępowaniem dietetycznym, obejmuje także uzupełnianie niedoborów wapnia, witaminy D₃, witaminy C, magnezu, cynku. W wielu przypadkach wystarczające są dawki profilaktyczne odpowiednie do wieku, długotrwale stosowane i uzupełniane aktywnością fizyczną. Rodzaje leków i ich dawkowanie nie są ujednolicone, dlatego też zarówno suplementacja preparatami wapnia, jak i witaminy D₃ powinna być ustalona indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby, wieku pacjenta, jego aktywności ruchowej, a także pory roku. Leczenie musi być monitorowane (USG jamy brzusznej – ryzyko kamicy nerkowej; kontrola wydalania wapnia z moczem) [12, 15, 17, 18, 24, 31].

U leczonych pacjentów autorzy stosowali suplementację wapniem, starając się uwzględnić spożycie dobowe i uzupełnić jego ilość 1200–1500 mg/dobę w zależności od wieku dziecka i rodzaju zaburzeń (osteopenia czy osteoporoza), zazwyczaj w postaci węglanu wapnia lub glukonianu wapnia. Witaminę D podawano w dawce

dobowej 500–1000 jm (Vigantoletten) u dzieci z osteopenią i 1000–1500 jm u dzieci z osteoporozą (Vigantoletten lub częścię Devisol). Suplementację zalecano przez rok, a po tym czasie wykonano kontrolne badanie densytometryczne oraz oznaczenie 25-OHD₃ w surowicy. Niestety, część pacjentów stosowała zalecane leczenie krócej (około 6 miesięcy). Badanie kontrolne wykonano u 13 spośród 20 dzieci z obniżonym BMD (u pozostałych pacjentów nie upłynął rok od rozpoczęcia leczenia). U 11 osób (84,6%) nastąpiła poprawa wartości BMD, całkowita normalizacja jednak tylko u 3 (23,1%). Wyniki badań kontrolnych zostaną omówione w oddzielnej pracy, po przeprowadzeniu kontrolnego badania gęstości mineralnej kości u pozostałych pacjentów

Obniżenie gęstości mineralnej kości jest częstym powikłaniem nieswoistych zapaleń jelit – w materiale własnym stwierdzono obniżenie BMD u około 1/3 pacjentów: u 25,9% chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i prawie dwukrotnie częściej (46,2%) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Obniżenie stężenia 25-OHD₃ stwierdza się nawet częściej, co może być związane nie tylko ze specyfiką tych chorób, ale także nakładaniem się populacyjnych niedoborów, powstałych na skutek nieprawidłowego modelu żywienia. Nasuwa się zatem pytanie, czy należałoby włączyć oznaczenie 25-OHD₃ i wykonanie densytometrii do standardowo wykonywanych badań u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit? Czy też

stosować suplementację *a priori*, biorąc pod uwagę mechanizm powstawania zaburzeń metabolicznych tkanki kostnej w tych jednostkach chorobowych? Ponieważ zaburzenia wchłaniania wapnia, witaminy D₃ oraz metabolizm tkanki kostnej zależą od zbyt wielu czynników: aktywności procesu zapalnego, stosowanej diety i używek, przyjmowanych leków, aktywności ruchowej pacjenta, czasu trwania choroby, częstotliwości i nasilenia kolejnych jej zaostrzeń, nie można dokładnie określić, kiedy chory takiej suplementacji będzie wymagał. Słuszny więc wydaje się, poza zaleceniem pacjentowi odpowiedniej diety i w miarę jego możliwości także aktywności ruchowej (niestety, większość dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit jest zwalniana z zajęć w-f nie tylko w przypadku zaostrzenia choroby, ale na stałe), ustalenie schematu badań pozwalających na wczesne wykrycie zaburzeń metabolizmu tkanki kostnej. Ponieważ w chorobie Leśniowskiego-Crohna zaburzenia te występują częściej i pojawiają się wcześniej, można by zaproponować wykonanie densytometrii i oznaczenie stężenia 25-OHD₃ po 6–12 miesiącach trwania choroby (w zależności od jej aktywności), a w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego po dłuższym czasie, np.: po roku w cięższych postaciach, po 2–3 latach w umiarkowanych i łagodnych oraz każdorazowo przy stwierdzeniu nieprawidłowości w rutynowo wykonywanych badaniach (P, Ca, FA, hiperkalciurii) lub występowaniu bólów kostnych czy złamań.

Piśmiennictwo

- [1] von Allmen D, Goretsky MJ, Ziegler MM: Inflammatory bowel disease in children. *Curr Opin Pediatr* 1995, 7, 547–552.
- [2] Goischke HK: Wieloczynnikowe podłoże i powikłanie w postaci osteopatii w nieswoistych chorobach zapalnych jelit – czy są zauważane w codziennej praktyce? *Gastroenterology Hepatology (Polish Edition)* 2001, 1, 9–12.
- [3] Hofferly PM, Piccoli D: Inflammatory bowel disease in children. *Med Clin North Am* 1994, 78, 1281–1302.
- [4] Hyams JS: Nieswoiste zapalenie jelit. *Pediatr Dypl* 2001, 5, 4, 27–35.
- [5] Integlia MJ, Shashidhar H, Grand RJ: Pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 1996, 12, 345–351.
- [6] Ryżko J: Nieswoiste zapalenia jelit u dzieci. *Klin Pediatr* 1995, 3, 43–48.
- [7] Zalecenia sekcji ds. Nieswoistych Zapaleń Jelit. *Pediatr Wsp Gastroenterol Hepatol Żyw Dz* 2001, 3 (3), 271–275.
- [8] Ryżko J, Olek A: Postępowanie dietetyczne w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci. *Pediatr Wsp Gastroenterol Hepatol Żyw Dz* 2001, 3 (3), 265–269.
- [9] Chlebna-Sokół D: Osteoporoza w wieku rozwojowym – wybrane zagadnienia. *Przegl Lek* 1997, 54, 4, 276–278.
- [10] Cowan FJ, Warner JT, Dunstan FDJ, Evans WD, Gregory JW, Jenkins HR: Inflammatory bowel disease and predisposition to osteopenia. *Arch Dis Child* 1997, 76, 325–329.
- [11] Lebieadowski M, Olszaniecka M, Jelonek E, Bartuszek M, Grabska G, Rowińska E: Osteoporoza u dzieci – postępowanie diagnostyczno-rehabilitacyjne. *Stand Med* 2001, 12, 7–14.
- [12] Lebieadowski M, Szybuńska B: Klinika osteoporozy u dzieci. *Klin Pediatr* 1997, 5, 4, 294–298.
- [13] Pigot F, Roux Ch, Chaussade S, Hardelin D, Pellether O, Du Puy Montbrun T, Listrat V, Dougados M, Couturier D, Amor B: Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992, 37, 1396–1403.
- [14] Chlebna-Sokół D, Sikora A, Loba-Jakubowska E, Bujnowski M, Brózik H, Weremczuk A: Znaczenie wybranych badań biochemicznych w diagnostyce osteoporozy u dzieci. *Przegl Pediatr* 1999, 29, 4, 319–323.
- [15] Chlebna-Sokół D, Loba-Jakubowska E, Rusińska A, Błaszczyk A: Diagnostyka i leczenie osteoporozy i osteopenii w wieku rozwojowym. W: Doświadczenia własne Kliniki Propedeutyki Instytutu Pediatrii AM w Łodzi (projekt badawczy KBN) Red. Chlebna-Sokół D, Łódź 2002.

- [16] Ellis KJ, Shypailo RJ, Hardin DS, Perez MD, Motil KJ, Wong WW, Abrams SA: *Z-score* prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. *J Bone Miner Res* 2001, 16, 1658.
- [17] Steelman J, Zeitler Ph: Osteoporoza u dzieci. *Pediatr Dypl* 2002, 6, 32–41.
- [18] Cassidy JT: Osteopenia and osteoporosis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1999, 17, 245–250.
- [19] Arden NK, Spector TD: Osteoporoza – aktualny stan wiedzy. Red. wyd. pol. Badurski JE, Wyd. Med. Borgis 2000.
- [20] Abithol V, Roux CH, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, Coutrier D, Amor B: Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995, 108, 417–422.
- [21] Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G: Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000, 247, 63–70.
- [22] Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS: Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998, 114, 902–911.
- [23] Hyams JS, Wyzga N, Kreutzer DL, Justinisch Ch J, Gronowicz GA: Alterations in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease: an in vitro study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997, 24, 289–295.
- [24] Lorenc RS, Karczmarewicz E: Znaczenie wapnia i witaminy D w optymalizacji masy kostnej oraz zapobieganiu i leczeniu osteoporozy u dzieci. *Pediatr Wsp Gastroenterol Hepatol Żyw Dz* 2001, 3, 2, 105–109.
- [25] Ryżko J: Gospodarka wapniowo-fosforanowa w stanach fizjologii i patologii układu pokarmowego. *Pediatr Wsp Gastroenterol Hepatol Żyw Dz* 2001, 3, 2, 111–117.
- [26] Sylvester FA: Bone abnormalities in gastrointestinal and hepatic disease. *Curr Opin Pediatr* 1999, 11, 402–404.
- [27] Ryżko J, Woynarowski M: Ocena przebiegu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci według systemu punktowego. *Pediatr Pol* 1995, 70, 569–573.
- [28] Ryżko J, Woynarowski M: Zastosowanie skali punktowej w ocenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. *Pediatr Pol* 1995, 70, 585–589.
- [29] Lorenc RS: Metabolizm wapnia w układzie kostnym. *Pol Tyg Lek* 1995, 44–47, 47–52.
- [30] Skorupa E, Karczmarewicz E, Kruk M, Lorenc RS: Wpływ czynników żywieniowych na wytrzymałość mechaniczną tkanki kostnej i gospodarkę wapniowo-fosforanową. *Twój Mag Med* 2003, 6, 24–48.
- [31] Szponar L: Żywnienie w osteoporozie. *Terapia* 1997, 10, 28–31.

Adres do korespondencji:

Elżbieta Krzesiek
II Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52
50-369 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 6.05.2004 r.

Po recenzji: 27.07.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 12.08.2004 r.

Received: 6.05.2004

Revised: 27.07.2004

Accepted: 12.08.2004