Koštani status u djece oboljele od kronične upalne bolesti crijeva

Senečić-Čala, Irena

Doctoral thesis / Disertacija

2010

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:273388

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Irena Senečić - Čala

Koštani status u djece oboljele od kronične upalne bolesti crijeva

DISERTACIJA

Zagreb, 2010.

Rad je izrađen u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i u Klinici za dječje bolesti Zagreb.

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Sanja Kolaček

Rad posvećujem djeci s kroničnom upalnom bolešću crijeva. Zahvaljujem svima koji su mi poticajima, savjetima i radom pomogli u njegovoj izradi.

SADRŽAJ

Popis kratica 1
1. UVOD 2
1.A. OSOBITOSTI KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA U DJECE 2
1.A.1. Incidencija i zemljopisna rasprostranjenost 2
1.A.2. Raspodjela prema dobi i spolu 3
1.A.3. Etiopatogeneza 4
1.A.3.1. Genetika 4
1.A.3.2. Okolišni čimbenici 5
1.A.3.3. Poremećaj interakcije domaćina i okoline - imunološki čimbenici 6
1.A.4. Dijagnoza kronične upalne bolesti crijeva 7
1.A.4.1. Anamneza i klinička slika 7
1.A.4.1.1. Izvancrijevne pojave 8
1.A.4.1.2. Poremećaj rasta, spolnog razvoja i stanja uhranjenosti u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva u djece 10
Malapsorpcija i malnutricija 11
Poremećaj osovine IGF-1 – hormon rasta 12
Učinak upalnih citokina na rast i spolni razvoj 13
1.A.4.2. Laboratorijske pretrage 13
1.A.4.3. Endoskopija i histologija 15
1.A.4.4. Radiološke pretrage 16
1.A.5. Liječenje kronične upalne bolesti crijeva 16
1.B. OSOBITOSTI KOŠTANOG METABOLIZMA I POREMEĆAJA U DJECE OBOLJELE OD KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA 19
1.B.1. Koštani metabolizam i koštana masa u dječjoj dobi 19
1.B.1.1. Građa koštanog tkiva, preoblikovanje i rast kosti 19
1.B.1.2. Osobitosti sistemske i lokalne regulacije koštanog metabolizma u djece i adolescenata 21
1.B.2. Poremećaj mineralizacije kosti – definicije 23
1.B.3. Mjerenje gustoće kosti i koštane mase u dječjoj dobi 24
1.B.3.1. Dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka – DXA 25
1.B.3.2. Kvantitativni ultrazvuk 27
1.B.3.3. Ostale denzitometrijske metode 29
1.B.4. Laboratorijski pokazatelji koštanog metabolizma 29
1.B.5. Mehanizam nastanka koštane bolesti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva 31

1.B.5.1. Poremećaj stanja uhranjenosti 32
1.B.5.2. Poremećaj rasta i spolnog razvoja 33
1.B.5.3. Upalni i imunološki uzroci nastanka koštane bolesti 34
1.B.5.4. Steroidi 35
1.B.6. Važnost i učestalost poremećaja mineralne gustoće kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva 36
1.B.7. Liječenje poremećaja koštanog metabolizma u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva 38
2. HIPOTEZE 41
3. CILJEVI 42
3.1. Cilj rada 42
3.2. Svrha i doprinos istraživanja 43
4. ISPITANICI METODE 44
4.1. Ispitanici 44
4.1.1. Opći podaci – broj bolesnika, spol i dob 45
4.2. Metode 47
4.2.1. Klinički podaci – Anamneza 47
4.2.1.1. Trajanje bolesti 47
4.2.1.2. Proširenost bolesti 48
4.2.1.3. Liječenje 50
Liječenje steroidima i kumulativni učinak steroida 50
Enteralna prehrana 51
Kalcij i vitamin D 3 51
4.2.2. Antropometrijska obilježja i stupanj spolnog razvoja 52
4.2.3. Aktivnost bolesti 53
4.2.4. Laboratorijske pretrage 54
4.2.4.1. Biokemijski pokazatelji koštanog metabolizma 54
4.2.4.2. Paratiroidni hormon 54
4.2.5. Rtg zapešća 55
4.2.6. Mjerenje gustoće kosti 55
4.2.6.1. Dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka (DXA) lumbalne kralježnice 55
4.2.6.2. Ultrazvuk petne kosti 56
4.2.7. Ustroj ispitivanja 58
4.2.8. Statistička analiza 61
4.2.9. Etička podobnost 62
5. REZULTATI 63
5.1. Deskriptivna statistika 63
5.1.1. Deskriptivna statistika parametara u prvoj vremenskoj točki – na početku praćenja 63
5.1.2. Deskriptivna statistika parametara u drugoj vremenskoj točki – nakon 6 mjeseci 64

5.1.3. Deskriptivna statistika parametara u prvoj vremenskoj točki – nakon godinu dana 64
5.2. Analiza postojanja razlika za ispitivane parametre 68
5.2.1. Analiza razlika za podatke ultrazvuka petnih kostiju 68
5.2.2. Analiza razlika kronološke i koštane dobi 69
5.2.3. Analiza razlika za podatke ispitanika prema spolu 69
5.2.4. Analiza razlika za podatke ispitanika prema dijagnozi 73
5.2.5. Analiza razlika za podatke ispitanika prema terapiji steroidima 77
5.2.6. Analiza razlika za podatke ispitanika s Crohnovom bolešću prema terapiji steroidima 81
5.2.7. Analiza razlika za podatke ispitanika s Crohnovom bolešću prema terapiji enteralnom prehranom 83
5.2.8. Analiza razlika za podatke ispitanika prema trajanju bolesti 87
5.3. Ispitivanje postojanja promjena parametara tijekom praćenja 91
5.3.1. Promjene antropometrijskih parametara i stupnja spolnog razvoja tijekom praćenja 91
5.3.2. Promjene kumulativnog učinka steroida i aktivnosti bolesti tijekom praćenja 94
5.3.3. Promjene laboratorijskih parametara tijekom praćenja 96
5.3.4. Promjene ultrazvučnih parametara i DXA tijekom praćenja 104
5.4. Ispitivanje povezanosti između varijabli 109
5.4.1. Povezanost antropometrijskih parametara - indeksa tjelesne mase tjelesne mase i tjelesne visine, i odabranih varijabli 109
5.4.2. Povezanost stupnja spolnog razvoja po Tanneru i ostalih varijabli 116
5.4.2.1. Povezanost stupnja spolnog razvoja po Tanneru i koštane dobi 120
5.4.3. Povezanost indeksa aktivnosti Crohnove bolesti (PCDAI) i ostalih varijabli 120
5.4.4. Povezanost dvoenergetske apsorpciometrije x-zrakama (DXA) i odabranih varijabli 125
6. RASPRAVA 127
6.1. Procjena poremećaja koštanog metabolizma u naših ispitanika 128
6.1.1. Učestalost poremećaja mineralizacije utvrđena pomoću DXA 129
6.1.2. Procjena mineralne gustoće kosti pomoću ultrazvuka 130
6.1.3. Procjena koštanog metabolizma pomoću biokemijskih pokazatelja koštanog preoblikovanja 131
6.2. Utjecaj vrste kronične upalne bolesti crijeva na koštani metabolizam 132
6.3. Utjecaj stanja uhranjenosti i hipovitaminoze D na koštani metabolizam 133
6.4. Utjecaj rasta i spolnog razvoja na koštani metabolizam 135
6.5. Utjecaj trajanja i aktivnosti bolesti na koštani metabolizam i osvrt na proširenost bolesti 137
6.6. Utjecaj liječenja steroidima i liječenja enteralnom prehranom na koštani metabolizam 139

6.7. Dinamika kliničkog statusa i koštanog metabolizma tijekom praćenja 140

7. ZAKLJUČCI 142
8. SAŽETAK 144
9. SUMMARY 145
10. LITERATURA 146
11. ŽIVOTOPIS 164

POPIS KRATICA

ACCA	anti-citobiozidno protutijelo
ALCA	anti-laminaribiozidno protutijelo
AMCA	anti-manobiozidno protutijelo
ASCA	protutijelo na gljivicu Saccharomyces cerevisiae (engl. *anti-Saccharomyces cerevisiae antibody*)
AZA	azatioprin
BA	koštano područje (engl. *bone area*)
BMC	količina minerala u kostima (engl. *bone mineral content*)
BMD	mineralna gustoća kosti (engl. *bone mineral density*)
BUA	slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost (engl. *broadband ultrasound attenuation*)
DXA	dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka (engl. *dual x-ray absorptiometry*)
ECCO	Europska organizacija za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (engl. *European Crohn's and Colitis Organization*)
ESPGHAN	Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*)
ΣMan	protutijelo protiv oligomanoznih epitopa
HLA	humani leukocitni antigen
hrMRI	magnetska rezonanca visoke rezolucije (engl. *high resolution magnetic resonance imaging*)
IGF	čimbenik rasta sličan inzulinu (engl. *insulin like growth factor*)
IL	interleukin
ISCD	Međunarodno društvo za kliničku denzitometriju (engl. *International Society for Clinical Densitometry*)
M-CSF	čimbenik poticanja makrofagnih kolonija (engl. *macrophage-colony stimulating factor*)
NIH	Nacionalni institut za zdravstvo (engl. *National Institute for Health*)
NK	prirodni ubojica (engl. *natural killer*)
OPG	osteoprotegerin
pANCA	perinuklearno antineutrofilno citoplazmatsko protutijelo
PTH	paratiroidni hormon
pQCT	periferna kvantitativna kompjutorska tomografija (engl. *periferal quantitative computor tomography*)
QUI	indeks kvantitativnog ultrazvuka (prema engl. *quantitative ultrasound index*)
RANKL	ligand receptora za pobudu jezgrenog čimbenika kapa-B (engl. *receptor activator of nuclear factor κB ligand*)
6-MP	šest-merkaptopurin
SOS	brzina ultrazvučnog vala (engl. *speed of sound*)
SPA	jednoenergetska fotonska apsorpciometrija (engl. *single photon absorptiometry*)
TNF	čimbenik tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor)*
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

1. UVOD

Kronična upalna bolest crijeva je neizlječiva, kronična upalna bolest, primarno lokalizirana u probavnom sustavu i obilježena izrazitom fenotipskom i genotipskom raznolikošću. Najčešći su oblici kronične upalne bolesti crijeva Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. U manjeg broja bolesnika razlikovanje nije moguće pa se ona označava kao nerazvrstani kolitis.

Crohnovu bolest je prvi put uočio njemački kirurg Wilhelm Fabry 1623. godine, a prvi je opisao američki liječnik Burril B. Crohn 1932. godine, dok je ulcerozni kolitis prvi put opisao engleski liječnik Sir Samuel Wilks 1859. godine (1,2,3,4).

Iako se kronična upalna bolest crijeva spominje u davnoj medicinskoj literaturi tek je zadnjih 50-tak godina uočen značajniji porast incidencije, poglavito Crohnove bolesti. Bolest se javlja od najranije dječje dobi s maksimalnom učestalosti između 15. do 30. godine.

Najšire prihvaćena hipoteza o uzroku ove bolesti je genetska predodređenost za poremećen imunološki odgovor sluznice crijeva domaćina na sadržaj crijevnog lumena. Crohnova bolest može zahvatiti punu debljinu stijenke probavnog trakta i bilo koji njegov dio od usta do čmara, dok je ulcerozni kolitis ograničen samo na sluznicu debelog crijeva. Nerazvrstani kolitis se odnosi na nerazvrstanu bolest ograničenu samo na debelo crijevo (4,5,6).

U sva se tri oblika bolesti mogu javiti i izvancrijevne pojave, primjerice na zglobovima, koži, hepatobilijarnom sustavu, gušterači i bubrezima. Osobitost dječje dobi je da se još može javiti zaostatak u rastu i spolnom sazrijevanju. Posljedica kronične upalne bolesti crijeva je i poremećaj koštanog metabolizma, a javlja se u djece i u odraslih (4,5,6).

1.A. OSOBITOSTI KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA U DJECE

1.A.1. Incidencija i zemljopisna rasprostranjenost

Više je epidemioloških studija za kroničnu upalnu bolest crijeva za odrasle pacijente a manje za djecu. Rezultati studija su teško usporedivi zbog različitosti u ispitivanim vremenskim periodima i područjima, kao i razlikama u broju i dobi ispitanika. Međutim,

rezultati svih studija upućuju na porast incidencije kronične upalne bolesti crijeva u djece, primarno na račun Crohnove bolesti (5,6,7,8,9,10).

Prema europskim studijama iz različitih zemalja, incidencija za kroničnu upalnu bolest crijeva je od 2,2 - 7,0 na 100 000 djece u godini dana s uglavnom dvostruko većom učestalosti Crohnove bolesti (od 1,2 do 4,9*)* u odnosu na ulcerozni kolitis (od 0,7 do 2,2), (5,6,7,8). Prema studiji iz sjeverne Francuske, tijekom 12 godina praćenja incidencija je Crohnove bolesti u djece porasla za 20% dok je incidencija ulceroznog kolitisa ostala nepromijenjena (7). Slični su rezultati opisani u nedavnoj studiji iz sjeverne Amerike. U periodu od 1991. do 2002. godine, incidencija kronične upalne bolesti crijeva u djece se udvostručila, primarno na račun Crohnove bolesti i nerazvrstanog kolitisa, dok isto nije opaženo za ulcerozni kolitis (10). Prema jednoj od najvećih studija o incidenciji iz sjeverne Amerike, incidencija kronične upalne bolesti crijeva u jednom području je 7,05 na 100 000 djece, a Crohnova se bolest također javlja dvostruko češće od ulceroznog kolitisa (11).

Za Hrvatsku nisu poznati podaci o incidenciji. Međutim, zadnjih je godina Hrvatska bila među 20 europskih zemalja (41 centar) uključenih u praćenje kronične upalne bolesti crijeva u djece u periodu od 2004. - 2009. godine. Obrađeni su podaci za 2469 djece. Crohnovu je bolest imalo 1537 djece (62,2%), ulcerozni kolitis 729 djece (29,5%) a nerazvrstani kolitis je imalo 203 djece (8,2%), (12).

Prema zemljopisnoj rasprostranjenosti, kronična upalna bolest crijeva je učestalija u sjevernoj Americi i zemljama sjeverozapadne Europe, i to najviše u skandinavskim zemljama i Velikoj Britaniji. Manje je učestala u zemljama južne Europe, Australiji i južnoj Africi (5,6,9).

1.A.2. Raspodjela prema dobi i spolu

Smatra se da se 25% do 30% svih bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću, javlja u pedijatrijskoj dobi (5,6,13). Iako je incidencija najveća u kasnijoj adolescenciji i mlađoj odrasloj dobi, kronična upalna bolest crijeva se javlja i u mlađe djece. Ulcerozni kolitis se opisuje u dojenčadi i male djece, dok je Crohnova bolest rijetka prije 4. godine života.

U dvije velike neovisne multicentrične studije, jedne iz Velike Britanije i Irske i druge iz Kanade, u kojoj su uspoređivani demografski podaci za Crohnovu bolest kod otkrivanja bolesti, utvrđeno je da je srednja dob ispitanika bila 12,7 i 12,9 godina a bolest je u obje studije bila češća u dječaka (62%), (14,15).

Prema ranije navedenoj europskoj studiji o kroničnoj upalnoj bolesti u djece u koju je uključena i Hrvatska, većini je pacijenata bolest dijagnosticirana u dobi od 10 - 16 godina (67%), sa srednjom dobi postavljanja dijagnoze od 12 godina. Ulcerozni kolitis se podjednako javljao u oba spola, dok su Crohnova bolest i nerazvrstani kolitis bili češći u dječaka (59% i 58%), (12).

1.A.3. Etiopatogeneza

Etiologija kronične upalne bolesti crijeva nije u cijelosti razjašnjena. Prema dosadašnjim saznanjima, smatra se da bolest nastaje kao posljedica složene interakcije genetskih, imunoloških i okolišnih čimbenika. U osnovi je najvjerojatnije riječ o poremećenoj interakciji imunološkog sustava domaćina s crijevnom mikroflorom i drugim antigenima crijevnog lumena (5,6,9,13,14,16).

1.A.3.1. Genetika

U brojnim je studijama ukazano na nasljednu dispoziciju za kroničnu upalnu bolest crijeva (5,6,8,9,13,14,16,17,18). Pozitivna obiteljska anamneza je jedan od najznačajnijih pojedinačnih čimbenika rizika. Nalazimo je u 26% do 42% djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva i izraženija je za Crohnovu bolest (16). U prvoj je generaciji srodnika rizik za razvoj Crohnove bolesti 5%, a za pojavu ulceroznog kolitisa 1,6%. Relativni se rizik povećava u djece oba bolesna roditelja na više od 30%. Braći i sestrama bolesnika rizik za razvoj Crohnove bolesti iznosi 30-40% dok za ulcerozni kolitis iznosi 10-20% (18). U monozigotnih blizanaca učestalost oboljevanja od Crohnove bolesti je 58%, a od ulceroznog kolitisa 18%. U neidentičnih je blizanaca učestalost oboljevanja manja (16,18). Neke su studije pokazale nasljednu dispoziciju za lokaciju i težinu bolesti. U potomaka bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva, bolest se javlja u ranijoj dobi i težem obliku (8,17,18).

Za sada nije otkriven gen odgovoran za kroničnu upalnu bolest crijeva. Međutim, nekoliko je mogućih odgovornih gena otkriveno u bolesnika s Crohnovom bolešću. Najznačajniji je NOD2/CARD15 gen, koji se nalazi na kromosomu 16. Produkt gena je intrastanični protein, koji sudjeluje u obrani domaćina protiv bakterijskih patogena (5,13,17,18). Tri su polimorfizma gena potvrđena kao neovisni čimbenici rizika za Crohnovu bolest u bijelaca. Mutacije gena su češće u populaciji bijelaca sjeverne Europe,

rjeđe u južnoj Europi, a iznimno rijetke u azijskoj i afričkoj populaciji. Nisu utvrđene u bolesnika s ulceroznim kolitisom. Unatoč značajnoj povezanosti s Crohnovom bolesti, mutacije nisu dovoljne niti neophodne za njezin razvoj. Čak 70% bolesnika s Crohnovom bolešću nema NOD2/CARD15 mutacije. Međutim ove su mutacije povezane s pojavom bolesti u ranijoj dobi, sa zahvaćenosti ileuma te sklonosti razvoju crijevnih suženja i fistula (5,17,18). Istražuju se još i geni koji kodiraju proteine odgovorne za integritet crijevnog epitela (DLG5 na kromosomu 10), geni koji kodiraju interleukin 23 receptor i čimbenik tumorske nekroze (17,18).

Povećan rizik za pojavu Crohnove bolesti vezan je uz haplotipe humanog leukocitnog antigena (HLA) DRB1*0701 i DRB3*0301, dok je smanjen rizik vezan uz HLA-DRB1 1501.

Povezanost Crohnove bolesti s antigenima II razreda glavnog kompleksa tkivne snošljivosti je manje izražena nego što je to kod ulceroznog kolitisa (5,6,17,18).
Rizik za pojavu ulceroznog kolitisa povećan je s HLA-DR2, i to s genotipovima HLA-DRB1*1502 i HLA-DRB1*0103 (5,6,17,18).

1.A.3.2. Okolišni čimbenici

Zadnjih se 30-tak godina intenzivno traži uzrok kronične upalne bolesti crijeva. Istraživanja su uglavnom usmjerena na crijevnu mikrofloru. U bolesnika s Crohnovom bolesti utvrđen je veći broj crijevnih bakterija u odnosu na zdravu populaciju. Veća je učestalost Mycobacterium paratuberculosis u pacijenata s Crohnovom bolešću, za razliku od zdrave populacije i pacijenata s ulceroznim kolitisom. No niti jedan specifičan mikrobiološki antigen se ne smatra pojedinačnim čimbenikom rizika (5,6,13,19,20).

Međutim, u dijela pacijenata s Crohnovom bolešću nalazimo specifične imunološke biljege, kao rezultat serološke reaktivnosti na specifični mikrobiološki antigen. Protutijelo na gljivicu Sacharomyces cerevisiae, ASCA (engl. *anti-Saccharomyces cerevisiae antibody*) opisano je prvi put u bolesnika s Crohnovom bolešću (21). Potom su utvrđena i druga protutijela specifična za Crohnovu bolest. To su protutijela na proteine Psudomonas flourescens (I2) i Escherichia-e coli (OmpC i Cbir1). Preliminarne studije su pokazale da je u djece s pozitivnim protutijelima tijek bolesti teži u odnosu na djecu s negativnim protutijelima. Ova su protutijela negativna kod pacijenata s ulceroznim kolitisom (13,21).

U nekoliko je epidemioloških studija proučavana povezanost određenih okolišnih čimbenika u ranijem djetinjstvu s pojavom kronične upalne bolesti crijeva. Pozitivna je

povezanost s razvojem Crohnove bolesti nađena s uzimanjem antibiotika, oralnih kontraceptiva i s pasivnim pušenjem (5,6,19). Paradoksalno, u nekim je studijama pušenje utvrđeno kao protektivan čimbenik za nastanak ulceroznog kolitisa. Apendektomija se također pokazala protektivnim čimbenikom za nastanak ulceroznog kolitisa (19,20).

Nadalje, tragalo se i za specifičnim prehrambenim antigenom ili toksinom. Loše prehrambene navike, kao povećana konzumacija rafiniranog šećera, hrane s nedovoljno vlakana kao i pretjerana kozumacija mlijeka, utvrđene su u pacijenata prije oboljevanja od Crohnove bolesti (5,20).

U više je studija proučavan utjecaj dojenja na kasniji nastanak kronične upalne bolesti crijeva (19,20,22,23). Prema studiji iz sjeverne Francuske, dojenje je povezano s većim rizikom nastanka Crohnove bolesti (19). Međutim, značajno je veći broj studija koje su ukazale na protektivnu ulogu dojenja u nastanku kronične upalne bolesti crijeva. Klement je u sistematskom preglednom članku s meta analizom, na temelju 17 studija, ustanovio da je dojenje protektivan čimbenik za nastanak Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa (22). Nedavna je meta-analiza, na temelju 20 studija, također potvrdila moguć protektivan učinak dojenja na rani nastanak kronične upalne bolesti crijeva (23).

1.A.3.3. Poremećaj interakcije domaćina i okoline – imunološki čimbenici

Brojni su antigeni uvijek prisutni u lumenu probavnog trakta. Stabilna sluznična barijera i regulacijski mehanizmi u normalnim okolnostima sprječavaju imunološke i upalne reakcije koje bi mogle oštetiti tkivo (5,6).

U kroničnoj upali crijevne sluznice poremećena interakcija antigena i domaćina počinje na razini epitelnih stanica crijeva i nastavlja se aktivacijom drugih imunoloških stanica. Zrele i aktivirane antigen-prezentirajuće stanice, poput dendritičkih stanica i makrofaga, prezentiraju anigen CD4+ T stanicama. Nadalje, aktivirane dendritičke stanice i makrofazi proizvode upalne citokine. Time potiču neravnotežu između regulacijskih i efektorskih T-stanica, s posljedičnom dominacijom efektorskih T limfocita, Th1 i Th2 (engl. *T-helper*). U Crohnovoj je bolesti upalni proces posredovan uglavnom s Th1 i Th17, a glavni su citokini čimbenik tumorske nekroze (TNF-α, engl. *tumor necrosis factor*), interferon-γ, interleukin-12 (IL-12) i interleukin-6, (IL-6). U ulceroznom kolitisu, upalni je odgovor uglavnom posredovan Th2 i NK (engl. *natural killer*) T-stanicama, sa stvarenjem IL-15 i IL-10 (5,6,9,17).

Aktivacija upalnog odgovora i direktno djelovanje proupalnih citokina rezultira oštećenjem sluznice crijeva (5,6,9,17).

Produkti NOD2/CARD15 gena nalaze se primarno u makrofazima i dendritičkim stanicama. Mutacijama ovih gena narušen je prirođen imunološki odgovor i smanjena je sposobnost ograničavanja bakterijske invazije. Smatra se da je upravo poremećaj na razini prepoznavanja bakterija glavni pokretač lokalne upale u Crohnovoj bolesti s posljedičnom hiperreaktivnošću prirođenog imunološkog odgovora i abnormalnom aktivacijom T i B stanica (9,17,18).

Mehanizmi nastanka upale u ulceroznom kolitisu nisu u potpunosti razjašnjeni. No uzrok je, svakako, dijelom u poremećenoj funkciji crijevne epitelne barijere. Uz to, gubitak normalne oralne tolerancije na antigene crijevne mikroflore i promijenjena funkcija Th2 stanica, dovodi do trajne upale sluznice debelog crijeva (9,17,18).

1.A.4. Dijagnoza kronične upalne bolesti crijeva

Dijagnoza Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa postavlja se na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza, radioloških pretraga tankog crijeva, endoskopije gornjeg i donjeg probavnog trakta i patohistološke analize uzoraka sluznice uz isključenje infektoloških uzroka kronične crijevne upale (5,6,8).

Radna skupina za kroničnu upalnu bolest crijeva Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, ESPGHAN (engl. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) donijela je 2005.godine preporuke za dijagnozu kronične upalne bolesti crijeva u djece, pod nazivom Porto kriteriji (engl. *The Porto Criteria*), (8). Isti su kriteriji prihvaćeni i na razini Europske organizacije za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis, ECCO (engl. *European Crohn's and Colitis Organization)*, (24,25).

1.A.4.1. Anamneza i klinička slika

Prema Porto kriterijima, na kroničnu upalnu bolest u djece treba posumnjati ako su simptomi trajno prisutni četiri ili više tjedana ili ako se ponavljaju dva ili više puta tijekom šest mjeseci. Tipični su simptomi bol u trbuhu, proljev, gubitak na tjelesnoj težini i rektalno krvarenje. U Crohnovoj je bolesti bol u trbuhu najčešći pojedinačni simptom,

većinom lociran oko pupka ili u donjem desnom kvadrantu. Crohnova se bolest može prezentirati i općom slabošću, povišenom tjelesnom temperaturom, mučninom i povraćanjem, ali i zaostajanjem u rastu i spolnom razvoju. Ulceracije sluznice usne šupljine kao i perianalne lezije poput fisura, fistula i apscesa, mogu biti jedini simptomi kod otkrivanja Crohnove bolesti (5,6,8,13). U prospektivnoj studiji iz Velike Britanije i Irske, od 623 novootkrivena bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva kod otkrivanja bolesti, u svega je 25% bolesnika s Crohnovom bolešću bio prisutan klasičan „trijas“ simptoma, bol u trbuhu, proljev i gubitak na tjelesnoj težini. Većina je bolesnika imala nespecifične simptome kao što su opća slabost i blaga nelagoda u trbuhu (14).

Najčešći simptomi kod postavljanja dijagnoze ulceroznog kolitisa su proljev, svježa krv u stolici i bol u trbuhu. Obično su odsutni sistemski znaci bolesti poput povišene tjelesne temperature i gubitka na tjelesnoj težini, kao i perianalne lezije (5,6,8).

Proširenost bolesti je moguće utvrditi tek nakon cjelovitog dijagnostičkog postupka gornjeg i donjeg probavnog trakta. Prema rezultatima prospektivne studije iz sjeverne Francuske u trajanju od 12 godina, u 367 novootkrivenih bolesnika s Crohnovom bolešću, u 71% slučajeva bio je zahvaćeno debelo crijevo i terminalni ileum, u 19% samo tanko crijevo, dok u 10% samo debelo crijevo. U istoj je studiji, u 122 novootkrivena bolesnika s ulceroznim kolitisom, u 57% bolesnika bolest zahvaćala lijevo debelo crijevo, u 32% cijelo debelo crijevo, a u 11% bolesnika zahvaćen je bio samo rektum (7).

U ranije spomenutoj europskoj studiji u kojoj je bila uključena i Hrvatska, također je utvrđena proširenost bolesti. U bolesnika s Crohnovom bolešću debelo crijevo i terminalni ileum su bili zahvaćeni u 46% slučajeva, samo debelo crijevo u 25%, samo terminalni ileum u 8%, gornji probavni trakt u 49% i perianalno područje u 29% bolesnika. Kod ulceroznog kolitisa pankolitis je utvrđen u 63%, lijevostrani kolitis u 15% a proktitis u 4% bolesnika. Slična je proširenost utvrđena i kod nerazvrstanog kolitisa: pankolitis u 45% bolesnika, lijevostrani kolitis u 25% i proktitis u 8% bolesnika (12).

1.A.4.1.1. Izvancrijevne pojave

U obje bolesti, Crohnovoj bolesti i ulceroznom kolitisu, osim na probavnom, mogu se javiti i promjene na gotovo svim drugim organskim sustavima, s većom prevalencijom u dječjoj dobi u odnosu na odrasle (5,6,26). Prevalencija izvancrijevnih pojava se razlikuje prema različitim autorima, a kreće se od 6% do 68% u djece (26), a prema autorima iz Poljske čak i do 80% (27). Izvancrijevne pojave mogu biti prvi znak bolesti, mogu se javiti

uz karakteristične znakove osnovne bolesti ili mogu nastati kao posljedica kronične upalne bolesti i liječenja (5,6,26). Među najznačajnijima je svakako zaostatak u rastu i spolnom razvoju. Često se javlja anemija ali su mogući i drugi hematološki poremećaji poput sklonosti pojačanom zgrušavanju krvi s mogućom posljedičnom venskom trombozom, plućnom embolijom i cerebrovaskularnom bolešću (5,6,26).

Mogu biti zahvaćeni periferni zglobovi u vidu artritisa i artralgija a javlja se i ankilozantni spondilitis. Najčešće su kožne pojave nodozni eritem i gangrenozna pioderma dok se promjene na sluznicama najčešće očituju kao aftozni ili angularni stomatitis. Očne se lezije uglavnom javljaju u vidu uveitisa i episkleritisa. Također se kao izolirani i prvi simptom može javiti autoimuni hepatitis kao i primarni sklerozirajući kolangitis, i to češće uz ulcerozni kolitis. Zahvaćenost gušterače može se očitovati akutnim pankreatitisom. Mogu biti zahvaćeni bubrezi, periferni i centralni živčani sustav, pluća i srce (5,6,26). Zahvaćenost koštanog sustava najčešće se očituje smanjenom mineralizacijom kosti. O poremećaju koštanog metabolizma biti će više riječi u zasebnom poglavlju.

Nije, međutim, poznata prevalencija za svaku izvancrijevnu pojavu. Prevalencija najčešćih izvancrijevnih pojava u djece, navedena u nedavnom preglednom članku o izvancrijevnim pojavama u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva, prikazana je na tablici 1.1. (26).

Tablica 1.1. Prikaz prevalencije najčešćih izvancrijevnih pojava prema dijagnozi u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.(iz : *Jose FA and Heyman MB. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008),* (26).

Izvancrijevna pojava	Ulcerozni kolitis (%)	Crohnova bolest (%)
Zaostajanje u rastu	28	81
Smanjena gustoća kosti	24-25	8-41
Anemija	40,5	69
Pankreatitis	2,5	3,9
Artralgije, artritisi	3.8	-
Vaskulitis	0,63	4,2
Autoimuni hepatitis	1,3	-
Nefrolitijaza	3,2	PS
Uveitis	0,63	-
Amiloidoza	PS	-

PS = prikaz slučaja; "-"= nema podataka

1.A.4.1.2. Poremećaj rasta, spolnog razvoja i stanja uhranjenosti u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva u djece

Zaostatak u rastu i spolnom razvoju je jedna od najznačajnijih osobitosti kronične upalne bolesti crijeva u djece. Može se javiti kao prvi znak bolesti ili je prisutno uz druge simptome kod otkrivanja bolesti. Nadalje, može biti posljedica dugotrajne, neprimjereno liječene bolesti ali i posljedica terapije. Uz to, zaostatak u rastu ima negativan učinak na psihosocijalni i emocionalni razvoj a time i na kvalitetu života djece i adolescenata s kroničnom upalnom bolešću crijeva (28,29,30,31,32,33,34).

Učestalost zaostatka u rastu je različita prema različitim autorima zbog različitih dobnih skupina ispitanika, različitih definicija zaostatka u rastu i različitih dijagnoza (29,30,35,36,37). Ipak, zaključak je većine studija da se zaostatak u rastu u Crohnovoj bolesti javlja najmanje dva puta češće nego u ulceroznom kolitisu (29).

Prevalencija zastoja u rastu u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva, opisana u različitim studijama, prikazana je na tablici 1.2.

Dio djece sa zaostatkom u rastu nikad ne dosegne normalnu, očekivanu visinu. U većini je studija pokazano da zaostajanje u rastu traje do u odraslu dob u 15% - 30% bolesnika (29,31,38,39). Nasuprot tomu, jedna je studija je studija pokazala da su djeca nadoknadila zaostatak u rastu nakon terapije Crohnove bolesti (32), dok je druga studija, sa 105 djece s Crohnovom bolešću, pokazala da su ispitanici dosegli normalnu visinu u odrasloj dobi (40).

Tablica 1.2. Studije o prevalenciji zastoja u rastu *(Iz: Heuschkel et al. Inflamm Bowel Dis, 2008),*(28).

Studija Autor i godina, (Rf)	Ispitanici Dijagnoza i broj	Postotak djece sa zastojem u rastu
Motil, 1993 (35)	CB i UK; N=50	39%
Griffiths, 1993 (41)	CB, N=100	49%
Markowitz, 1993 (36)	CB i UK; N=48	60%
Hildebrand, 1994 (39)	CB i UK; N=148	65% CB; 34% UK
Kanof, 1998 (42)	CB, N=50	88%
Sentongo, 2000 (37)	CB, N=132	Statistički značajno niži parametri rasta u bolesnika
Spray, 2001 (43)	CB i UK; N=112	19% CB; 5% UK
Burnham, 2004 (44)	CB N=104	Statistički značajno niži parametri rasta u bolesnika

CB=Crohnova bolest; UK= Ulcerozni kolitis; Rf=Broj reference

Zaostatak u spolnom razvoju je značajna osobitost kronične upalne bolesti crijeva (45,46,47,48). Češći je u bolesnika s Crohnovom bolešću nego s ulceroznim kolitisom, osobito u bolesnika s težim oblicima bolesti i učestalijim relapsima (45). U jednoj je studiji pokazano da je u 73% djevojaka s Crohnovom bolešću menarhe nastupila u dobi od 16 godina ili kasnije, dok je u djevojaka s ulceroznim kolitisom nastupila u dobi od 14 godina ili ranije (40). U drugoj je studiji u djevojčica s kroničnom upalnom bolešću crijeva uočeno kašnjenje u spolnom razvoju za otprilike 17 mjeseci u odnosu na zdrave djevojčice, dok je u bolesnih dječaka uočeno kašnjenje za 8 mjeseci u odnosu na zdrave dječake (46).

Poremećaj rasta i spolnog razvoja vjerojatno nastaje zbog utjecaja više različitih čimbenika: malnutricije i malapsorpcije, djelovanja upalnih citokina, poremećaja osovine čimbenika rasta sličnog inzulinu-1 (IGF-1), (engl. *inzulin like growth factor*) i hormona rasta, kao i terapije steroidima (28,30,31,45,46,48). Učinak steroida biti će opisan u zasebnom poglavlju.

Malapsorpcija i malnutricija

Malapsorpcija se nalazi primarno u djece s Crohnovom bolešću a posljedice ovise o lokalizaciji i duljini zahvaćenog dijela tankog crijeva. Dio studija je pokazao da je zahvaćenost ileuma i jejunuma povezana s većim rizikom zaostatka u rastu (31,35), dok u drugim studijama to nije potvrđeno (41). U jednoj je studiji pokazano da je zahvaćenost jejunuma neovisan čimbenik rizika za smanjenu konačnu tjelesnu visinu (35).

Malnutricija je česta u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva, osobito u djece s aktivnom Crohnovom bolešću. U jednoj se ranijoj studiji spominje pothranjenost i u 90% djece kod otkrivanja bolesti (49), dok novije studije opisuju prevalenciju pothranjenosti do 40% (50). Pothranjenost se smatra i jednim od glavnih uzroka zaostatka u spolnom razvoju (45, 47).

Međutim nedavne su studije pokazale da sve više djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva ima prekomjernu tjelesnu težinu. U multicentričnoj studiji iz Sjeverne Amerike praćeno je stanje uhranjenosti u 783 djece s novootkrivenom kroničnom upalnom bolešću crijeva, izraženo indeksom tjelesne mase. Pokazano je da je od 22% do 24% djece s Crohnovom bolešću i od 7% do 9% djece s ulceroznim kolitisom bilo pothranjeno, dok je 10% djece s Crohnovom bolešću i od 20% do 30% djece s ulceroznim kolitisom imalo prekomjernu tjelesnu težinu ili rizik od prekomjerne tjelesne težine (51).

Unatoč činjenici da bolesnici s kroničnom upalnom bolešću crijeva mogu imati normalnu ili prekomjernu tjelesnu težinu, malnutricija se može očitovati i manjkom mikronutrijenata i makronutrijenata (30,50).

Učestalost nutritivnih deficita u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva prikazana je na tablici 1.3.

Tablica 1.3. Nutritivni deficiti u bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva.
(*Iz :O'Sullivan, Best Pract Res Clin Gastronetrol, 2006 i Hartman i sur. World J Gastroenterol 2009),* (30,50).

Nutritivni deficiti	Nutrijenti	Postotak bolesnika s nutritivnim deficitom
Hipoproteinemija i Hipoalbuminemija		17,6
Anemija	Manjak željeza	39,2
	Manjak vitamina B 12	18,4
	Manjak folne kiseline	19
Elektroliti i elementi u tragovima	Kalcij	13
	Magnezij	14-33
	Cink	15,2 – 65
	Bakar	84
	Selen	82
Manjak vitamina (niske koncentracije u serumu)	Vitamin B 12	18,4
	Vitamin A	23,4
	Vitamin B	29
	Vitamin C	84
	Vitamin D	17,6 – 75
	Vitamin E	16

Poremećaj osovine IGF-1 - hormon rasta

Razina hormona rasta kao i IGF-l značajno raste tijekom normalnog puberteta a poznato je da IGF-1, između ostalog, potiče i rast kosti u dužinu (31).

Neki su autori pokazali da djeca s Crohnovom bolešću u kojih su prisutni zaostatak u rastu i smanjena tjelesna težina, imaju i smanjenu koncentraciju IGF-1 (31,52). Također je u kroničnim bolestima opisana rezistencija na hormon rasta (31,53). Liječenje bolesti uz poboljšanje nutritivnog statusa djece, rezultira ubrzanim porastom IGF-1 a time i poboljšanjem rasta (31,53,54).

Učinak upalnih citokina na rast i spolni razvoj

Najznačajniji citokini koji su povišeni, primarno u Crohnovoj bolesti su čimbenik tumorske nekroze alfa (TNFα), interleukin 1 beta (IL-1 β) i interleukin 6 (IL 6), (5,6,17,19). U eksperimentalnimm modelima pokazano je da TNF i IL 1 imaju direktan i sinergistički inhibitorni učinak na rast kosti (31,55). IL 6 nema direktan negativan učinak na kost ali inhibira stimulativni učinak IGF-1 na rast kosti (31).

Nadalje, upalni medijatori izgleda imaju nepovoljan učinak na spolni razvoj (45,47,48). Rezultati studije na eksperimentalnom modelu štakora s kolitisom pokazali su da je upala značajan čimbenik kašnjenja puberteta neovisno o stanju uhranjenosti (48).

1.A.4.2. Laboratorijske pretrage

Početni krvni laboratorijski nalazi uključuju kompletnu krvnu sliku, sedimentaciju eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), ureju, kreatinin, proteinogram s imunoelektroforezom, jetrene enzime, enzime gušterače i u pojedinačnim slučajevima testove za celijakiju (5,6,8). Prema Porto kriterijima, iako nespecifični, laboratorijski pokazatelji kao što su povišeni upalni parametri (SE, CRP), povišeni trombociti, snižena razina hemoglobina i serumskog albumina govore u prilog kronične upalne bolesti crijeva (8). Međutim, u nekih bolesnika s ulceroznim kolitisom ovi nalazi mogu biti i u granicama normale (8,13).

Rutinski laboratorijski nalazi nisu dovoljno specifični ili senzitivni za dijagnozu kronične upalne bolesti crijeva. Danas se još mogu određivati fekalni i serološki pokazatelji kronične upalne bolesti crijeva. Fekalni markeri su kalprotektin i laktoferin, proteini koji se stvaraju u bijelim krvnim stanicama (13,56,57). Njihova povišena razina u fecesu ukazuje na upalu crijevne sluznice. U više je studija utvrđena značajna pozitivna povezanost vrijednosti kalprotektina i laktoferina s endoskopskim nalazom upale sluznice debelog crijeva i u Crohnovoj bolesti i ulceroznom kolitisu. Međutim, senzitivnost ovih markera kao pokazatelja upale i kao čimbenika ranog prepoznavanja relapsa bolesti je veća u bolesnika u kojih je zahvaćeno debelo crijevo, odnosno u bolesnika s ulceroznim kolitisom (13,56,57). Međutim, na temelju rezultata dosadašnjih studija najveća vrijednost ovih testova bila bi u razlikovanju kronične upalne bolesti crijeva od funkcijskih crijevnih poremećaja kao i u procjeni učinka liječenja kronične upalne bolesti crijeva (13,58).

Prvi otkriveni serološki pokazatelji kronične upalne bolesti crijeva uključuju protutijelo na gljivicu Sacharomyces cerevisiae, ASCA, koje se povezuje više s Crohnovom bolešću i perinuklearno antineutrofilno citoplazmatsko protutijelo, pANCA, koje se više povezuje s ulceroznim kolitisom. Kasnije otkrivena protutijela su anti-OmpC, anti-I2 i anti-C-Bir (13,21). Kombinacija dva ili više protutijela, prema rezultatima različitih studija, ima veću kliničku značajnost u razlikovanju ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti kao i u procjeni težine i prognoze bolesti. Nalaz ASCA i pANCA zajedno ima specifičnost oko 90% i za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis. Iako ga češće nalazimo u ulceroznom kolitisu, pANCA se može naći i u 25% bolesnika s Crohnovom bolešću. Anti-CBir je protutijelo koje uglavnom nalazimo u Crohnovoj bolesti. U bolesnika s nerazvrstanom bolešću i pozitivnim pANCA, anti-CBir može pomoći u razlikovanju Crohnove bolesti od ulceroznog kolitisa. Bolesnici s Crohnovom bolešću koji imaju pozitivna sva četiri protutijela, ASCA, Anti-OmpC, anti-CBir i Anti-I2, imaju jedanaest puta veći rizik za razvoj fistulirajućeg i stenozirajućeg oblika bolesti (13,21). Međutim, klinička je korisnost većine ovih pokazatelja ograničena. Stoga se istražuju novi serološki pokazatelji, kao što su protutijela na dijelove staničnog zida bakterija i gljivica ali i imunoloških stanica i eritrocita, pod zajedničkim nazivom anti-glikanska protutijela (21). Novih je pet protutijela koja uključuju: anti-citobiozidno IgA protutijelo, ACCA, anti-laminaribiozidno IgG protutijelo, ALCA, anti-manobiozidno IgG protutijelo AMCA, i dva protutijela protiv oligomanoznih epitopa, ΣMan 3 i ΣMan 4 (21). Dosadašnja su istraživanja pokazala da specifičnost pozitivnog nalaza dva ili tri anti-glikanska protutijela zajedno, za dijagnozu Crohnove bolesti iznosi i do 99%. Nadalje, povišene su vrijednosti ovih protutijela pozitivno povezane s većom učestalošću komplikacija bolesti i češćim indikacijama za kirurško liječenje (21).

U laboratorijskoj dijagnostici važne su i mikrobiološke pretrage. Infektološke uzroke enteritisa ili kolitisa treba isključiti kulturama stolice te testovima na toksine i mikrobiološke antigene. Međutim, poznato je da pozitivan mikrobiološki nalaz ne isključuje kroničnu upalnu bolest crijeva (5,6,8).

1.A.4.3. Endoskopija i histologija

Endoskopija gornjeg i donjeg probavnog trakta s višestrukim biopsijama za histološku analizu zlatni je standard za dijagnozu kronične upalne bolesti crijeva, utvrđivanje proširenosti bolesti te razlikovanje Crohnove bolesti od ulceroznog kolitisa (5,6,8,13).

Cjelovita endoskopska obrada treba uključivati totalnu kolonoskopiju s ileoskopijom uz multiple biopsije duž cijelog donjeg probavnog trakta (ileum, cekum, uzlazni, poprečni i silazni kolon, sigmoid i rektum). Endoskopija gornjeg probavnog trakta s multiplim biopsijama također se preporuča u sve djece na početku bolesti neovisno o simptomima. U više je studija pokazano da je Crohnova bolest bila potvrđena na osnovu histološkog nalaza upravo gornjeg probavnog trakta i bez prisutnih simptoma (8,13,59).

U jednoj je studiji nađeno da je u 31% djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva bio zahvaćen gornji probavni trakt bez pratećih simptoma. U istoj je studiji u gornjem probavnom traktu najčešće bio zahvaćen želudac, potom jednjak i na kraju dvanaesnik (59).

Makroskopski nalaz kolona u Crohnovoj bolesti najčešće uključuje segmentalne promjene, neravnu, poput „kaldrme“ sluznicu, ulkuse, strikture, fistule i perianalne lezije. Kod ulceroznog kolitisa, uz ulkuse i eritem, vidljivi su i gubitak vaskularizacije, ranjivost i granuliranost sluznice, spontano krvarenje, pseudopolipi, gubitak haustri, a promjene su često kontinuirane s različitim opsegom zahvaćanja crijeva proksimalno od čmara sa ili bez zahvaćanja rektuma (5,6,8).

U više je studija pokazano da uspješnost endoskopske pretrage u djece ovisi o dobroj sedaciji pacijenta pa je, prema Porto kriterijima, endoskopiju preporučljivo raditi u općoj anesteziji ili dubokoj sedaciji (8).

Histološke promjene u obje bolesti uključuju akutne i kronične upalne infiltrate, s promjenom strukture kripta i gubitkom žlijezda. Promjene u Crohnovoj bolesti su segmentalne i to unutar pojedinog bioptata sluznice, zahvaćaju submukozu a mogu biti i transmuralne i javljaju se duž cijelog probavnog trakta. Mogu se naći ulkusi i kriptalni apscesi. Osobitost Crohnove bolesti su submukozni epiteloidni ne-kazeificirajući granulomi (5,8). Izolirani nalaz upale sluznice u gornjem probavnom traktu, u vidu gastritisa, nije specifičan niti senzitivan za Crohnovu bolest (60,61,62).

Kod ulceroznog kolitisa je zahvaćena sluznica debelog crijeva. Također se nalaze kriptalni apscesi i poremećaj strukture kripti, a osobitost je da su promjene kontinuirane. Međutim, i u ulceroznom se kolitisu mogu naći nespecifične upalne promjene gornjeg

probavnog trakta i do u 75% djece (8,59,60,61). Također, upalne promjene terminalnog ileuma, periapendikularne upalne promjene kao i segmentalne upalne promjene sluznice debelog crijeva mogu biti prisutne i u ulceroznom kolitisu (63).

Dijagnoza nerazvrstanog kolitisa postavlja se nakon cjelovite endoskopske i radiološke obrade a na temelju akutne i kronične upale sluznice kolona, uz uredan nalaz tankog crijeva i odsustvo promjena tipičnih za Crohnovu bolesti i ulcerozni kolitis (8,63).

Endoskopija kapsulom je korisna samo za prikaz mogućih lezija tankog crijeva, ali je nedostatna za dijagnozu zbog nemogućnosti uzimanja uzoraka za histološku analizu (8).

1.A.4.4. Radiološke pretrage

U svakog je bolesnika sa sumnjom na kroničnu upalnu bolest crijeva potrebno učiniti rendtgensku (rtg) pasažu probavnog trakta. Ovom se pretragom utvrđuje proširenost bolesti u dijelovima tankog ili debelog crijeva nedostupnih endoskopiji. Također se mogu utvrditi komplikacije Crohnove bolesti kao što su strikture, stenoze ili crijevne fistule (5,6,8,13). U nekoliko je studija pokazano da su rtg pasažom nađene patološke promjene tankog crijeva i nakon urednog endoskopskog nalaza terminalnog ileuma (8,64,65).

Ultrazvučnim pregledom ileocekalnog područja mogu se utvrditi moguća zadebljanja crijevnih vijuga, a doplerom se mogu prikazati patološki protoci krvi karakteristični za upalu. Iako je pretraga zbog neinvazivnosti pogodna za djecu, ultrazvukom se ne mogu detaljno prikazati upalne promjene sluznice crijeva (8,66,67).

Scintigrafija obilježenim leukocitima je, isto tako, pogodna kao neinvazivna metoda probira ali joj je dijagnostička senzitivnost niska (8,66).

Pasaža crijeva magnetskom rezonancom i pasaža crijeva kompjutorskom tomografijom su novije metode koje bi mogle biti dovoljno senzitivne i specifične za dijagnozu Crohnove bolesti tankog crijeva, ali su iskustva u djece još uvijek nedostatna (8,13,68,69).

1.A.5. Liječenje

Liječenje kronične upalne bolesti crijeva ovisi o težini kliničke slike i proširenosti bolesti. Danas se kod otkrivanja bolesti teži za agresivnijim pristupom u cilju što ranijeg zaustavljanja upalnog procesa (70).

Europsko društvo za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis, ECCO, na temelju rezultata niza studija, objavilo je stavove za liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u djece (24,25).

Kod blage bolesti, terapija Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa započinje sa aminosalicilatima, 5-aminosalicilnom kiselinom (mesalazin) ili sa sulfasalazinom kod ulceroznog kolitisa.

U srednje teških i teških oblika kronične upalne bolesti crijeva, liječenje se započinje steroidima ili, u Crohnovoj bolesti, enteralnom prehranom. Za uvođenje u remisiju Crohnove bolesti, steroidi i enteralna prehrana su jednako učinkoviti neovisno o lokaciji ili aktivnosti bolesti (24).

Steroidi se ne preporučuju kao terapija održavanja za Crohnovu bolest kao niti za ulcerozni koltis zbog negativnog utjecaja na rast i mineralizaciju kosti.

Kod teškog oblika ulceroznog kolitisa početna terapija uz steroide je i parenteralna primjena ciklosporina ili protutijela na čimbenik tumorske nekroze, infliksimaba.

Za održavanje remisije najučinkovitiji su za obje bolesti, azatioprin (AZA) i 6-merkaptopurin (6-MP) ali ih treba uvesti rano u periodu indukcije remisije. Ukoliko se AZA ili 6-MP slabo toleriraju ili nisu učinkoviti, alternativni lijek je metotreksat.

Kod refraktorne Crohnove bolesti, uključujući i fistulirajući oblik, učinkovit je infliksimab kako za indukciju tako i za održavanje remisije. Infliksimab se ne preporuča za kronične, steroid-ovisne bolesnike s ulceroznim kolitisom.

Kirurško je liječenje indicirano u djece sa zaostatkom u rastu prije puberteta i s refraktornom Crohnovom bolešću ograničenoj na ileocekalno područje. Također je indicirano u djece s trajno aktivnim, steroid-rezistentnim ili steroid-ovisnim ulceroznim kolitisom unatoč imunosupresivnoj terapiji.

Zaostatak u rastu i pubertetskom razvoju djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva znak je neuspjelog liječenja. U tom slučaju treba intervenirati povećanjem doza primijenjenih lijekova ili mijenjati terapiju. Isto tako je nužno osigurati dovoljan kalorijski unos. Učinak pojedinih terapijskih intervencija u djece sa zaostatkom u rastu, s Crohnovom bolešću, prikazan je u više studija (28,29,71). Newby i suradnici su ispitali rezultate tri randomizirane kontrolirane studije. U jednoj je studiji uspređivan učinak 6-merkatopurina i steroida ali nije nađena razlika u rastu djece u dvije skupine (72). Druge dvije studije su uspoređivale učinak enteralne prehrane s učinkom steroida pri uvođenju u remisiju (73,74). U obje su studije parametri brzine rasta bili veći u skupini s enteralnom prehranom (29). U nekim je studijama pokazan pozitivan učinak pravovremenog kirurškog liječenja na rast

djece u vidu nadoknade rasta (28,29) kao i pozitivan učinak biološke terapije (infliximaba), (28,75).

Učinak liječenja hormonom rasta na zastoj u rastu djece s Crohnovom bolešću još uvijek je nejasan obzirom da su rezultati dosadašnjih studija kontradiktorni (28,29,30).

Cjeloviti terapijski pristup djece s kroničnom upalnom bolešću uključuje i psihosocijalnu potporu djeci i obitelji. Psihosocijalna potpora je značajno pozitivno povezana s boljim rezultatima liječenja i boljom kvalitetom života u djece i adolescenata s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom (24,25,76).

1.B. OSOBITOSTI KOŠTANOG METABOLIZMA I POREMEĆAJA U DJECE OBOLJELE OD KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Smanjena mineralna gustoća kosti uočena je u odraslih i djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva unazad više godina. Zbog osobitosti pedijatrijske dobi, obilježene ubrzanim rastom i razvojem a time i različitim metabolizmom kosti u odnosu na odrasle, mehanizmi nastanka poremećaja koštanog metabolizma, definicije smanjene gustoće kosti kao i metode njezinog određivanja nisu u cijelosti jednake kao u odraslih.

Stoga će se, u ovom dijelu uvoda, prvo opisati osobitosti koštanog tkiva, rasta kosti i mehanizama regulacije koštanog metabolizma. Potom će se, nakon definiranja poremećaja koštanog metabolizma, opisati denzitometrijske metode za dijagnozu poremećaja kao i laboratorijski pokazatelji koštanog metabolizma. U zadnjem će se dijelu opisati mehanizmi nastanka poremećaja koštanog metabolizma u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva, njihova učestalost i važnost, kao i pristup liječenju.

1.B.1. Koštani metabolizam i koštana masa u dječjoj dobi

1.B.1.1. Građa koštanog tkiva, preoblikovanje i rast kosti

Kost je aktivno tkivo čiju osnovu čine koštana međustanična tvar i koštane stanice, osteoblasti i osteoklasti.

Koštana međustanična tvar se sastoji od organskog dijela koji sadrži većinom bjelančevine kolagena tip I, i anorganskog dijela u kojem su najzastupljeniji kristali kalcija i anorganskih fosfata, kalcijev hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$). Anorganski dio koštanog tkiva sadrži 99% ukupnog tjelesnog kalcija, 80% ukupnog tjelesnog fosfora i 65% ukupnog tjelesnog natrija i magnezija (77).

Osteoblasti nastaju od mezenhimskih matičnih stanica a osnovna im je uloga stvaranje i mineralizacija međustanične koštane tvari kao i regulacija aktivnosti osteoklasta. Osteoklasti su stanice hematopoetskog, monocitno-makrofagnog podrijetla a glavno im je obilježje resorpcija međustanične koštane tvari (78,79,80,81).

Diferencijaciju osteoblasta potiču i nadziru brojni čimbenici rasta i hormoni (78). Zreli osteoblasti stvaraju koštanu međustaničnu tvar, u koju tijekom narednih 10-15 dana ugrađuju minerale (77). Važno je obilježje aktivnih osteoblasta visoka aktivnost enzima

alkalne fosfataze i stvaranje glavne nekolagenske bjelančevine koštane međustanične tvari, osteokalcina (78,79,80). Uz to, aktivni osteoblasti potiču stvaranje osteoklasta pomoću dva čimbenika, stimulirajućeg čimbenika makrofaga, M-CSF (engl. *macrophage colony-stimulating factor*), i liganda receptora za pobudu jezgrenog čimbenika κB, RANKL (engl. *receptor activator of nuclear factor κB ligand*). RANKL se veže na površinu prekursora osteoklasta usmjeravajući ih prema zrelim osteoklastima. Uz RANKL i M-CSF, osteoblasti stvaraju i glikoprotein, osteoprotegerin (OPG) koji inhibira učinak RANKL-a. Budući da je OPG lažni ligand za receptor RANKL-a na osteoklastima, njegovim vezanjem za RANKL izostaje diferencijacija osteoklasta a time i resorpcija kosti (79,82,83).

Nadalje, osteoblasti stvaraju i niz citokina, hormona i čimbenika rasta, koji djelovanjem na RANKL/OPG sustav reguliraju aktivnost osteoklasta (79).

Tri su smjera pretvorbe zrelih osteoblasta. Mogu odumrijeti apoptozom, mogu se pretvoriti u izdužene obložne stanice na površini kosti koja miruje ili se mogu pretvoriti u osteocite. Osteociti su ukopani u okolno koštano tkivo, a obilježje im je da više ne stvaraju koštanu međustaničnu tvar. Međutim, mogu stvarati osteokalcin i prenositi minerale (78).

Prema metaboličkoj aktivnosti razlikujemo trabekularno i kortikalno koštano tkivo. Trabekularno koštano tkivo je metabolički aktivnije s velikim omjerom površine i volumena zbog čega je osjetljivije na neravnotežu koštane izgradnje i razgradnje i podložnije je lomovima. Nalazimo ga u kralješcima, rebrima, zdjelici i krajevima dugih kosti, a zastupljenije je u djece. U odraslih, veći dio kostura (80%) pripada kortikalnom, metabolički inertnijem a time i otpornijem koštanom tkivu (78,79,80).

Kao što je već spomenuto, kost je dinamično tkivo koje se stalno mijenja. Tri su osnovna obilježja aktivnosti koštanog tkiva: rast kosti u dužinu, preoblikovanje i oblikovanje kosti (78,79,84,85,86,87,88).

Preoblikovanje kosti je mehanizam kojim se postojeća količina koštanog tkiva održava uravnoteženom aktivnošću osteoblasta i osteoklasta i obilježje je odrasle dobi. Proces preoblikovanja se odvija na površini kosti i isti je za trabekularnu i kortikalnu kost. Iako je riječ o složenom mehanizmu, preoblikovanje kosti se može sažeti u dvije osnovne faze. U prvoj fazi skupina osteoklasta odstranjuje malu količinu koštanog tkiva, koje je potom, u drugoj fazi, zamijenjeno novim tkivom učinkom osteoblasta. Cijela se skupina stanica, uključena u ovaj proces, naziva jedinicom preoblikovanja ili osnovnom multistaničnom jedinicom. Razlika između količine odstranjenog i novostvorenog koštanog tkiva naziva se ravnotežom preoblikovanja, što u zdrave odrasle osobe, u normalnim okolnostima iznosi oko nule (78,79,84,86).

Međutim, za razliku od odraslih, u djece se neprekidno stvara novo koštano tkivo, i to rastom kosti u širinu i dužinu. Oblikovanje kosti ili rast u kosti širinu omogućeno je stvaranjem novog koštanog tkiva ispod periosta ali i endostalno. Osnova je ovog procesa da osteoblasti na periostalnoj površini kosti stvaraju koštano međustanično tkivo koje kasnije mineraliziraju. Istovremeno, osteoklasti na unutarnjoj, endokortikalnoj površini resorbiraju kost i povećavaju šupljinu koštane srži. Tijekom oblikovanja kosti, više je koštanog tkiva stvoreno nego što je resorbirano a ukupni je učinak rast kosti u širinu (78,80,85). Nadalje, u djece kost raste i u dužinu, i to endohondralnom osifikacijom ispod epifiznih ploča. Proces započinje stvaranjem hrskavičnog tkiva u području epifizinih ploča koje se nalazi na proksimalnim i distalnim dijelovima dugih kosti. Potom se hrskavično tkivo mijenja u koštano na razini pridruženih metafiza. Dakle, osnova longitudinalnog rasta je stvaranje i mineralizacija hrskavičnog tkiva epifiznih ploča (78,79,85).

1.B.1.2. Osobitosti sistemske i lokalne regulacije koštanog metabolizma u djece i adolescenata

Djetinjstvo i adolescencija su najvažniji periodi za stvaranje i mineralizaciju koštanog tkiva. Koštana se masa povećava tijekom cijelog djetinjstva s maksimalnim povećanjem u ranom i srednjem pubertetu, čime prati brzinu rasta, da bi se tijekom kasnog puberteta s usporenjem rasta, njeno stvaranje usporilo. Međutim, mineralizacija koštanog tkiva se nastavlja i nakon prestanka linearnog rasta (89). Prema nekim autorima, najmanje se 90% vršne koštane mase može postići do 18. godine života (89,90), dok se prema drugima, ukupna vršna koštana masa postiže krajem trećeg desetljeća života (91,92,93).

Na proces stvaranja i mineralizaciju ukupne koštane mase utječu različiti čimbenici; spol, etnička pripadnost, genske odrednice, hormoni, nutritivni čimbenici i tjelesna aktivnost (78,88,91).

Zbog ranijeg početka i završetka puberteta, djevojčice postižu vršnu koštanu masu ranije ali je konačna ukupna koštana masa jednaka u oba spola (88,89). U crne je rase ukupna mineralna gustoća kosti veća u odnosu na bijelu rasu (89).

Utjecaj nasljeđa se najbolje očitovao u studijama u kojima su praćeni potomci žena s osteoporozom. Pokazalo se da su njihovi ženski potomci također razvili osteoporozu (94,95). Danas su poznate i neke genetičke odrednice gustoće kosti kao što su polimorfizam gena koji kodira receptor vitamina D, gena za vezno mjesto kolagena tip 1, gena za estrogenski receptor te gena za čimbenik rasta sličnog inzulinu-1, IGF-1 (91).

Međutim, za sada je nedovoljno genetičkih studija temeljem kojih bi se mogao procijeniti utjecaj navedenih polimorfizama na pojedinačne različitosti u mineralizaciji kosti.

Poznato je da su stvaranje koštanog tkiva, mineralizacija kao i preoblikovanje kosti pod utjecajem različitih hormona (78,79,96). Utjecaj glavnih hormona i vitamina D na koštani metabolizam prikazan je na tablici 1.B.1. Glavnu ulogu do puberteta imaju hormon rasta i IGF-1. Početkom puberteta njihov porast dodatno potiče rast u dužinu i preoblikovanje kosti poticanjem osteoblasta i sinteze kolagena (78,91).

Međutim, početkom puberteta najvažniju ulogu u preoblikovanju kosti imaju spolni hormoni. Androgeni u dječaka djeluju poticajno na razvoj mišića što je potom značajni poticaj stvaranju i mineralizaciji koštanog tkiva (97). Androgene receptore nalazimo na osteoblastima epifiznih ploča u dječaka i djevojčica, što govori o njihovom direktnom poticajnom učinku na stvaranje koštanog tkiva (91). Ipak, estrogen je značajniji spolni hormon za sazrijevanje i mineralizaciju kosti. U djevojčica, estrogen pojačava odgovor koštanog tkiva na mehanički poticaj čime se stvara više endostalnog koštanog tkiva a inhibira se periostalno stvaranje kosti (97). Učinak estrogena se očituje i inhibiranjem osteoklasta. To se postiže indirektno, poticanjem osteblasta na stvaranje osteoprotegerina i smanjenjem stvaranja upalnih citokina, čime se smanjuje i stvaranje RANKL-a. Estrogeni dodatno, u većim dozama potiču zatvaranje epifiznih pukotina čime inhibiraju rast kosti u dužinu. Ali i dalje potiču mineralizaciju koštanog tkiva (79,91,96).

Tablica 1.B.1. Sistemska regulacija koštanog metabolizma.
(*Iz: Raisz LG, Clin Chem, 1999)*, (78)

Hormoni/vitamini	Resorpcija kosti	Izgradnja kosti
PTH	↑[a]	↑ (↓)[a]
$1,25(OH)_2$ vitamin D	↑	↑ (↓)[a]
Kalcitonin	↓	?
Estrogen	↓	(↓)[b]
Androgen	?	↑
Hormon rasta/IGF	↑	↑
Hormoni štitnjače	↑	↑
Steroidi	↑[c]	↓

↑- povećanje, ↓- smanjenje, ?-nepoznat učinak
[a] PTH i vitamin D smanjuju sintezu kolagena u visokim dozama
[b] Estrogen smanjuje izgradnju kosti ali je taj učinak manji nego učinak resorpcije – ukupan učinak je povećanje koštane mase
[c] Indirektan učinak steroida inhibiranjem crijevne resorpcije kalcija i stvaranja spolnih hormona

Nutritivni čimbenici su također važni za mineralizaciju kosti. Stanje uhranjenosti je pozitivno povezano s mineralnom gustoćom kosti, ukoliko je riječ o uhranjenosti unutar granica normale. Naime, nedavne su studije pokazale da je u djece s prekomjernom tjelesnom težinom povećana incidencija lomova kosti (98,99). Isto tako, pothranjenost je negativno povezana s mineralnom gustoćom kosti u djece (91,98,100).

Nadalje, uočena je i pozitivna povezanost mineralne gustoće kosti s unosom kalcija u zdrave djece (88,91,98,101,102). Uz dodatnu dozu kalcija dnevno (1000 mg) postiže se veća gustoća kosti u zdrave djece predpubertetske dobi (88). Ruiz i suradnici su još 1995. godine, analizirajući skupinu od 151 zdrave djece, pokazali da je unos kalcija najznačajnija odrednica mineralne gustoće kosti lumbalne kralježnice (101). U Sjedinjenim Američkim Državama postoje preporuke Instituta za prehranu, prema kojima je od 9. do 18. godine života potrebno uzimati 1300 mg kalcija dnevno (93).

Nekoliko je studija analiziralo učinak manjka D vitamina na mineralizaciju kosti u starijih osoba (103). Iako je manjak D vitamina uočen u zdravih adolescenata, nije analizirana povezanost s gustoćom kosti (93,100).

Poznato je da umjerena tjelesna aktivnost pozitivno utječe na mineralizaciju kosti (88,91,98). Međutim prekomjerno trajanje i intenzitet tjelesne aktivnosti prije puberteta mogu dovesti do zakašnjelog puberteta, što u tom slučaju, može negativno djelovati na mineralizaciju kosti (91).

1.B.2. Poremećaj mineralizacije kosti - definicije

Mineralizacija kosti je fiziološki proces ugradnje minerala (kalcija, fosfora i drugih) u ranije stvorenu i položenu organsku koštanu međustaničnu tvar, osteoid.
Poremećaji mineralizacije nastaju kao posljedica smanjenog stvaranja ili pojačane razgradnje koštanog međustaničnog tkiva a nazivamo ih osteoporozom i osteopenijom (78,104,105).

Osteoporoza je gubitak koštanog tkiva i minerala, primarno na račun smanjene debljine ili broja koštanih trabekula i koštanog korteksa s posljedičnom povećanom sklonošću lomovima. *Osteopenija* je, isto tako, gubitak koštanog tkiva i minerala, istog je mehanizma nastanka kao i osteoporoza ali je poremećaj blaže izražen, uz odsustvo kliničkih simptoma (78,106).

Svjetska zdravstvena organizacija, WHO, (engl. *World Health Organization*) klasificirala je poremećaj mineralizacije kosti za odrasle, primarno radi žena u menopauzi, na osnovu denzitometrije pomoću apsorpciometrije dvostrukim x-zrakama, DXA. Prema toj klasifikaciji, *osteopenija* je smanjena mineralna gustoća kosti za 1-2,5 standardne devijacije ispod srednje vrijednosti zdrave i mlade osobe istog spola. *Osteoporoza* je smanjena mineralna gustoća kosti za više od 2,5 standardne devijacije ispod srednje vrijednosti mlade i zdrave osobe istog spola (107).

Pokazano je da svako odstupanje mineralne gustoće kosti za jednu standardnu devijaciju ispod srednje vrijednosti dvostruko povećava rizik od lomova u odraslih (108).

Navedeni kriteriji, posebice za rizik od lomova nisu do danas u potpunosti ispitani i primjenjivi u pedijatriji (80,109). Prema stavovima Međunarodnog društva za kliničku denzitometriju ISCD (engl. *International Society for Clinical Densitometry*), u djece se ne koristi termin *osteopenija*. Nadalje, ukoliko je gustoća kosti jednaka ili manja za 2,0 standardne devijacije od srednje vrijednosti vršnjaka istog spola tada govorimo o *smanjenoj mineralnoj gustoći kosti za dob.* Ukoliko je uz takav nalaz pozitivna i anamneza o patološkim lomovima kosti, tada se koristi i termin *osteoporoza* (104,105).

1.B 3. Mjerenje gustoće kosti i koštane mase u dječjoj dobi

Mineralnu gustoću kosti možemo procijeniti denzitometrijom. Denzitometrija je radiološka metoda koja je za sada najbolje istražena u dijagnostici i praćenju osteoporoze žena u menopauzi (104,105,107). U širem smislu, denzitometrija kosti obuhvaća niz radioloških tehnika kojima se procjenjuje gustoća kosti. Neke su tehnike napuštene kao što su jednoenergetska fotonska apsorpciometrija (SPA, engl. *single photon absorptiometry*) a druge se tek razvijaju kao kvantitativna magnetska rezonanca (QMR), (80). Danas se najviše koristi dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka ili DXA (engl. *dual x ray absorptiometry*), (80,110). U dječjoj se dobi manje koristi kvantitativni ultrazvuk, dok je u odraslih ultrazvuk petne kosti već široko u uporabi. Periferna kvantitativna kompjutorska tomografija (pQCT) i periferna magnetska rezonanca kosti su novije metode koje se za sada rutinski ne koriste (80,110).

1.B.3.1. Dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka - DXA

Denzitometrija se u užem smislu odnosi na najčešće primjenjivanu denzitometrijsku metodu, dvoenergetsku apsorpciometriju x-zraka ili DXA. Ova je tehnika razvijena 80-tih godina prošlog stoljeća i desetljećima se primjenjuje u odraslih. Mjerenja provedena u zdrave djece i izrada normalnih raspona ranih 90-tih godina, omogućila su širu primjenu denzitometrije sa svrhom dijagnostike i praćenja koštanih bolesti dječje dobi (80,110,111,112).

Prema preporukama Nacionalnog društva za osteoporozu Velike Britanije, indikacije za DXA u djece su slijedeće: dugotrajna primjena sistemskih steroida, kronična upalna stanja, hipogonadizam, produljena imobilizacija, osteogenesis imperfecta, idiopatska juvenilna osteoporoza, ponavljani traumatski lomovi i smanjena gustoća kosti na rtg snimkama (113). Nadalje, preporuke američkog Nacionalnog instituta za zdravstvo, NIH (engl. *National Institute for Health*) kao i Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*), početna DXA je indicirana u svih pacijenata u kojih se planira liječenje sistemskim steroidima dulje od 2 mjeseca (114,115).

DXA 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 kostima - BMC (engl. *bone mineral content*), u mjerenom koštanom području - BA (engl. *bone area*). Mineralna gustoća kosti - BMD (engl. *bone mineral density*) dobiva se izračunom kao omjer BMC i BA i izražava u g/cm^2 (80,110,112).

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i Međunarodnog društva za kliničku denzitometriju, BMD se u odraslih izražava kao T- vrijednost (engl. *T-score*). To je standardna devijacija mjerene BMD uspoređene s maksimalnom gustoćom kosti mlade i zdrave odrasle osobe istog spola (105,107).

U pedijatriji se BMD izražava isključivo kao Z-vrijednost (engl. *Z-score*) što je standardna devijacija izmjerene gustoće kosti uspoređene sa srednjom mineralnom gustoćom kosti vršnjaka istog spola (105).

Tri su tvrtke koje proizvode uređaje za DXA: Hologic, GE Lunar i Norland a svaka ima jedan ili više pedijatrijskih programa obrade rezultata. Stoga je u ponavljanim mjerenjima u djece vrlo važno znati da li je korišten ne samo isti uređaj već i isti program obrade rezultata (111).

Prednosti ove metode su niska doza zračenja, kratko vrijeme snimanja i relativna dostupnost. Mjeriti se može mineralna gustoća kosti cijelog tijela kao i pojedinih područja,

kao što su lumbalna kralježnica, proksimalni dio bedrene kosti i distalni radijus (80,110,111,112,116,117).

Zbog dostupnosti pedijatrijskog programa obrade rezultata i normativa za zdravu djecu, u djece se najčešće mjeri gustoća kosti lumbalne kralježnice (111,118). Uz to, tu se najranije i uočavaju patološke promjene, naročito kod primjene steroida. Neke su tvrke razvile pedijatrijske normative i za vrat bedrene kosti kao i za mineralnu gustoću kosti cijelog tijela (111).

Budući da se ovom metodom mjeri kost u dvije, a ne u tri dimenzije, na rezultate mjerenja bitno utječe veličina kosti. To je poseban problem u pedijatriji zbog velikih razlika u veličini kosti koje ovise o dobi i početku puberteta (80,111,116,119,120,121). U svih kroničnih bolesti u kojih se javlja zaostajanje u rastu, kao i u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva, kosti mogu biti manje za dob a time će i interpretirana gustoća kosti biti manja. Da bi se izbjegli ovi nedostaci neki su autori predložili nekoliko matematičkih modela za izračun volumetrijske gustoće kosti (80,122,123). Također, obzirom da veličina kosti ne ovisi uvijek o kronološkoj dobi, pokušalo se ispraviti denzitometrijski nalaz prema koštanoj dobi i stupnju pubertetskog razvoja po Tanneru (124,125,126), kao i prema tjelesnoj visini i veličini kosti (121,127). Pokazalo se da su mjerene gustoće kosti značajno bolje nakon ispravka nalaza DXA prema tjelesnoj zrelosti.

Zbog navedenih problema u interpretaciji nalaza DXA u pedijatriji, prema obnovljenim preporukama Međunarodnog društva za kliničku denzitometriju iz 2007. godine za sada se ne izdvaja niti jedan od modela korekcije denzitometrijskih nalaza kao standard. No, svakako ih se preporuča navesti u izvješću, ukoliko su korišteni. Također se preporuča navesti proizvođač uređaja kojim se mjeri te model i vrsta pedijatrijskog softvera. U djece je uvijek potrebno koristiti pedijatrijske normative koji uključuju dob, spol i izraziti mjerenu vrijednost kao Z-vrijednost. Lumbalna kralježnica kao i cijelo tijelo i dalje se preporučaju kao optimalna područja mjerenja. Ponavljana mjerenja potrebno je vršiti na istom uređaju koristeći iste normative a minimalni period za ponavljanje mjerenja je šest mjeseci. Unatoč nedostacima, DXA ostaje i dalje metoda izbora za mjerenje gustoće kosti u djece (105).

1.B.3.2. Kvantitativni ultrazvuk

Kvantitativni ultrazvuk je novija metoda za određivanje gustoće perifernih kosti. Prednosti su, uz mogućnost prikaza strukture kosti, neinvazivnost, praktičnost primjene i niska cijena. Prikazom strukture kosti može se lakše procijeniti rizik od lomova. Zbog neinvazivnosti moguća su češća ponavljana mjerenja dok prenosivost uređaja omogućuje mjerenja i kod nepokretnih bolesnika (80,110,128,129).

Ultrazvukom je moguće mjeriti gustoću petne kosti, radijusa, tibije, patele i proksimalnih falanga šaka. Uređaji se razlikuju prema mjernom mjestu i proizvođaču.

Iako su moguća mjesta mjerenja gustoće kosti različita, prema ISCD se, za sada, jedino preporuča petna kost (105). Petna kost sadrži uglavnom trabekularno koštano tkivo koje je metabolički vrlo aktivno, s visokim stupnjem koštane pregradnje. Stoga se očekuje da će se promjene koštanog metabolizma uvjetovane dobi, bolešću ili lijekovima upravo tu i najprije pokazati. Prema nekim je autorima petna kost značajna za procjenu općeg rizika od lomova. Uz to je lako dostupna, s vrlo malo okolnog mekog tkiva te su pogreške pri mjerenju minimalne (128).

Pri mjerenju se koristi frekvencija ultrazvuka od 0,2 - 1 mHz. Ultrazvučni valovi prolaze kroz kost a njihov oblik, intenzitet i brzina prolaza ovise o strukturi koštanog tkiva.

Ultrazvukom petne kosti određuje se nekoliko parametara: slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost, BUA (engl. *broadband ultrasound attenuation*), brzina ultrazvučnog vala, SOS (engl. *speed of sound*), indeks kvantitativnog ultrazvuka, QUI (engl. *quantitative ultrasound indeks*) koji se izračunava kombinacijom BUA i SOS i ukazuje na čvrstoću kosti te mineralna gustoća kosti izražena u g/cm^2, BMD (engl. *bone mineral density*), (128,129). Vrijednosti BUA, SOS i QUI se povećavaju s porastom mineralne gustoće kosti (128,138).

Rezultati mjerenja ovise o veličini kosti, odnosno o širini pete (petna kost+okolno meko tkivo). Preciznost mjerenja u djece ovisi i o položaju stopala. Pri tome su preciznija mjerenja SOS u odnosu na BUA što je slično rezultatima u odraslih (127,128).

U literaturi je danas niz radova u kojima se pokušavaju postaviti normativi za različite ultrazvučne parametre različitih mjesta mjerenja u djece (130,131). Jedna od značajnijih baza podataka koja sadrži glavne antropometrijske parametre uključujući stupanj spolnog razvoja po Tanneru i indeks tjelesne mase u centilima, dostupna je za ultrazvučno mjerenje kosti falanga (132). Referentne vrijednosti za petnu kost u djece objavljene su za ograničene populacije od njemačkih, kineskih i japanskih autora, mjerenjem na različitim

uređajima (133,134,135,136). U Hrvatskoj su, osim normativa koji su određeni za mušku odraslu populaciju (137), na osnovu mjerenja UZV petne kosti u 500 djece postavljeni normativi za djecu u predpubertetskom i postpubertetskom razdoblju (138).

Nadalje, ispitivana je povezanost mjernih ultrazvučnih parametara s dobi, spolom i antropometrijskim karakteristikama. Neki su autori našli pozitivnu povezanost dobi, težine i visine s BUA i SOS petne kosti (129,138,139,140,141), dok drugi nisu našli istu povezanost sa SOS (133,142). Također je, u većine autora, nađena veća vrijednost SOS i BUA u djevojčica u pubertetu prema dječacima iste dobi (136). Indeks čvrstoće kosti, QUI, je prema nekim autorima značajno pozitivno povezan s pubertetskim razvojem, tjelesnom težinom i tjelesnom aktivnošću (138,139).

Rezultati ultrazvučnog mjerenja uspoređivani su s rezultatima mjerenja gustoće kosti pomoću DXA u zdravih i bolesnih ispitanika. U većine je autora nađena pozitivna povezanost ove dvije metode neovisno o dobi, dijagnozi i mjernom mjestu (143,144,145). Međutim, neki su autori u odraslih bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva našli slabu povezanost DXA i ultrazvuka pete (146,147). Prema njima je DXA bolja metoda za procjenu poremećaja mineralizacije kosti u odraslih. Također je u jednom radu nađena slaba povezanost ultrazvučnih parametara tibije i radijusa s DXA lumbalne kralježnice u djece s Crohnovom bolešću (127).

Jedan je rad u kojem su uspoređivani rezultati ultrazvuka petne kosti djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva s rezultatima zdrave djece. Nađene su niže vrijednosti SOS i BUA u bolesne djece (148). Normativi korišteni u tom radu određeni su mjerenjem 400 zdrave djece češke populacije i nisu objavljeni (148). Nisu još uspoređivani rezultati mjerenja ultrazvukom petne kosti s rezultatima DXA lumbalne kralježnice u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.

Mjerenje gustoće kosti ultrazvukom je zbog niza prednosti, posebice neinvazivnosti i kratkog vremena mjerenja, pogodno za djecu. Također su rezultati dosadašnjih studija o procjeni mineralizacije kosti obećavajući.

Međutim, različitost uređaja, njihova nedostupnost te nedostatak cjelovitih pedijatrijskih normativa otežava rutinsku primjenu u djece.

1.B.3.3. Ostale denzitometrijske metode

Među ostalim denzitometrijskim metodama primarno se koriste periferna kvantitativna kompjutorska tomografija (pQCT) i magnetska rezonanca visoke rezolucije, hrMRI, (engl. *high-resolution magnetic resonance imaging*), (80,119,149).

pQCT je pogodna metoda zbog mogućnosti prikaza strukture kosti odnosno razlučivanja kortikalnog od trabekularnog koštanog tkiva kao i mjerenja gustoće u tri dimenzije. Volumetrijskim mjerenjem su izbjegnute pogreške zbog razlike u veličini kosti. Doze zračenja su veće nego kod DXA. Postoje normativi za radijus i tibiju ali bez pratećeg programa obrade podataka. Do sada je, tek nedavno, objavljena samo jedna studija u kojoj je uspoređivana struktura kosti pomoću pQCT-a kod otkrivanja i tijekom praćenja djece s Crohnovom bolešću sa zdravom djecom (149). U odraslih još nema sličnih studija. Stoga, ova metoda nema još širu kliničku primjenu i koristi se uglavnom u pedijatrijskim istraživanjima.

Magnetska rezonanca visoke rezolucije je novija metoda koja se koristi uglavnom u istraživanjima. Kao i pomoću pQCT-a može se vrlo detaljno prikazati struktura kosti. Za sada nisu dostupni denzitometrijski podaci ali analiza strukture može dati podatke o stabilnosti kosti. Prednost metode je neinvazivnost pa su mogući prikazi širih područja mjerenih kosti, kao što su radijus, tibija i femur. Glavni su nedostaci manjak normativa kako za odrasle tako i za djecu, neiskustvo osoblja u interpretaciji rezultata i skupoća. Zbog dugog trajanja pojedinog mjerenja češći su artefakti nastali pomicanjem ekstremiteta.

1.B.4. Laboratorijski pokazatelji koštanog metabolizma

Indirektni uvid u koštani metabolizam omogućuju nam laboratorijske pretrage povezane s koštanim preoblikovanjem. Oni su rezultat staničnih zbivanja osteoklasta i osteoblasta.

Budući da novu kost izgrađuju osteoblasti, pokazatelji koštane izgradnje odražavaju aktivnost osteoblasta. To su: koštana alkalna fosfataza, osteokalcin i kolagen tip I. Koštana alkalna fosfataza je enzim koji proizvode osteoblasti i koji je uključen u proces mineralizacije koštane međustanične tvari, iako njegova uloga nije potpuno razjašnjena. Zbog dugog poluživota u serumu (jedan do dva dana) alkalna fosfataza nije podložna

značajnim dnevnim promjenama vrijednosti te se smatra dobrim pokazateljem koštane izgradnje (96,150,151,152,153).

Osteokalcin je protein koji isključivo stvaraju zreli osteoblasti. Dio je koštanog tkiva i neophodan za mineralizaciju. U krvi se mjeri osteokalcin koji nije ugrađen u matriks, a moguće je, i onaj nastao koštanom razgradnjom. Vrijednosti su podložne promjenama tijekom dana, a najviše su u jutarnjim satima (150,151).

Kolagen tip I je najzastupljeniji protein koštanog tkiva kojeg stvaraju osteoblasti. Nakon njegove sekrecije u ekstracelularni prostor njegovi se C- i N- krajnji propeptidi oslobađaju u cirkulaciju. Njihova je koncentracija proporcionalna s količinom kolagena koji je ugrađen u koštano tkivo (150,151,154).

Pokazatelji koštane resorpcije se odnose na produkte razgradnje koštanog tkiva, odnosno dijelova razgrađenog kolagena tip I. Piridinolin i deoksipiridinolin su vezni proteini koji stabiliziraju kolagen i koji se tijekom razgradnje kolagena u cjelovitom obliku oslobađaju u cirkulaciju. Nisu specifični za kost jer su osim u koštanom, prisutni i u hrskavičnom i vezivnom tkivu. Metabolizam hrskavice i veziva je mnogo sporiji nego koštanog tkiva, te mjerenje ovih metabolita omogućuje procjenu koštane razgradnje. C- i N- krajnji telopeptidi kolagena tipa I specifični su pokazatelji koštanog kolagena koji ukazuju na razinu resorpcije kosti. Određuju se i u urinu i standardiziraju prema sekreciji kreatinina. Promjene u razini urinarnog kreatinina utječu na njihovu vrijednost. Pokazatelj koštane resorpcije je i tartarat-rezistentna kisela fosfataza 5b, enzim koji se nalazi u osteoklastima (150,151).

Koncentracije pokazatelja koštanog preoblikovanja su veće u djece nego u odraslih zbog intenzivnog rasta, izgradnje i pregradnje kosti, a mogu biti i višestruko veće nego u odraslih u nekim razdobljima rasta i puberteta (150,155,156). Također se vrijednosti mijenjaju ovisno o dobi i stupnju pubertetskog razvoja a razlikuju se i prema spolu (96,150,156). Najviše su vrijednosti uočene tijekom dojenačkog razdoblja i puberteta kada je koštani rast i najbrži.

Za sada ne postoje standardizirani i opće prihvaćeni normativi pokazatelja koštanog metabolizma za djecu. Koriste se referentni rasponi utvrđeni različitim metodama, na nedovoljnom broju zdravih ispitanika i u različitih etničkih skupina (151,156). Također nema dovoljno literaturnih podatka za dobne skupine po spolu. Zbog specifičnosti rasta i razvoja u dječjoj dobi, preporuke su da se takve vrijednosti utvrde za četiri podgrupe: dojenačku dob, predpubertetski period, pubertet i postpubertetski period. Također je, u multietničkim zajednicama, potrebno uvažiti rasne i etničke specifičnosti (151). Zbog

navedenih nedostataka, većina autora ipak uspoređuje dobivene vrijednosti s vrijednostima za odraslu dob.

Istraživanja o biokemijskim pokazateljima koštanog metabolizma u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva su oskudna. Dosadašnji su rezultati većine studija ukazali na uglavnom normalne vrijednosti ukupne i koštane alkalne fosfataze za dob (157,158,159). Međutim u dvije je nedavne studije vrijednost koštane alkalne fosfataze bila niža u djece s Crohnovom bolešću u odnosu na zdravu djecu (160,161). U većini su radova vrijednosti osteokalcina bile uredne u novootkrivenih bolesnika kao i u bolesnika liječenih steroidima (157,161) dok su jednoj studiji bile povišene (159). Ipak, prema nekim je autorima uočena snižena vrijednost osteokalcina. Pokazatelji koštane resorpcije, N-telopeptidi u urinu bili su u odraslih pacijenata sa smanjenom gustoćom kosti povišeni (162). Međutim, u djece s Crohnovom bolešću N-telopeptidi u urinu su bili niži u odnosu na zdravu djecu (161). Dio autora smatra da bi biokemijski pokazatelji mogli ukazati na poremećaj koštanog metabolizma i prije denzitometrijom vidljivih promjena (162). Obzirom da drugi autori ne nalaze promjena čak i kod jasno izražene osteoporoze (157,159), neophodna su daljnja istraživanja u ovom području.

1.B.5. Mehanizam nastanka koštane bolesti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva

Više je mogućih uzroka smanjene mineralne gustoće kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva. Obzirom da je tijekom rasta i razvoja dominantno oblikovanje i rast kosti a ne preoblikovanje, kost je vrlo osjetljiva na moguće negativne učinke kronične bolesti. Aktivna bolest značajno smanjuje koštanu metaboličku aktivnost, osobito rast kosti u širinu i dužinu. Time kronična upalna bolest u djece primarno zaustavlja rast i usporava koštani metabolizam. Nadalje, različiti čimbenici u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva kao što poremećaj stanja uhranjenosti, poremećaj rasta i spolnog razvoja, upala i aktivacija citokina, tjelesna neaktivnost i terapija steroidima, dodatno negativno utječu na koštani metabolizam u djece.

1.B.5.1. Poremećaj stanja uhranjenosti

Pothranjenost je česta u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva. Poznato je i da je poremećaj koštanog metabolizma češće prisutan u djece s niskom tjelesnom težinom, što je detaljnije opisano u poglavlju 1.A.4.1.

Također je u nekim studijama pokazano da je stanje uhranjenosti, izraženo Z-vrijednošću tjelesne mase i indeksom tjelesne mase pozitivno povezano s mineralnom gustoćom kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva (163,164).

Nadalje, nutrijenti, čiji manjak može negativno utjecati na mineralizaciju kosti u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva su primarno kalcij i vitamin D. Postotak bolesnika s manjkom kalcija u serumu, prema nekim autorima, iznosi 13%. Manjak vitamina D uočen je u 17,5% do 75% djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva (Tablica 1.3.), dok je prevalencija težeg deficita (manje od 15 ng/ml) oko 34 % (165).

Većina studija navodi smanjeni unos kalcija i vitamina D kao i ukupni proteinski i kalorijski unos u bolesnika kroničnom upalnom bolešću crijeva, posebice s Crohnovom bolešću (158,163,166,167). U nedavnoj je studiji svega 16% djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva uzimalo dovoljno kalcija prema preporukama za ukupan dnevni unos. Međutim, u istoj studiji, u djece koja su uzimala nedovoljno kalcija, nije nađena negativna povezanost s mineralnom gustoćom kosti (163).

Razina kalcija u serumu djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva u je većini studija bila u granicama normale (157,158,166,168). U jednoj je studiji vrijednost ukupnog kalcija u serumu bila manja u djece s Crohnovom bolešću ali su vrijednosti ioniziranog kalcija bile u granicama normale (159).

Koncentracija kalcija u krvi je pod kontrolom više čimbenika i održava se u uskom rasponu, te se snižene koncentracije rijetko laboratorijski utvrđuju unatoč povećanom lučenju paratiroidnog hormona (PTH) u odraslih s kroničnom upalnom bolešću crijeva (95). Stoga je relativni hiperparatiroidizam jedan od mogućih uzroka smanjene gustoće kosti. U odraslih je u nekoliko studija uočena viša vrijednost PTH u bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva (169,170,171) dok je niža vrijednost uočena u jednoj studiji (172). No, u dosadašnjim studijama u djece sa smanjenom mineralnom gustoćom kosti nisu nađene patološke vrijednosti paratiroidnog hormona (159,157,173).

Više je radova koji ukazuju na sniženu razinu D vitamina u djece i odraslih s kroničnom upalnom bolešću crijeva (159,165,173,174,175,176). Analizirani su i mogući čimbenici rizika za nastanak manjka D vitamina, uglavnom u odraslih. Uočena je

negativna povezanost s trajanjem bolesti, indeksom aktivnosti bolesti, feritinom i C-reaktivnim proteinom (165,174,177). Jedina studija u djece s Crohnovom bolešću je pokazala da su niže vrijednosti D vitamina povezane s pripadnošću afričko-američkoj etničkoj skupini, sa zahvaćenošću gornjeg probavnog sustava, s dugotrajnim liječenjem steroidima i sa zimskim mjesecima (175). U jednoj je studiji pokazano da se i u ljetnim mjesecima djeca s kroničnom upalnom bolešću crijeva manje izlažu sunčevim zrakama u odnosu na zdravu djecu (174). Nadalje, nađena je pozitivna povezanost razine D vitamina s izloženosti sunčevim zrakama i stanjem uhranjenosti.

U odraslih s kroničnom upalnom bolešću crijeva opisana je negativna povezanost vrijednosti D vitamina i mineralne gustoće kosti (169,170,171). Međutim u djece ova povezanost nije potvrđena (157,158,159,165,175).

Manje je autora uspoređivalo vrijednosti D vitamina u bolesnika s Crohnovom bolešću u odnosu na bolesnike s ulceroznim kolitisom. U jednoj su studiji uočene niže vrijednosti u Crohnovoj bolesti (159), dok su u drugim studijama niže vrijednosti uočene u obje bolesti (175).

1.B.5.2. Poremećaj rasta i spolnog razvoja

Poremećaj rasta je osobitost kronične upalne bolesti crijeva u djece i detaljnije je opisan u poglavlju 1.A.4.1. Već je spomenuta povezanost rasta s mineralnom gustoćom kosti u zdrave djece (78,91). Prema nekim autorima Z-vrijednost tjelesne visine je pozitivno povezana s mineralnom gustoćom kosti i u bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva (163).

Nadalje, zaostatak u spolnom razvoju negativno utječe na mineralnu gustoću kosti (158,163,164). Uloga spolnih hormona u stvaranju i mineralizaciji koštanog tkiva je poznata i opisana u prethodnom poglavlju. Više je autora ukazalo na pozitivnu povezanost stupnja spolnog razvoja i mineralne gustoće kosti u zdrave djece kao i u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva (158,163,166). Boot je ispitivao povezanost tjelesne visine, težine, tjelesne aktivnosti, unosa kalcija i stupnja spolnog razvoja po Tanneru s mineralnom gustoćom kosti u zdrave djece i istaknuo stupanj spolnog razvoja po Tanneru kao glavni neovisni pozitivni čimbenik mineralne gustoće kosti (166). Lopes i Hrapavat su u nedavnim studijama pokazali značajnu negativnu povezanost zaostatka u spolnom razvoju s mineralnom gustoćom kosti u djece kroničnom upalnom bolešću crijeva (163,164).

1.B.5.3. Upalni i imunološki uzroci nastanka koštane bolesti

U procesu osnovne bolesti, neovisno o primarnoj lokalizaciji, dolazi do aktivacije niza upalnih citokina i čimbenika rasta (9,17). Oni zasigurno mogu biti dijelom odgovorni za poremećaj koštanog metabolizma (95,178,179). Hyams je 1996. godine na eksperimentalnom modelu pokazao da serum bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću sprječava mineralizaciju kosti u miša (180). Iste su rezultate, na sličnim modelima kasnije potvrdili i drugi autori (181). Među najodgovornijim patološkim medijatorima smatraju se čimbenik tumorske nekroze (TNF), interleukin - 6 (IL-6) i interleukin -1 beta (IL-1 β). IL-6 djeluje na monocitno-makrofagne matične stanice i usmjerava njihovu diferencijaciju u osteoklaste. In vitro studije su pokazale i inhibitorni učinak IL-6 na izgradnju kosti te stimulacijski učinak IL-1 i TNF-a na resorpciju kosti aktiviranjem osteoklasta (179). U jednoj su studiji u djece, nađene povišene serumske vrijednosti IL-6 u Crohnovoj bolesti, dok su vrijednosti TNF-a i IL-1 bile u normalnim rasponima (181).

Upalni se citokini pojačano luče ne samo iz upalnih stanica crijeva već ih mogu stvarati i stanice koštane srži, osteoblasti i osteoklasti. U eksperimentalnom modelu kolitisa u miša dokazano je da stanice koštane srži stvaraju TNF-α (182). Vjerojatno je, prema tomu, da je nepovoljan sistemski učinak upalnih medijatora na koštano tkivo u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva pojačan i djelovanjem lokalnih medijatora (178).

U nedavnoj je studiji nađena negativna povezanost vrijednosti IL-6 u serumu s mineralnom gustoćom kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva (179). Prema dosadašnjim literaturnim podacima, izgledno je da upalni mehanizmi u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva djeluju poticajno na pojačanu resorpciju kosti.

Novija su istraživanja usmjerena na poremećaj ravnoteže osteoblasta i osteoklasta. Već je u prethodnom poglavlju opisana uloga osteoblasta i stvaranja RANKL-a u regulaciji koštanog preoblikovanja. U eksperimentalnim modelima, u miševa kojima je nedostajao RANKL, nije došlo do resorpcije koštanog tkiva (183). Osim osteoblasta, RANKL u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva proizvode i aktivirani T limfociti i time potiču proliferaciju i diferencijaciju osteoklasta (161,178,184). Nadalje, upalni citokini, IL-1, IL-6 i TNF inhibiraju ekspresiju osteoprotegerina čime se pojačava učinak osteoklasta.

Međutim, u nedavnoj su studiji u odraslih pacijenata s kroničnom upalnom bolešću crijeva i smanjenom gustoćom kosti, utvrđene povišene vrijednosti osteoprotegerina. To je objašnjeno kao moguća kompenzatorna reakcija koštanog sustava na osteopeniju kojom se pokušava zaustaviti resorpcija kosti (185). U djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva

do sada je samo jedna studija u kojima je ispitivana vrijednost osteoprotegerina. U skladu s rezultatima u odraslih, vrijednosti osteoprotegerina su povišene dok su vrijednosti RANKL-a snižene (178).

1.B.5.4. Steroidi

Odavno je poznat nepovoljan učinak liječenja steroidima na mineralnu gustoću kosti u djece i odraslih s kroničnom upalnom bolešću crijeva (97,186,187,188). U nekim je studijama u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva liječenje steroidima istaknuto kao najznačajniji čimbenik rizika za smanjenu mineralnu gustoću kosti (157,158,159,163). Prema nekim je autorima učinak jednako izražen u oba spola i jednako ovisan o dozi i duljini primjene (157). U jednoj su studiji, kumulativna doza steroida kao i duljina primjene bili značajni faktori rizika za smanjenu gustoću kosti u 119 djece s Crohnovom bolešću (189). Međutim, smanjena gustoća kosti je opažena i u djece koja su dobivala manje od 0,16 mg prednizona/kg dnevno (91). Nepovoljan učinak steroida najizraženiji je u prvih 6 mjeseci liječenja, i to uglavnom u područjima trabekularnog koštanog tkiva (91,190). Nadalje, u nedavnoj je studiji kumulativna doza steroida prepoznata kao neovisni čimbenik rizika za smanjenu gustoću kosti u djece (l63).

Mehanizam djelovanja steroida je višestruk. Steroidi utječu direktno na koštane stanice. U većim dozama inhibiraju funkciju osteoblasta i potiču njihovo odumiranje. Također inhibiraju stvaranje osteoprotegerina, a potiču stvaranje RANKL-a s posljedičnom diferencijacijom i aktivacijom osteoklasta. Nadalje, steroidi indirektno povećavaju razgradnju kosti smanjenjem intestinalne apsorpcije kalcija i povećanjem ekskrecije kalcija bubregom. Negativna ravnoteža kalcija rezultira sekundarnim hiperparatiroidizmom uz smanjenje sekrecije kalcitonina. Povišene vrijednosti PTH povećavaju omjer RANKL/OPG a posljedica je pojačana resorpcija kosti (79,91,97).

Poznat je inhibitorni učinak steroida na rast, direktnim inhibitornim djelovanjem na hondrocite i indirektim inhibitornim djelovanjem na osovinu IGF-1 - hormon rasta. Kod veće doze steroida, inhibiranjem gonadotropina, smanjuje se sinteza spolnih hormona što također nepovoljno utječe na kosti (91,97).

Unatoč tomu u nekim studijama nije uočena povezanost primjene steroida i smanjene mineralne gustoće kosti, kako u odraslih (191,192,193) tako i u djece (149,176,194,195). U nekim je studijama smanjena gustoća kosti uočena i prije započinjanja terapije steroidima (164,196). No, nesumnjivo je da visoka kumulativna doza

steroida uz dugotrajnu primjenu nepovoljno utječe na mineralizaciju kosti (95,123) zbog čega su i donešene preporuke za steroidnu osteoporozu u odraslih (197).

1.B.6. Važnost i učestalost poremećaja mineralne gustoće kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva

Osteoporoza je poznata komplikacija kronične upalne bolesti crijeva u odraslih, i to primarno Crohnove bolesti, i ispitivana je u brojnim studijama (172,173,186,187,188, 191,192,193,198,199,200,201). Ovisno o ispitivanoj populaciji prevalencija osteoporoze u odraslih bolesnika je u rasponu od 12% - 42%. Temeljno kliničko značenje osteoporoze je povećan rizik od koštanih lomova. Iako nisu postavljeni čvrsti kriteriji za rizik od lomova prema nalazu mineralne gustoće kosti, neki autori navode da u odraslih bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva s osteoporozom taj rizik može biti povećan i do 60% (191,202).

U djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva nije poznat rizik za nastanak lomova. Opisani su sporadični slučajevi kompresivnih lomova kralježaka u djece s Crohnovom bolešću kod otkrivanja bolesti i tijekom liječenja i praćenja bolesti (168,196,203). U nedavnoj je retrospektivnoj studiji, temeljenoj na rezultatima upitnika u 132 djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva, procijenjeno da prevalencija rizika od lomova nije veća u skupni bolesne djece u odnosu na zdrave vršnjake (204). Zbog ograničenja retrospektivnog ispitivanja i budući da je to, za sada, jedina studija u kojoj se pokušalo sistematski procijeniti rizik od lomova u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva, potrebna su daljnja prospektivna, po mogućnosti multicentrična ispitivanja (204,205).

Više je studija u kojima je ispitivana mineralna gustoća kosti u djece s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću. Stvarna učestalost smanjene mineralne gustoće kosti nije poznata zbog razlika prema mjerenoj lokaciji, načinu korekcije i interpretacije denzitometrijskog nalaza, broju ispitanika i dijagnozi. Iako su korištene i druge metode, kao što je ultrazvuk, u većini je studija mineralna gustoća kosti mjerena pomoću DXA.

Na tablici 1.B.2. prikazani su rezultati dosadašnjih studija o učestalosti smanjene gustoće kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.

Tablica 1.B.2. Rezultati dosadašnjih ispitivanja mineralne gustoće kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.

(Broj reference) Autor i godina studije	Broj ispitanika i dijagnoza	Metoda i lokacija	Rezultati
(176) Issenman et al., 1993.	17 CB	SPA, radijus	↓ BMD
(157) Cowan et al., 1997.	21 CB, 11 UK	DXA cijelog tijela i femura	↓ BMD u CB
(158) Boot et al., 1998.	22 CB, 33 UK	DXA cijelog tijela i lumbalne kralježnice	BMD ↓↓ u CB, ↓ u UK
(159) Gokhale et al., 1998.	58 CB, 37 UK, 4 NK	DXA lumbalne kralježnice, femura i radijusa	BMD ↓↓ u CB, ↓ u UK
(206) Herzog et al., 1998.	43 CB	DXA lumbalne kralježnice	BMD↓ (-2,0 SD) 26-30% (korekcija prema koštanoj dobi ili visini za dob)
(207) Semeao et al.,1999.	119 CB	DXA lumbalne kralježnice	BMD ↓ u 70%
(148) Kutilek et al., 2001.	8 CB, 2 UK	UZV petne kosti	SOS i BUA ↓
(127) Levine et al., 2002.	35 CB	DXA lumbalne kralježnice + UZV radijusa i tibije	DXA BMD↓ u 50% (korekcija prema visini za dob) SOS ↓ u 12%
(208) Gupta et al., 2004.	82 CB, 41 UK	DXA lumbalne kralježnice	BMD↓ u CB (Z <-2,0) 25%
(121) Ahmed et al., 2004.	47 CB, 26 UK	DXA cijelog tijela i lumbalne kralježnice	BMD↓ u 22% (korekcija prema veličini kosti)
(164) Harpavat et al., 2005.	18 CB	DXA cijelog tijela, femura i lumbalne kralježnice	BMD↓ (Z <-2,0) 5-10% (korekcija prema koštanoj dobi)
(123) Walther, 2006.	56 CB, 30 UK, 4 NK	DXA lumbalne kralježnice	BMD↓ (SD<-2,0) 28% 8.6-12% u CB (korekcija prema volumetrijskim parametrima)
(194) Sylvester et al., 2007.	58 CB, 18 UK	DXA cijelog tijela i lumbalne kralježnice	BMD↓ (Z <-2,0) 8.6-12% u CB (korekcija prema visini za dob)
(163) Lopes et al., 2008.	14 CB, 26 UK	DXA lumbalne kralježnice	BMD ↓ (Z <-2,0) u 25%
(125) Hill et al., 2009.	32 CB, 12 UK	DXA cijelog tijela i lumbalne kralježnice	BMD ↓ (Z <-2,0) u 18% (korekcija prema koštanoj dobi)

CB - Crohnova bolest; UK- ulcerozni kolitis; NK-nerazvrstani kolitis; DXA - dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka; SPA - jednoenergetska fotonska apsorpciometrija; BMD - mineralna gustoća kosti; SD - standardna devijacija; Z - Z-vrijednost; UZV - ultrazvuk ; SOS - brzina ultrazvučnog vala; BUA - slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Prema rezultatima navedenih studija može se reći da je sve više dokaza o poremećaju koštanog metabolizma u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva. U studijama koje uspoređuju obje bolesti, Crohnova bolest je povezana s većim rizikom za smanjenu mineralnu gustoću kosti u odnosu na ulcerozni kolitis (157,158,159,208). Nedvojben je nepovoljan učinak steroida no sve se više ukazuje na smanjenu mineralizaciju kosti neovisno o steroidima kao što je slučaj kod novootkrivenih bolesnika i to prije terapije steroidima (123,194,206,208).

No noviji radovi upozoravaju na oprez pri interpretaciji rezultata mjerenja gustoće kosti, osobito pomoću DXA. Isto tako ukazuju na manju učestalost stvarnih poremećaja mineralizacije uz potrebu da rezultate mjerenja treba interpretirati u odnosu na koštanu dob, antropometrijske podatke ili volumetrijske parametre (121,125,127,206).

1.B.7. Liječenje poremećaja koštanog metabolizma u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva

Poremećaj koštanog metabolizma je prisutan u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva i zahtijeva liječenje zbog povećanog rizika nastanka osteoporoze i lomova u dječjoj i odrasloj dobi (205).

Uz prevenciju lomova osnovni je cilj liječenja potaknuti i održati normalnu koštanu aktivnost kako bi se postigla optimalna vršna koštana masa krajem puberteta (95,205).

Važno je već pri postavljanju dijagnoze pokušati predvidjeti one bolesnike koji imaju više faktora rizika za razvoj poremećaja koštanog metabolizma. To su bolesnici s težim kliničkim tijekom, zahvaćenim gornjim probavnim traktom kao i bolesnici u kojih planiramo terapiju steroidima. Prije svega je najvažnije postići dobru kontrolu osnovne bolesti i osigurati odgovarajući kalorijski unos. Ukoliko je moguće uputno je odrediti dnevni unos kalcija, odrediti njegovu razinu kao i razinu D vitamina u serumu i osigurati njihov adekvatan unos. Potrebno je izbjeći, koliko je moguće, dugotrajnu hospitalizaciju i dugotrajno ležanje bolesnika.

Poznato je da je adekvatan unos kalcija neprijeporno važan za homeostazu kosti i povezan s gustoćom kosti u zdrave djece i adolescenata (78,91,209,210,211,212).

Više je studija o terapijskom pristupu odraslim bolesnicima s osteoporozom, naročito uzrokovanom steroidima (191,197,212,213). U odraslih s kroničnom upalnom bolešću crijeva praćena je mineralna gustoća kosti nakon dodatnog unosa kalcija, D vitamina i

nakon terapije bisfosfonatima (107,214,215,216). U jednoj studiji, u bolesnika s Crohnovom bolešću uz primjenu kalcija i D vitamina nije došlo do daljnjeg gubitka koštane mase uz terapiju steroidima (217). Primjenjivane su i različite doze kalcija i D vitamina. U jednoj je studiji dobar učinak postignut sa 100 jedinica vitamina D dnevno, dok je u drugoj 700 jedinica D vitamina dnevno u osoba iznad 65 godina smanjilo učestalost lomova koji nisu uključivali kralježnicu (218).

Prema preporukama Britanskog društva za gastroenterologiju, za terapiju osteopenije u odraslih s kroničnom upalnom bolešću crijeva, preporuča se davanje dodatnih 400 jedinica D vitamina i 800 mg kalcija dnevno, a u slučaju osteoporoze potrebno je liječenje bisfosfonatima i kalcitoninom (219).

Učinak primjene kalcija i D vitamina na mineralnu gustoću kosti, u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva nije do nedavno ispitivan u sistematskim studijama. Prema rezultatima nedavne studije, primjenom dodatnih 1000 mg kalcija dnevno i 50,000 IU vitamina D mjesečno, nije se poboljšala mineralna gustoća kosti lumbalne kralježnice u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva (220).

U dječjoj se dobi, za sada, mogu primjenjivati preporuke za prevenciju osteoporoze Američkog društva za reumatologiju (197). Prema njima je u djece važno osigurati ukupni dnevni unos kalcija (hranom ili tvorničkim pripravcima) i to 800 mg/dan za djecu od 1-5 godina, 1200 mg/dan za djecu od 6-10 godina te 1500 mg/dan od 11-24 godine. No ovisno o dobi i intenzitetu poremećaja mineralizacije, a naročito u djece koja su na terapiji steroidima, dodatno se preporuča unositi 500-1200 mg kalcija te 400-800 jedinica D vitamina dnevno (107,197).

Liječenje osteoporoze antiresorptivnim lijekovima, bisfosfonatima, primjenjuje se u odraslih, naročito u onih duljoj terapiji steroidima (221,222). Bisfosfonati su stabilni, sintetski analozi anorganskog pirofosfata koji se nakupljaju na površini kosti gdje se i apsorbiraju (223). Interferiraju s učinkom osteoklasta i sprječavaju njihovo djelovanje. Njihov je krajnji učinak antiresorptivan. U odraslih bolesnika s Crohnovom bolešću mogu povećati gustoću kosti za 4.5 % u godini dana. U djece se uglavnom koriste za teže, prirođene poremećaje koštanog metabolizma kao što su osteogenesis imperfecta i fibrozna displazija. Također je jasno pokazan njihov pozitivan učinak u djece s osteoporozom uzrokovanom steroidima. Međutim, njihovi su nedostaci dug poluživot u kostima, nejasan dugoročni učinak na koštani razvoj te moguć kumulativni toksični učinak. Nadalje, pripisuje im se teratogenost za potomke žena koje su prethodno liječene bisfosfonatima

(221). Za sada nema literaturnih podataka na temelju kojih bi se preporučila primjena bisfosfonata u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.

2. HIPOTEZE

Smanjena gustoća kosti dokazana je u više studija u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva, a ispitivan je učinak nekih čimbenika te povezanost pojedinih kliničkih i laboratorijskih parametara s gustoćom kosti. Međutim, rezultati dosadašnjih studija su kontradiktorni a dobiveni podaci nedostatni za potpuno razumijevanje etiopatogeneze poremećaja koštanog metabolizma u ovih bolesnika.
Stoga su postavljene slijedeće hipoteze:

U djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) postoji poremećaj koštanog metabolizma.

Dinamika koštanog metabolizma različita je tijekom praćenja i liječenja bolesti.

Čimbenici koji utječu na metabolizam kostiju u djece s kroničnom upalnom bolesti crijeva jesu slijedeći:

Na mineralizaciju kosti <u>pozitivno</u> utječu:

- **dobar prehrambeni status bolesnika;**
- **liječenje enteralnom prehranom;**
- **supstitucija kalcijem i D vitaminom.**

Na mineralizaciju kosti <u>negativno</u> utječu:

- **aktivnost bolesti;**
- **uzimanje terapije steroidima (ovisno o dozi i duljini primjene);**
- **duljina trajanja bolesti;**
- **pothranjenost.**

Primjerena mineralizacija kostiju povezana je s odgovarajućim tjelesnim rastom i spolnim razvojem.

3. CILJEVI

3.1. CILJ RADA

Primarni je cilj rada ispitivanje koštanog metabolizma i njegovog poremećaja u novootkrivenih i ranije oboljelih bolesnika dječje i adolescentne dobi s kroničnom upalnom bolešću crijeva na način da se:

- utvrdi učestalost poremećaja koštanog metabolizma dostupnim metodama;
- utvrde okolišni čimbenici i čimbenici vezani uz samu bolest, koji pozitivno ili negativno djeluju na dinamiku koštane pregradnje.

Budući da, prema hipotezi, različiti čimbenici utječu na dinamiku koštanog metabolizma, ciljevi rada usmjereni su na ispitivanje povezanosti svakog pojedinačnog čimbenika s koštanim metabolizmom tijekom praćenja i liječenja bolesti.

Stoga je predmet ispitivanja bio utjecaj slijedećih čimbenika:

a) povezanost aktivnosti bolesti s poremećajem koštanog metabolizma

b) povezanost duljine trajanja bolesti i poremećaja koštanog metabolizma

c) razlike u koštanom metabolizmu između bolesnika s Crohnovom bolešću i bolesnika s ulceroznim kolitisom

d) povezanost rasta, spolnog razvoja i spola s poremećajem koštanog metabolizma

e) povezanost stanja uhranjenosti i poremećaja koštanog metabolizma

f) učinak liječenja na koštani metabolizam uz uočavanje razlika između grupa liječenih bolesnika

3.2. SVRHA I DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

Rezultati ovog istraživanja omogućiti će procjenu osobitosti, učestalosti i stupnja poremećaja koštanog metabolizma u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva u ranije oboljele djece i novootkrivenih bolesnika.

Također, ispitivanjem će se proučiti utjecaj pojednih čimbenika na koštani metabolizam i koštanu masu kao što su: aktivnost bolesti, duljina trajanja bolesti, rast i razvoj, spol, stanje uhranjenosti i način liječenja. Na taj će način ovo ispitivanje doprinijeti boljem razumijevanju etiopatogeneze poremećaja koštanog metabolizma te učinka liječenja na koštani metabolizam i koštanu masu.

Izravni znanstveni doprinos ovog ispitivanja je bolje razumijevanje i razjašnjavanje promjena i poremećaja koštanog metabolizma u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva tijekom praćenja i liječenja bolesti.

Konačno, nakon prepoznavanja čimbenika rizika i razine njihovog utjecaja na koštani metabolizam, doprinos ovog ispitivanja je bolja prevencija i pristup liječenju poremećaja koštanog metabolizma u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. ISPITANICI

Ispitivanje je provedeno u dva centra: Zavodu za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Kliničkog bolničkog Centra Zagreb i Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinike za dječje bolesti Zagreb.

Ispitivanje se temelji na longitudinalnom praćenju bolesnika s prospektivnim prikupljanjem istih, protokolom utvrđenih podataka. Podaci su prikupljeni u tri navrata s razmacima od šest mjeseci.

Ispitanici su djeca s novootkrivenom ili ranije postavljenom dijagnozom kronične upalne bolesti crijeva koja su praćena u razdoblju od lipnja 2006. do lipnja 2009. godine u dva navedena centra, prema jasno definiranim kriterijima:

Kriteriji uključivanja:

- dijagnoza Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa i nerazvrstanog kolitisa;
- trajanje bolesti od 0 do najdulje 36 mjeseci;
- minimalna dob bolesnika od 4 godine i maksimalna do 18 godina;
- informirani pristanak roditelja za sudjelovanje u ispitivanju.

Kriteriji isključivanja:

- opsežnije resekcije crijeva;
- pridružene dijagnoze drugih sistemskih i autoimunosnih bolesti, imunodeficijencija i malapsorpcijskih sindroma;
- pridružene bolesti koje zahtjevaju terapiju steroidima;
- neodazivanje na više od jedne kontrole.

Dijagnoza kronične upalne bolesti crijeva postavljena je na temelju rezultata standardne evaluacije dobre kliničke prakse: anamnezi, kliničkom statusu, laboratorijskim parametrima, radiološkim, endoskopskim i histološkim nalazima a prema Porto kriterijima, ESPGHAN-a (8). Prema navedenim kriterijima u svakog je djeteta provedena opsežna dijagnostička obrada koja uključuje kolonoskopiju s ileoskopijom, endoskopiju gornjeg

probavnog trakta i rtg pasažu tankog crijeva. Također je na osnovu više biopsija sluznice, endoskopski dostupnog probavnog trakta, dijagnoza potvrđena patohistološkom analizom.

Prema rezultatima obrade novootkrivenim je bolesnicima postavljena dijagnoza Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa ili nerazvrstanog kolitisa. U ranije oboljelih ispitanika, dijagnoza je potvrđena ili promijenjena. Dijagnoza je promijenjena u slučajevima ranije dijagnosticiranog nerazvrstanog kolitisa za koji se kasnijim praćenjem utvrdilo da je riječ o Crohnovoj bolesti.

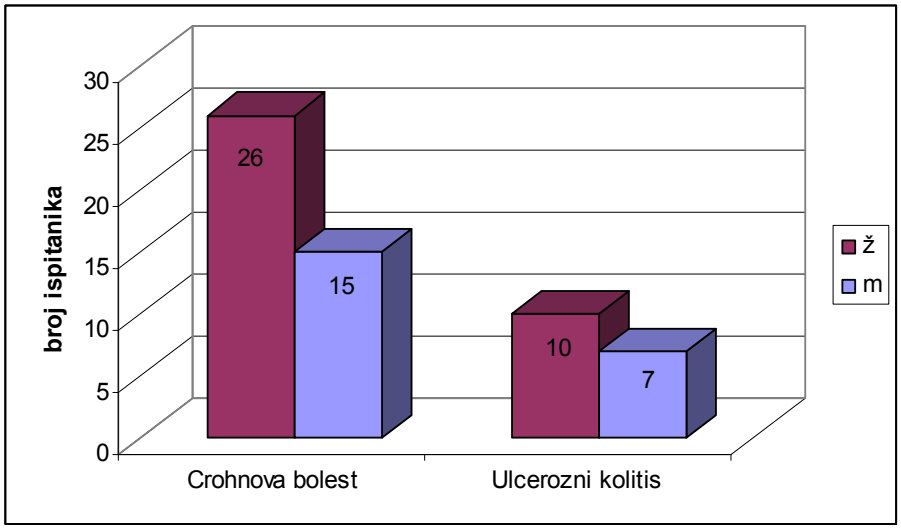
4.1.1. Opći podaci – broj bolesnika, spol i dob

Ukupno je na početku uključeno 63 djece (37 djevojčica i 26 dječaka). Ispitivanje je završilo 58 djece (36 djevojčica i 22 dječaka). Petoro djece (1 djevojčica i 4 dječaka) koja, od ukupno tri, nisu provela dvije kontrolne obrade, isključena su iz praćenja. U četiri slučaja razlog je bio neodazivanje na kontrole a u jednom je slučaju dijete izgubljeno iz praćenja zbog preseljenja.

Od ukupno 58 djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva, bilo je 38 bolesnika s Crohnovom bolešću, 17 bolesnika s ulceroznim kolitisom i 3 bolesnika s nerazvrstanim kolitisom. Obzirom da je u početku dijagnosticiran nerazvrstani kolitis kasnijim praćenjem potvrđen kao Crohnova bolest u 2 od 3 bolesnika, svi su priključeni grupi s Crohnovom bolešću (ukupno 41 bolesnik). Raspodjela ispitanika prema spolu i dijagnozi prikazana je na slici 4.1.1.

Na početku studije, najniža dob ispitanika je bila 5,5 godina (67 mjeseci) a najviša 17,5 godina (210 mjeseci). Deskriptivna statistika za podatak dobi ispitanika prikazana je na tablici 4.1.1.

Slika 4.1.1. Prikaz ispitanika prema spolu i dijagnozi uz oznaku broja ispitanika.



Tablica 4.1.1. Podaci bolesnika na početku ispitivanja za dob, prikazani aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom, medijanom i kvartilama, uz oznaku broja bolesnika.

Varijabla (mjerna jedinica, raspon), N	Srednja vrijednost (±SD)	Medijan (25.-75. percentila)
Dob (godine), N= 58	13,5 ± 2,6	14,2 ± (11,5 – 15,5)

4.2. METODE

4.2.1. Klinički podaci - Anamneza

U novootkrivenih bolesnika utvrdili su se standardni podaci iz obiteljske i osobne anamneze. U ranije oboljelih ispitanika uz standardne podatke, izdvojili smo i slijedeće: duljina trajanja bolesti (u mjesecima), klasifikacija dijagnoze uz lokalizaciju i raširenost bolesti i dosadašnje liječenje.

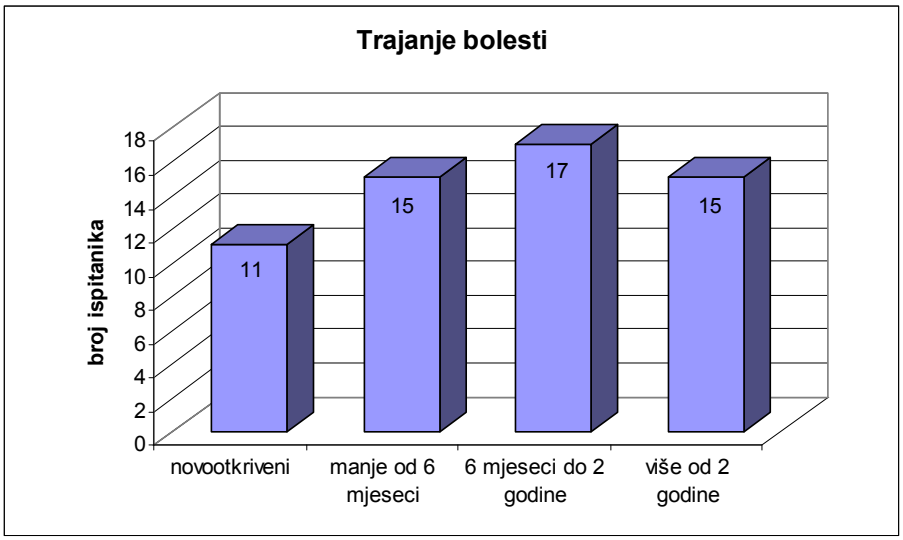
4.2.1.1.Trajanje bolesti

Od ukupno 41 bolesnika u 11 je bolesnika ispitivanje započelo kod otkrivanja bolesti a u 15 bolesnika unutar prvih 6 mjeseci od postavljanja dijagnoze. U 17 je ispitanika bolest trajala od 6 mjeseci do 2 godine dok je u 15 bolesnika trajala dulje od 2 godine (maksimalno do 36 mjeseci). Raspodjela ispitanika prema trajanju, prikazana je na slici 4.2.1. Srednja vrijednost trajanja bolesti prikazana je na tablici 4.2.1.

Tablica 4.2.1. Podaci bolesnika na početku ispitivanja za trajanje bolesti, prikazani aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom, medijanom i kvartilama, uz oznaku broja bolesnika.

Varijabla (mjerna jedinica, raspon), N	Srednja vrijednost (±SD)	Medijan (25. - 75. percentila)
Trajanje bolesti (mjeseci), N=58	15,0 ± 14,4	12,0 (1,75 – 30,75)

Slika 4.2.1. Raspodjela ispitanika prema trajanju bolesti, N=58.



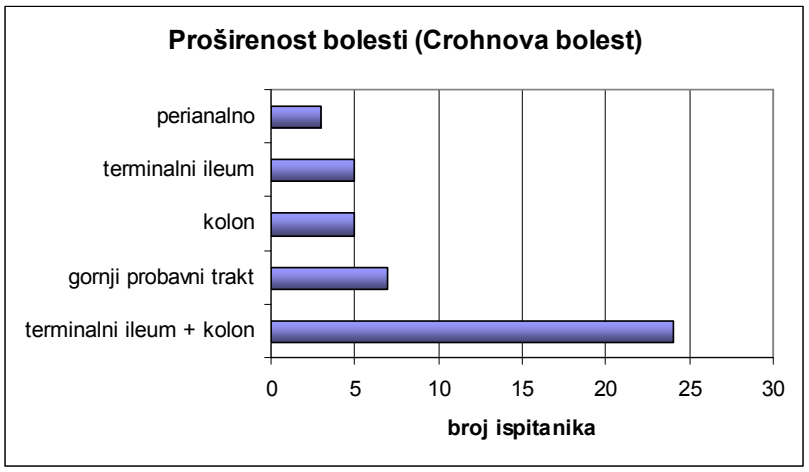
4.2.1.2. Proširenost bolesti

Od ukupno 41 ispitanika s Crohnovom bolešću najčešće su bili zahvaćeni terminalni ileum i kolon zajedno (24 bolesnika), zatim gornji probavni trakt (7 bolesnika) dok je u nešto manjeg broja bio zahvaćen isključivo kolon (5 bolesnika), ili samo terminalni ileum (5 bolesnika). U svega je 3 bolesnika bilo zahvaćeno i perianalno područje.

Obzirom na varijabilnost skupina ispitanika prema proširenosti bolesti i mali broj ispitanika po skupini, ovi podaci nisu korišteni u statističkim analizama.

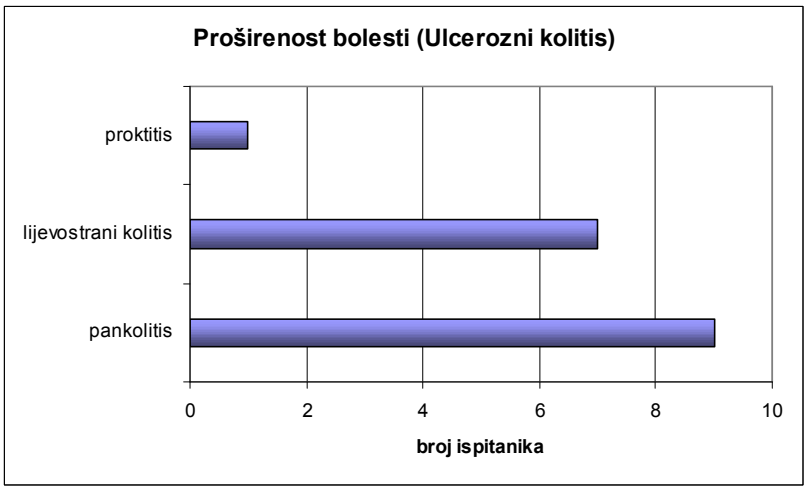
Raspodjela ispitanika prema proširenosti bolesti prikazana je na slici 4.2.2. za Crohnovu bolest i na slici 4.2.3. za ulcerozni kolitis.

Slika 4.2.2. Prikaz proširenosti bolesti za Crohnovu bolest, N=41.



U 17 ispitanika s ulceroznim kolitisom bolest je zahvaćala cijeli kolon u 9 bolesnika, lijevi kolon u 7 bolesnika dok je u jednog bolesnika bio zahvaćen samo rektum.

Slika 4.2.3. Prikaz proširenosti bolesti za ulcerozni kolitis, N=17.



4.2.1.3. Liječenje

Podaci o liječenju kronične upalne bolesti crijeva značajni za ovo ispitivanje odnosili su se na liječenje steroidima, enteralnom prehranom te na primjenu kalcija i D vitamina.

Niti jedan ispitanik u ovoj studiji nije podvrgnut resekciji crijeva prije završetka ispitivanja. Stoga je taj čimbenik isključenja ispitanika izuzet.

Liječenje steroidima i kumulativni učinak steroida

U svakog je ispitanika prethodno liječenog ili u tijeku liječenja steroidima, izračunat zbroj i umnožak bodova koji odražava njihov kumulativni učinak. Sustav bodovanja, ranije opisan u literaturi (157) uključuje bodovanje tri čimbenika: prosječnu dnevnu dozu steroida (u mg), trajanje terapije (u mjesecima) i način primjene (kontinuirano ili intermitentno) na slijedeći način:

1. Doza steroida: nisu korišteni (0 bodova), 10 mg/dan (1 bod), 20 mg/dan (2 boda), 30 mg/dan (3 boda), 40 mg/dan (4 boda), više od 40 mg/dan (5 bodova)
2. Trajanje terapije: nisu primjenjivani (0 bodova), do 6 mjeseci (1 bod), do 1godinu (2 boda), do 2 godine (3 boda), do 3 godine (4 boda), dulje od 3 godine (5 bodova)
3. Način primjene: nisu primjenjeni (0 bodova), intermitentna primjena (1 bod), kontinuirana primjena (2 boda).

Ukupna se vrijednost izračunava množenjem pojedinih vrijednosti sva tri čimbenika, a maksimalan broj bodova je 50.

Na početku praćenja od ukupnih 58 bolesnika, 39 je liječeno steroidima. Bolesnicima koji nisu liječeni steroidima, dodijeljen je broj bodova 0.

Kumulativni učinak steroida za cijelu skupinu, izražen bodovima, bio je nizak na početku praćenja. Maksimalna vrijednost iznosila je 5 bodova. Deskriptivna statistika za kumulativni učinak steroida prikazana je na tablici 4.2.2.

Tablica 4.2.2. Podaci bolesnika na početku ispitivanja za kumulativni učinak steroida, prikazani aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom, medijanom, kvartilama te minimalnim i maksimalnim vrijednostima, uz oznaku broja bolesnika.

Varijabla (mjerna jedinica i raspon), N	Srednja vrijednost (±SD)	Medijan (25.-75. percentila)
Kumulativni učinak steroida, Bodovi (0-50), N=58	3,1 ± 2,3	5 (0-5)

Enteralna prehrana

Podatak o enteralnoj prehrani odnosi se na bolesnike s Crohnovom bolešću. Izdvojili smo one bolesnike koji su uvedeni u remisiju isključivo enteralnom prehranom na početku bolesti. Od ukupno 41 bolesnika, 11 je uvedeno u remisiju isključivo enteralnom prehranom.

Kalcij i vitamin D 3

Sva su djeca, u kojih je planirana ili ranije započeta terapija steroidima, dobivala kalcij per os u vidu preparata kalcij karbonata, citrata ili glukobionata, u dozi od 500-1000 mg dnevno tijekom cijelog praćenja. Također su dobivala vitamin D3 u dozi od minimalno 400 i.j. dnevno.

Iste doze kalcija i vitamina D3 dobivala su djeca s nalazom Z-vrijednosti denzitometrije lumbalne kralježnice manjom od -1.

Međutim, obzirom na neujednačenost vrsta primijenjenih preparata kao i neujednačenost doza kalcija i vitamina D uz povremenu nesuradnju dijela bolesnika za uzimanje terapije, ovaj čimbenik nismo uključili u obradu podataka.

4.2.2. Antropometrijska obilježja i stupanj spolnog razvoja.

U svakog je ispitanika na početku i tijekom praćenja izmjerena tjelesna visina (u metrima, m) i tjelesna masa (u kilogramima, kg). Tjelesna masa je utvrđena na istom digitalnom mjeraču a visina na istom visinomjeru u pojedinom Centru.
Potom je izračunat indeks tjelesne mase, BMI (engl. *body mass index)*:
tjelesna masa u kilogramima podijeljena s kvadratom tjelesne visine u metrima (TM/TV^2).

Z-vrijednosti tjelesne mase, tjelesne visine i indeksa tjelesne mase određene su prema tablicama Svjetske zdravstvene organizacije (224,225,226).
Z-vrijednost indeksa tjelesne mase manja od -2 ukazuje na pothranjenost, manja od -3 na izrazitu pothranjenost, iznad +1 na prekomjernu tjelesnu težinu a iznad +2 na pretilost.

Stupanj spolnog razvoja utvrđen je prema općeprihvaćenoj klasifikaciji sekundarnih spolnih osobina po Tanneru (I-V), (227).

Deskriptivna statistika za indeks tjelesne mase, Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase, tjelesne težine i tjelesne visine i stupnja spolnog razvoja po Tanneru, prikazana je na tablici 4.2.3. Srednje vrijednosti indeksa tjelesne mase kao i Z-vrijednosti BMI, tjelesne mase i tjelesne visine ispitanika na početku praćenja bile su u granicama normale.

Tablica 4.2.3. Podaci bolesnika na početku ispitivanja za indeks tjelesne mase (BMI), Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI), tjelesne težine (TM), tjelesne visine (TV) i stupanj spolnog razvoja po Tanneru, prikazani aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom, medijanom, kvartilama i minimalnim i maksimalnim vrijednostima, uz oznaku broja bolesnika.

Varijabla (mjerna jedinica i raspon), N= 58	Srednja vrijednost (±SD)	Medijan (25.-75. percentila)	Minimalna – maksimalna vrijednost
BMI (kg/m^2)	18,7 ± 3,6	18 (16 – 21)	13 – 30
BMI (Z-vrijednost)	-0,35 ± 1,13	-0,5 (-1.2 – 0,5)	-2,5 – 2,2
TV (Z-vrijednost)	0,19 ± 0,96	0,1 (-0.4 – 0,9)	-2,0 – 2,2
TM (Z-vrijednost)	-0,18 ± 1,09	-0,2 (-1.0 – 0,5)	-3,0 – 2,5
Tanner (stupanj) (I-V)	3,0 ± 1,2	3,0 (2 – 4)	1 – 5

4.2.3. Aktivnost bolesti

Aktivnost Crohnove bolesti utvrđena je prema međunarodno prihvaćenom sustavu bodovanja za djecu, PCDAI (engl. *Pediatric Crohn Disease Acitivity Index*), (228). Indeks uključuje više kliničkih i laboratorijski varijabli. Klinički podaci uključuju opće stanje, prisustvo i jakost bolova u abdomenu, broj proljevastih stolica dnevno sa ili bez primjesa krvi ili sluzi, palpatorni nalaz abdomena sa ili bez rezistencija, prisustvo perirektalne bolesti i izvancrijevnih pojava. Laboratorijski pokazatelji uključuju vrijednosti sedimentacije eritrocita, hematokrita i albumina u serumu. Svakoj se varijabli dodjeljuju bodovi prema unaprijed utvrđenim kriterijima od (0, 5 ili 10 bodova). Zbroj bodova manji od 15 ukazuje na neaktivnu bolest. Bodovi od 15-30 ukazuju na blago aktivnu bolest, dok bodovi od 30-40 na umjereno tešku bolest. Zbroj iznad 40 bodova upućuje na vrlo tešku bolest. Maksimum bodova je 100.

U vrijeme kada je ispitivanje započelo nije još bio objavljen sustav bodovanja za aktivnost ulceroznog kolitisa (229). Stoga smo za svakog pojedinog ispitanika bolest označili kao aktivnu ili neaktivnu. Bolest je označena kao aktivna i kod minimalnih kliničkih simptoma ili pozitivnih laboratorijskih znakova upale a nakon isključenja drugih uzroka simptoma.

Deskriptivna statistika za indeks aktivnosti Crohnove bolesti, PCDAI, prikazana je na tablici 4.2.4.

Od ukupno 17 bolesnika s ulceroznim kolitisom na početku praćenja, osam je bolesnika (47%) imalo aktivnu bolest.

Tablica 4.2.4. Podaci bolesnika s Crohnovom bolešću na početku ispitivanja za indeks aktivnosti bolesti, prikazani aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom, medijanom, kvartilama i rasponom, uz oznaku broja bolesnika.

Varijabla (mjerna jedinica i raspon), N	Srednja vrijednost (±SD)	Medijan (25.-75. percentila)	Raspon
PCDAI (0-100), N=41	21,2 ± 14,4	20 (10 – 30)	0 – 60

4.2.4. Laboratorijske pretrage

U svakog je ispitanika uzorak krvi za pretrage uzet u jutarnjim satima i na tašte.

Rutinske laboratorijske pretrage koje su standard za praćenje aktivnosti bolesti učinjene su u dva laboratorija, Centralnom laboratoriju KBC-a Zagreb i laboratoriju Klinike za dječje bolesti Zagreb. To se odnosi na slijedeće pretrage: sedimentaciju eritrocita, C-reaktivni protein, kompletnu krvnu sliku, proteinogram, kalcij (Ca) i anorganske fosfate (P) u serumu te kalcij i kalcij/kreatinin u 24-h mokraći. Pretrage su određivane istim standardnim i preporučenim laboratorijskim metodama u oba laboratorija a vrijednosti su izražene u istim mjernim jedinicama (230).

4.2.4.1. Biokemijski pokazatelji koštanog metabolizma

Laboratorijske pretrage specifične za koštani metabolizam učinjene su za sve ispitanike u Centralnom laboratoriju Kliničkog bolničkog centra, Zagreb. Pretrage su uključivale: ukupnu alkalnu fosfatazu, koštani izoenzim alkalne fosfataze, postotak koštanog izoenzima alkalne fosfataze, osteokalcin, prokolagen, telopeptid u serumu i 24-h urinu i 25-hidroksi kolekalciferol (230,231).

Telopeptid u 24-h urinu učinjen je samo u prvoj godini praćenja jer je metoda potom ukinuta.

Sve su navedene biokemijske pretrage izmjerene primjenom komercijalnih kompleta reagensa preporučenim biokemijskim metodama (metode s ligandima, enzimimunokemijske metode) po preporuci proizvođača uz korištenje komercijalnih kontrola proizvođača.

4.2.4.2. Paratiroidni hormon

Za sve je ispitanike vrijednost paratiroidnog hormona određivana u laboratoriju Zavoda za nuklearnu medicinu, KBC Zagreb. Određivan je intaktni paratiroidni hormon, standardnom, komercijalno preporučenom metodom (radioimunoesej), (232).

4.2.5. Rtg zapešća

U svakog je je ispitanika na početku i na kraju praćenja učinjen rtg zapešća lijeve ruke u svrhu određivanja koštane dobi i usporedbe s kronološkom dobi. Rtg zapešća je učinjen u dva centra, Klinici za radiologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Klinici za radiologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb. U oba je centra koštana dob određivana po općeprihvaćenoj Tanner-Whitehouse metodi (233), od strane radiologa s užim usmjerenjem za koštani sustav.

4.2.6. Mjerenje gustoće kosti

4.2.6.1. Dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka (DXA) lumbalne kralježnice

Denzitometrija dvoenergetskom apsorpciometrijom x-zraka (DXA) lumbalne kralježnice rađena je u Zavodu za nuklearnu medicinu, KBC-a Zagreb, na početku i na kraju praćenja.

U svih je ispitanika pretraga u oba navrata rađena na istom uređaju: Hologic (QDR 4500 SLITE#48340). Uređaj sadrži rotirajuću anodu s rtg zrakama i detektor visoke rezolucije od 0,5 mm te je spojen na računalo s pedijatrijskim programom obrade rezultata. Prosječna ukupna doza zračenja iznosi jednu desetinu zračenja potrebnog za rutinsku rtg snimku pluća (1,2 mrem-a).

Tijekom mjerenja koje je u potpunosti bezbolno i traje maksimalno 15 minuta, dijete miruje u ležećem položaju na leđima. Nije bila potrebna sedacija niti jednog ispitanika.

Rezultati mjerenja dobiveni su neposredno po izvođenju pretrage za mjereno područje lumbalne kralježnice (od L1 - L4). Mineralna gustoća kosti, izražena u g/cm^2 određena je za svaki pojedini kralježak kao i za sva četiri lumbalna kralješka zajedno.

Prema programu obrade rezultata za dječju dob i spol, kompjutorskim izračunom dobivena je Z-vrijednost gustoće kosti cijelog mjerenog područja (ukupno L1-L4).

Z-vrijednost jednaka ili manja od -2 , prema preporukama Međunarodnog društva za kliničku denzitometriju (105), ukazuje na smanjenu gustoću kosti za dob.

Slika 4.2.4. DXA lumbalne kralježnice. Položaj pacijenta pri izvođenju pretrage.



4.2.6.2. Ultrazvuk petne kosti

Ultrazvuk petne kosti učinjen je u Institutu za medicinska istraživanja Zagreb u svih ispitanika, u sva tri mjerenja, pod nadzorom i vodstvom jedne, iste osobe, u kontroliranim vanjskim uvjetima. Mjerenja su učinjena na istom, prenosivom uređaju „Sahara“, tvrtke Hologic (Hologic Inc. Waitham, MA, USA).

Pretraga je uspješno izvedena u svih ispitanika. Dijete je tijekom pretrage, koja je u cijelosti bezbolna, u sjedećem položaju. Stopalo i potkoljenica mjerene noge su učvršćeni u kalupu uređaja tako da se izbjegnu moguće pogreške nastale pomicanjem. Zbog bolje prenosivosti ultrazvučnog vala mjereno područje je premazano gelom. Mjerenje je u svakog djeteta izvršeno na petnoj kosti lijeve i desne noge, s najduljim trajanjem do nekoliko minuta za svaki ekstremitet.

Mjerenjem su određeni: slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost, BUA (engl. *broadband ultrasound attenuation*) izraženo u dB/Mhz, brzina ultrazvučnog vala, SOS (engl. *speed of sound*), izražena u m/s, gustoća kosti i BMD (engl. *bone mineral*

density) izražena u g/cm^2. Programskom potporom aparata izračunat je indeks kvantitativnog ultrazvuka, QUI (engl. *quantitative ultrasound index*) izražen u postocima. Program obrade rezultata ultrazvuka petnih kosti za dječju dob, tvrtka Hologic ne posjeduje.

Prema normativima objavljenim za bijelu rasu za BUA i SOS desne petne kosti u djece, (133), izračunate su njihove Z-vrijednosti prema formuli:

$$\text{Z-vrijednost} = \frac{\text{(izmjerena vrijednost - srednja vrijednost vršnjaka istog spola)}}{\text{standardna devijacija.}}$$

Ne postoje normativi za QUI i BMD petnih kosti za bijelu rasu u djece. Objavljeni su podaci za QUI, BUA i SOS lijeve petne kosti za zdravu hrvatsku djecu i adolescente. Međutim, u ispitivanoj skupini obuhvaćena su djeca prije puberteta i nakon završetka puberteta a izuzeta su djeca u pubertetu. Stoga su nam ti podaci služili za orijentaciju ali ih nismo koristili u obradi podataka.

Slika 4.2.5. Ultrazvučna denzitometrija petne kosti. Položaj noge pri izvođenju pretrage.



4.2.7. Ustroj ispitivanja

Novootkriveni bolesnici

1. Podaci, pretrage i terapija na početku praćenja

A. Dijagnoza, lokalizacija i proširenost bolesti

B. Podaci i klinički status: dob, spol, tjelesna masa, visina, Z-vrijednosti za tjelesnu masu i visinu, indeks tjelesne mase i Z-vrijednost indeksa tjelesne mase, stupanj spolne zrelosti po Tanneru, indeks aktivnosti bolesti

C. Laboratorijske pretrage: *U serumu* - kalcij, anorganski fosfati, paratiroidni hormon, 25-hidroksikolekalciferol, ukupna i koštana alkalna fosfataza, osteokalcin, prokolagen I propeptid, telopeptid kolagena tip I

U mokraći - telopeptid kolagena tip I; *24-h mokraća* - kalcij, kalcij/kreatinin

D. Radiološke pretrage: rtg zapešća lijeve ruke za određivanje koštane dobi,

E. Početna denzitometrija: DXA lumbalne kralježnice, UZV petnih kostiju

F. Uvođenje terapije:

- Standardna terapija enteralnom prehranom, protuupalnim i imunosupresivnim lijekovima
- Kalcij (minimalno 500 mg dnevno) i D vitamin (minimalno 400 i.j. dnevno):
  a) u svih pacijenata u kojih je Z-vrijednost mineralne gustoće kosti lumbalne kralježnice pomoću DXA manja od –1
  b) u svih pacijenata kojima se u terapiju uvode steroidi

2. Pretrage nakon 6 mjeseci

A. Kontrolne pretrage pod 1 A,B,C

B. Kontrolni UZV petne kosti

3. Pretrage nakon 1 godinu.

A. Kontrolne pretrage pod 1 A,B,C,D

B. Kontrolna denzitometrija: DXA lumbalne kralježnice i UZV petnih kostiju

Ranije oboljeli pacijenti

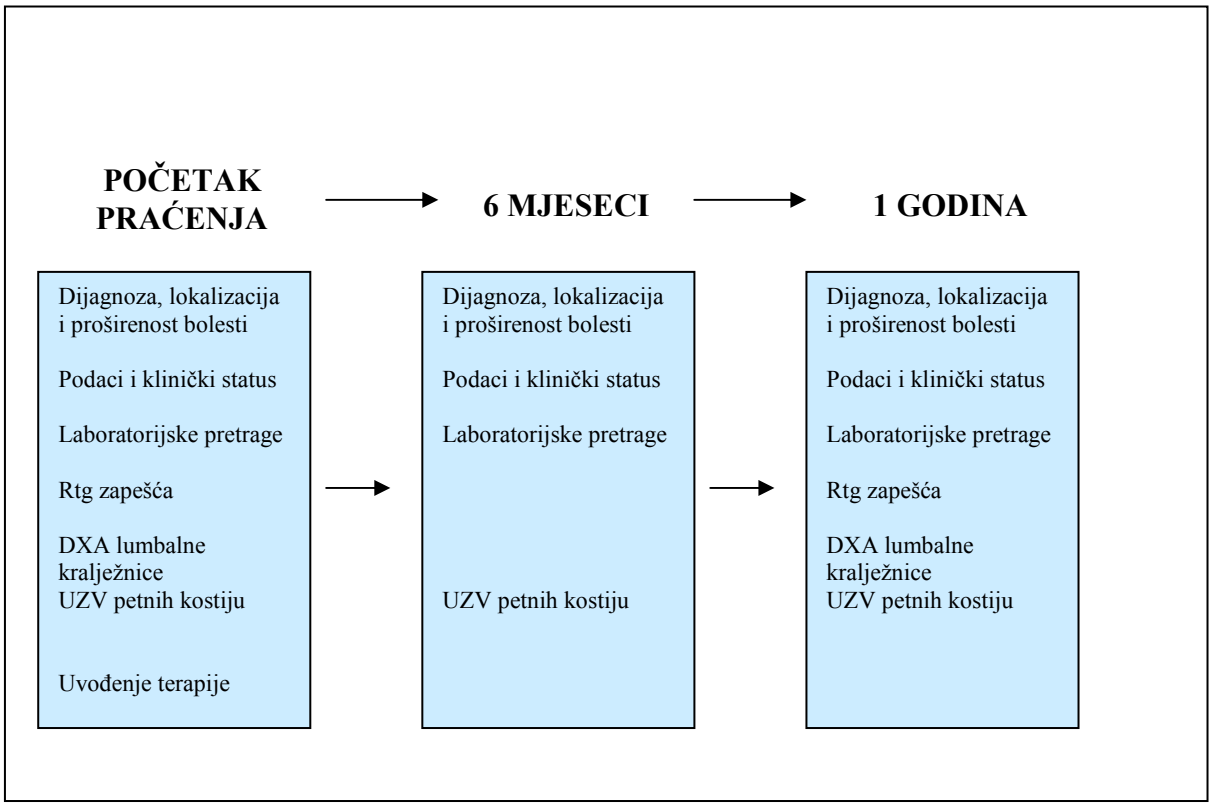
U ranije oboljelih pacijenata važni su podaci:

A. Dijagnoza uz lokalizaciju i proširenost bolesti
B. Duljina trajanja bolesti (kategorizirana): od 1 do 6 mjeseci, od 6 do 12 mjeseci i od 12-36 mjeseci
C. Resekcije crijeva
D. Liječenje steroidima (prema ranije navedenom sustavu bodovanja)
E. Termin prethodno učinjene denzitometrije pomoću DXA ukoliko je učinjena

Obrada ranije oboljelih bolesnika obuhvaća sve navedene podatke i pretrage kao i kod novootkrivenih bolesnika, uključujući i prvu denzitometriju, ukoliko nije učinjena. Kod pacijenata s ranije učinjenom denzitometrijom pomoću DXA, nova denzitometrija se radi ako je prošlo više od jedne godine od prethodne.

Kriteriji za uvođenje profilakse ili terapije vitaminom D i kalcijem bili su isti kao i kod novootkrivenih pacijenata.

Slika 4.3. Prikaz ustroja ispitivanja dijagramom.



4.2.8. Statistička analiza

Svi prikupljeni numerički podaci prikazani su, ovisno o raspodjeli, slijedećim parametrima deskriptivne statistike: aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom pri normalnoj raspodjeli, medijanom i prvom i trećom kvartilom pri raspodjeli koja nije bila normalna.

Normalnost raspodjele bila je provjerena pomoću Kolmogorov-Smirnovljeva testa. Kvalitativni podaci prikazani su njihovim frekvencijama pojave, odnosno pomoću udjela.

Za usporedbu dviju neovisnih skupina korišten je Studentov t- test s Leveneovim testom za homogenost varijanci.

Pri testiranju značajnosti razlika između dvije ovisne skupine korišten je Studentov-t test za ponavljana mjerenja a za više ovisnih skupina korištena je analiza varijance (ANOVA) za ponavljana mjerenja.

Za procjenu povezanosti između varijabli korištene su metode linearne korelacije. Kod varijabli koje slijede normalnu raspodjelu, odnosno kontinuiranih varijabli, korištena je Pearsonova korelacija a vrijednost povezanosti je izražena koeficijentom korelacije „r“. Kod podataka mjerenih ordinalnom skalom, korištena je Spearmanova rang-korelacija a vrijednost povezanost je izražena koeficijentom korelacije „rho“.

Pri svim testiranjima razina α bila je postavljena na 0,05.

Za obradu je korišten statistički program MedCalc v.10.4.8.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija).

4.2.9. Etička podobnost

Ispitivanje su odobrili: Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Etičko povjerenstvo Klinike za dječje bolesti Zagreb i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Informirani pristanak za sudjelovanje u ovom istraživanju potpisan je od strane roditelja za svakog ispitanika.

5. REZULTATI

5.1. Deskriptivna statistika

5.l.1. Deskriptivna statistika parametara u prvoj vremenskoj točki - na početku praćenja

Rezultati deskriptivne statistike za parametre mjerene u ovom istraživanju na početku praćenja prikazani su na tablici 5.1.1. Prema referentnim vrijednostima, srednje vrijednosti ukupnog kalcija u serumu i paratiroidnog hormona su u granicama normale. Također je kalciurija, (kalcij u 24-h mokraći i kalcij/kreatinin u 24-h mokraći) u referentnim granicama. Nešto je veća srednja vrijednost anorganskih fosfata. Srednja vrijednost D vitamina (25-OH) je niža od donje granice normale. Prema srednjim vrijednostima osteokalcina i prokolagena za odrasle muškarce i žene u premenopauzi, u naših su ispitanika njihove vrijednosti povišene. Također su povišene vrijednosti telopeptida u serumu i urinu. Alkalna je fosfataza je u granicama normale za dječju kao i odraslu dob. Povišen je postotak i vrijednost koštanog izoenzima u odnosu na odraslu dob dok su za dječju dob vrijednosti unutar granica normale.

Prema srednjim vrijednostima parametara ultrazvuka petnih kostiju, SOS, BUA i QUI za lijevu petu zdrave djece i adolescenata u Hrvatskoj, kao i srednjim vrijednostima za odraslu dob, izmjerene su vrijednosti u naših ispitanika niže. Međutim, rezultati mjerenja za zdravu djecu u Hrvatskoj objavljeni u literaturi (138) nisu dostatni te se nisu mogli koristiti za izračunavanje Z-vrijednosti. Stoga smo koristili referentne vrijednosti za BUA i SOS desne pete njemačke populacije zdrave djece i adolescenata (133). Dobivene Z-vrijednosti za SOS i BUA desne pete su nešto manje, što je izraženije za SOS, ali su veće od -2,0.

Isto tako, srednja je Z-vrijednost za DXA lumbalne kralježnice manja od 0,0 no veća je od -2,0.

5.1.2. Deskriptivna statistika u drugoj vremenskoj točki - nakon 6 mjeseci

Rezultati deskriptivne statistike za parametre u drugoj vremenskoj točki prikazani su na tablici 5.1.2. Istovjetno s rezultatima u prvoj točki, normalne su vrijednosti ukupnog kalcija u serumu i paratiroidnog hormona, kalcija u 24-h mokraći i omjera kalcija i kreatinina u 24-h mokraći, a blago je povišena vrijednost anorganskih fosfata. Isto tako je niža vrijednost 25-OH vitamina D. Vrijednosti osteokalcina, prokolagena, telopeptida u serumu i urinu, koštane alkalne fosfataze i postotka koštane alkalne fosfataze su povišene, dok je vrijednost ukupne alkalne fosfataze u granicama normale. U odnosu na prvu vremensku točku, ne razlikuju se niti rezultati parametara ultrazvuka, SOS, BUA, QUI koji su niži od vrijednosti za zdravu djecu i adolescente. Z-vrijednosti BUA i SOS su, kao i u prvoj vremenskoj točki, manje od 0,0 ali veće od -2,0.

5.1.3. Deskriptivna statistika u trećoj vremenskoj točki - nakon godinu dana

Rezultati deskriptivne statistike za parametre u trećoj vremenskoj točki prikazani su na tablici 5.1.3. Rezultati su većinom u skladu s rezultatima u prvoj i drugoj vremenskoj točki. Normalne su vrijednosti ukupnog kalcija u serumu i paratiroidnog hormona, omjera kalcija i kreatinina u 24-h mokraći, uz blago povišenu vrijednost anorganskih fosfata. Vrijednost vitamina D je i u trećoj vremenskoj točki ispod donje granice normale ali je veća u odnosu na vrijednosti u prvoj i drugoj vremenskoj točki. Srednje vrijednosti osteokalcina, prokolagena, telopeptida u serumu i urinu, koštane alkalne fosfataze i postotka koštane alkalne fosfataze su također povišene. Za razliku od prve i druge vremenske točke vrijednost ukupne alkalne fosfataze je veća od gornje granice normale za odraslu dob a srednja vrijednost ukupnog kalcija u 24-h mokraći je snižena.

Kao i u prvoj i drugoj vremenskoj točki niže su vrijednosti ultrazvučnih parametara SOS, BUA i QUI. Z-vrijednosti BUA i SOS te Z-vrijednost DXA su ispod 0,0 ali veće od -2,0.

Tablica 5.1.1. Deskriptivna statistika za parametre u prvoj vremenskoj točki – početna kohorta, N=58.

Varijabla (referentne vrijednosti i mjerna jedinica)	Srednja vrijednost (± standardna devijacija)	Medijan (25. – 75. percentila)
Ukupni kalcij (2,14-2,53 mmol/L)	2,36 ± 0,15	2,36 (2,25 – 2,48)
Anorganski fosfati (0,79-1,42 mmol/L)	1,48 ± 0,20	1,47 (1,35 – 1,59)
25-OH D (>75 nmol/L)	45,9 ± 25,3	38,0 (26,0 – 62,3)
PTH (1,0-6,0 pmol/L)	2,18 ± 1,51	1,9 (1,1 – 3,1)
Koštana alkalna fosfataza - postotak (25-30%)	59,2 ± 22,5	63,3 (47,7 – 76,0)
Ukupna alkalna fosfataza (60-142 U/L)	126,7 ± 54,2	112,5 (81,7 – 163,5)
Koštana alkalna fosfataza (15-41 U/L)	77,5 ± 50,0	63,5 (38,0 – 117,2)
Osteokalcin (<40 μg/L)	47,1 ± 33,5	38,0 (24,5 – 60,0)
Prokolagen (<150 μg/L)	211,2 ± 131,1	177 (111,7 – 277,2)
Telopeptid u serumu (<0,65 μg/L)	1,64 ± 0,73	1,4 (1,1 – 2,0)
Telopeptid u mokraći (<476 μg/mmol kreatinina)	546,1 ± 434,3	451 (241,5 – 731,5)
Kalcij u 24-h mokraći (2,5-7,5 mmol/dU)	2,81 ± 1,68	2,61 (1,47 – 3,54)
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (<0,74 mmol/mmol)	0,39 ± 0,21	0,36 (0,20 – 0,53)
QUI D (%)	83,3 ± 17,4	80,5 (70,1 – 92,7)
BMD D (g/cm^2)	0,45 ± 0,11	0,43 (0,36 – 0,50)
BUA D (dB/MHz)	63,4 ± 14,2	60,6 (54,2 – 69,5)
SOS D (m/s)	1531,7 ± 30,7	1530,4 (1503,9-1550,0)
QUI L (97%)	83,1 ± 17,2	81,3 (71,5 – 92,7)
BMD L (g/cm^2)	0,45 ± 0,11	0,44 (0,37 – 0,51)
BUA L (68,0 dB/MHz)	63,6 ± 12,7	62,4 (55,2 – 72,7)
SOS L (1564 m/s)	1531,8 ± 32,2	1532,4 (1506,6–1553,2)
SOS D (Z-vrijednost)	-1,38± 1,14	-1,43 (-2,2 – -0,55)
BUA D (Z-vrijednost)	-0,19 ± 1,17	-0,45 (-0,98 – 0,67)
DXA (Z-vrijednost)	-0,74 ± 1,25	-0,89 (-1,44 – - 0,08)

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; L - lijeva petna kost; D - desna petna kost; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Tablica 5.1.2. Deskriptivna statistika za parametre u drugoj vremenskoj točki, N=51.

Varijabla (referentne vrijednosti i mjerna jedinica)	Srednja vrijednost (± standardna devijacija)	Medijan (25. – 75. percentila)
Ukupni kalcij (2,14-2,53 mmol/L)	2,37 ±0,11	2,38 (2,31 – 2,44)
Anorganski fosfati (0,79-1,42 mmol/L)	1,49 ± 0,23	1,52 (1,36 -1,61)
25-OH D (>75 nmol/L)	54,4 ± 28,5	50,0 (39,0 – 60,0)
PTH (1,0-6,0 pmol/L)	2,71 ± 2,0	2,3 (1,3 – 3,9)
Koštana alkalna fosfataza - postotak (25-30%)	65,9 ± 15,6	70,7 (61,3 – 78,7)
Ukupna alkalna fosfataza (60-142 U/L)	126,6 ± 75,3	128,0 (98,7 – 222,2)
Koštana alkalna fosfataza (15-41 U/L)	106,0 ± 65,4	90,5 (57,2 – 135,5)
Osteokalcin (<40 µg/L)	68,3 ± 48,5	60,0 (32,0 – 92,0)
Prokolagen (<150 µg/L)	279,1 ± 232,8	220 (112,0 – 344,0)
Telopeptid u serumu (<0,65 µg/L)	1,59 ± 0,71	1,6 (1,0 – 2,2)
Telopeptid u mokraći (<476 µg/mmol kreatinina)	553,2 ± 524,0	417,5 (240,0 – 574,2)
Kalcij u 24-h mokraći (2,5-7,5 mmol/dU)	2,74 ± 1,81	2,30 (1,60 – 3,17)
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (<0,74 mmol/mmol)	0,35 ± 0,19	0,30 (0,24 – 0,47)
QUI D (%)	87,3 ± 16,64	86,9 (75,9 – 95,1)
BMD D (g/cm^2)	0,47 ± 0,10	0,47 (0,40 – 0,52)
BUA D (dB/MHz)	64,9 ± 14,1	61,9 (53,9 – 74,9)
SOS D (m/s)	1541,7 ± 29,4	1543,2 (1520,0 -1557,7)
QUI L (97%)	88,0 ± 16,9	86,8 (75,9 – 99,4)
BMD L (g/cm^2)	0,48 ± 0,10	0,47 (0,40 -0,55)
BUA L (68,0 dB/MHz)	63,5 ± 13,1	62,3 (55,5 – 70,2)
SOS L (1564 m/s)	1545,6 ± 29,3	1543,5 (1523,1 – 1561,8)
SOS D (Z-vrijednost)	-1,02 ± 1,07	-1,19 (-1,84 – -0,33)
BUA D (Z-vrijednost)	-0,13 ± 1,21	-0,47 (-0,96 – 0,36)

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; L - lijeva petna kost; D - desna petna kost; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.1.3. Deskriptivna statistika u trećoj vremenskoj točki, N=57.

Varijabla (referentne vrijednosti i mjerna jedinica)	Srednja vrijednost (± standardna devijacija)	Medijan (25 – 75 percentila)
Ukupni kalcij (2,14-2,53 mmol/L)	2,37 ± 0,10	2,36 (2,32 – 2,44)
Anorganski fosfati (0,79-1,42 mmol/L)	1,45 ± 0,19	1,45 (1,31 – 1,58)
25-OH D (>75 nmol/L)	56 ± 23,3	56,0 (42,0 – 66,0)
PTH (1,0-6,0 pmol/L)	2,64 ± 1,77	2,6 (1,1 – 3,6)
Koštana alkalna fosfataza (25-30 %)	68,3 ± 16,0	70,7 (60,0 – 81,7)
Ukupna alkalna fosfataza (60-142 U/L)	150,0 ± 92,0	114,0 (83,5 – 217,5)
Koštana alkalna fosfataza (15-41 U/L)	109,6 ± 82,7	74,0 (48,0 – 151,0)
Osteokalcin (<40 µg/L)	73,7 ± 53,6	59,0 (31,5 – 113,0)
Prokolagen (<150 µg/L)	322,5 ± 281,6	193 (106,5 – 601,0)
Telopeptid u serumu (<0,65 µg/L)	1,33 ± 0,73	1,1 (0,69 – 1,94)
Telopeptid u mokraći (<476 µg/mmol kreatinina)	544,7 ± 502,6	394 (269,2 – 595,0)
Kalcij u 24-h mokraći (2,5-7,5 mmol/dU)	2,27 ± 1,38	1,94 (1,13 – 2,87)
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (<0,74 mmol/mmol)	0,31 ± 0,16	0,26 (0,19 – 0,41)
QUI D (%)	91,0 ± 14,9	88,6 (80,1 – 103,3)
BMD D (g/cm^2)	0,50 ± 0,09	0,48 (0,43 – 0,57)
BUA D (dB/MHz)	69,7 ± 14,4	70,0 (60,4 – 80,5)
SOS D (m/s)	1545,2 ± 25,7	1540,6 (1525,6 – 1560,5)
QUI L (97%)	89,7 ± 13,7	85,5 (79,8 – 101,1)
BMD L (0,439 g/cm^2)	0,48 ± 0,08	0,46 (0,42 – 0,56)
BUA L (68,0 dB/MHz)	67,5 ± 13,3	67,1 (56,2 – 78,4)
SOS L (1564 m/s)	1543,5 ± 23,9	1539,3 (1527,4 -1559,2)
SOS D (Z-vrijednost)	-0,91 ± 0,97	-1,1 (-1,55 – -0,32)
BUA D (Z-vrijednost)	0,15 ± 1,31	0,00 (-0,84 – 0,93)
DXA (Z-vrijednost)	-0,60 ± 1,14	-0,65 (-1,37 – - 0,02)

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; L - lijeva petna kost; D - desna petna kost; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

5.2. Analiza postojanja razlika za ispitivane parametre

5.2.1. Analiza razlika za podatke ultrazvuka petnih kostiju

Mjerene parametre ultrazvuka pete lijeve i desne noge usporedili smo pomoću Studentovog–t testa. Pokazano je da nema statistički značajne razlike između rezultata denzitometrije ultrazvukom u svim mjerenim parametrima (BMD, QUI, BUA, SOS) između lijeve i desne petne kosti, na početku praćenja, što je pokazano je tablici 5.2.1.

Obzirom da se referentni podaci za izračune Z-vrijednosti BUA i SOS odnose na desnu nogu, u daljnjim smo statističkim izračunima koristili samo ultrazvučne parametre desne noge.

Tablica 5.2.1. Analiza razlika ultrazvučnih varijabli BMD, BUA, QUI, SOS lijeve i desne petne kosti pomoću Studentovog t-testa u prvoj vremenskoj točki. Statistički značajna razlika na razini $P < 0,05$ nije nađena.

Ultrazvučna varijabla	Desna peta (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	Lijeva peta (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	Vrijednost P
BMD (g/cm^2)	0,45 ± 0,10	0,45 ± 0,11	0,943
QUI (%)	83,3 ± 17,4	83,2 ± 17,2	0,950
SOS (m/s)	1531,8 ± 30,7	1531,8 ± 32,2	0,710
BUA (dB/MHz)	63,4 ± 14,2	63,6 ± 12,7	0,935

BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

5.2.2. Analiza razlika kronološke i koštane dobi

Koštana dob je određivana u prvom i trećem mjerenju i izražena je u godinama. U tablici 5.22. prikazana je analiza razlika kronološke i koštane dobi pomoću Studentovog t-testa. Analiza je pokazala da nema statistički značajne razlike između kronološke i koštane dobi. Stoga je u izračunu Z-vrijednosti za DXA, BUA i SOS korištena kronološka dob ispitanika.

Tablica 5.2.2. Analiza razlika koštane i kronološke dobi izražene u godinama, s naznačenim brojem ispitanika, u prvoj i trećoj vremenskoj točki pomoću Studentovog t-testa. Statistički značajna razlika na razini $P < 0,05$ nije nađena.

Vremenska točka N	Kronološka dob (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	Koštana dob (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	Vrijednost P
1. N=58	13,6 ± 2,6	14,1 ± 3,1	0,57
3. N=57	14,6 ± 3,2	15,3 ± 2,8	0,68

5.2.3. Analiza razlika za podatke ispitanika prema spolu

Analiza razlika za podatke ispitanika prema spolu u sve tri vremenske točke pomoću Studentovog t-testa prikazana je na tablicama 5.2.3., 5.2.4. i 5.2.5.

U prvoj vremenskoj točki, na početku ispitivanja, nije bilo statističkih značajnih razlika prema spolu u mjerenim kliničkim i laboratorijskim varijablama. Također nije bilo statistički značajnih razlika za praćene parametre u drugoj vremenskoj točki (Tablice 5.2.3. i 5.2.4.).

Na kraju ispitivanja, u trećoj vremenskoj točki nađene su statistički značajno više vrijednosti osteokalcina, prokolagena i postotka koštanog izoenzima alkalne fosfataze u djevojčica u odnosu na dječake. Z-vrijednost za SOS je također bila značajno viša u djevojčica, dok u ostalim ultrazvučnim parametrima kao i kod DXA lumbalne kralježnice nije bilo statistički značajne razlike (Tablica 5.2.5.).

Obzirom da u većini podataka između dvije skupine nije bilo razlike, u daljnjoj statističkoj obradi ispitanike nismo dijelili po spolu, već su podaci analizirani kao cjelovita skupina.

Tablica 5.2.3. Usporedba varijabli prema spolu u prvoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Dječaci N=22	Djevojčice N=36	P vrijednost
Dob (godine)	13,2 ± 2,9	14,1 ±2,1	0,183
Trajanje bolesti (mjeseci)	10,5 (2,0 – 36,0)	12,0 (0,75 – 24,0)	0,599
BMI (kg/m^2)	18,0 ± 3,07	19,9 ± 4,2	0,056
BMI (Z-vrijednost)	-0,50 ± 1,02	-0,10 ± 1,28	0,196
TM (Z-vrijednost)	-0,28 ± 0,92	-0,03 ± 1,33	0,456
TV (Z-vrijednost)	0,24 ± 0,92	0,12 ± 1,03	0,666
Tanner (stupanj)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (3,0 – 4,0)	0,973
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,39 ± 0,15	2,32 ± 0,15	0,119
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,46 ± 0,19	1,51 ± 0,22	0,356
25-OH D (nmol/L)	39,0 (25,3 – 64,0)	50,0 (40,0 – 64,5)	0,763
PTH (pmol/L)	1,85 (1,10 – 3,20)	1,90 (0,95 – 2,75)	0,887
Koštana alkalna fosfataza (%)	59,5 (44,3 – 69,5)	68,5 (61,0 – 78,2)	0,068
Osteokalcin (µg/L)	33,5 (24,3 – 60,0)	54,0 (24,5 – 67,5)	0,272
Prokolagen (µg/L)	163,5 (110,3 – 262,3)	195,0 (130,8 - 313,0)	0,528
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,30 (0,90 – 1,98)	1,50 (1,23 – 2,25)	0,300
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	451,0 (237,0 – 773,5)	457,0 (307,5 – 652,8)	0,818
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	2,39 (1,46 – 3,01)	3,04 (1,71 – 4,20)	0,153
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,35 (0,21 – 0,48)	0,45 (0,16 – 0,57)	0,687
QUI (%)	82,0 ± 16,9	85,4 ± 18,4	0,482
BMD (g/cm^2)	0,44 ± 0,11	0,46 ± 0,10	0,599
BUA (dB/MHz)	62,1 ± 14,1	65,6 ± 14,5	0,369
SOS (m/s)	1530 ± 32	1533 ± 30	0,756
BUA (Z-vrijednost)	-0,42 ± 1,08	0,18 ± 1,24	0,054
SOS (Z-vrijednost)	-1,59 ± 1,11	-1,05 ± 1,12	0,083
DXA (Z-vrijednost)	-0,72 ± 1,14	-0,79 ± 1,43	0,825

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina; 25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Tablica 5.2.4. Usporedba varijabli prema spolu u drugoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Dječaci N=22	Djevojčice N=36	P vrijednost
BMI (kg/m^2)	19,2 ± 3,0	20,5 ± 3,4	0,161
BMI (Z-vrijednost)	-0,05 ± 0,88	0,16 ± 1,00	0,443
TM (Z-vrijednost)	0,04 ± 0,86	0,21 ± 1,15	0,542
TV (Z-vrijednost)	0,28 ± 0,84	-0,02 ± 1,03	0,254
Tanner (stupanj)	4,0 (2,0 – 4,0)	4,0 (3,0 – 4,0)	0,431
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,37 ± 0,12	2,37 ± 0,11	0,880
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,48 ± 0,20	1,52 ± 0,29	0,455
25-OH D (nmol/L)	49,5 (33,5 – 60)	50,0 (40,0 – 64,5)	0,352
PTH (pmol/L)	2,30 (1,35 – 3,60)	2,55 (1,03 – 4,78)	0,413
Koštana alkalna fosfataza (%)	68,2 (61,4 – 79,3)	68,5 (59,7 – 78,2)	0,845
Osteokalcin (µg/L)	45,0 (26,0 – 92,0)	68,5 (41,3 – 97,0)	0,302
Prokolagen (µg/L)	180,0 (106,0 – 320,0)	266,5 (143,0 – 396,3)	0,258
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,55 (0,85 – 2,27)	1,87 (1,15 – 2,23)	0,062
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	404,5 (154,5 – 567,0)	417,5 (309,0 – 692,0)	0,441
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	2,21 (1,42 – 3,10)	2,79 (1,60 – 3,70)	0,519
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,30 (0,24 – 0,46)	0,30 (0,24 – 0,55)	0,689
QUI (%)	87,2 ± 15,0	87,5 ± 19,9	0,954
BMD (g/cm^2)	0,47 ± 0,10	0,47 ± 0,12	0,923
BUA (dB/MHz)	64,4 ± 12,7	66,0 ± 17,1	0,707
SOS (m/s)	1542 ± 28	1540 ± 32	0,880
BUA (Z-vrijednost)	-0,26 ± 0,98	-0,11 ± 1,58	0,392
SOS (Z-vrijednost)	-1,14 ± 1,01	-0,80 ± 1,21	0,302

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.2.5. Usporedba varijabli prema spolu u trećoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 je istaknuta.

Varijabla (mjerna jedinica)	Dječaci N=22	Djevojčice N=36	P vrijednost
BMI (kg/m^2)	19,7 ± 3,5	21,6 ± 3,9	0,075
BMI (Z-vrijednost)	-0,16 ± 1,06	0,31 ± 1,00	0,098
TM (Z-vrijednost)	-0,06 ± 1,03	0,36 ± 1,00	0,133
TV (Z-vrijednost)	0,27 ± 0,89	0,17 ± 0,97	0,254
Tanner (stupanj)	4,0 (3,0 – 5,0)	4,0 (4,0 – 4,3)	0,778
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,37 ± 0,09	2,39 ± 0,12	0,430
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,40 ± 0,19	1,54 ± 0,18	0,07
25-OH D (nmol/L)	52,0 (38,0 – 63,0)	58,0 (44,0 – 72,3)	0,352
PTH (pmol/L)	2,60 (1,40 – 3,70)	2,10 (0,95 – 3,60)	0,492
Koštana alkalna fosfataza (%)	59,5 (44,3 – 69,5)	77,9 (69,8 – 84,8)	**0,001**
Osteokalcin (µg/L)	37,0 (25,0 – 69,0)	97,0 (59,8 – 136,0)	**0,005**
Prokolagen (µg/L)	135,0 (95,0 – 338,0)	370,0 (180,3 – 628,3)	**0,039**
Telopeptid u serumu (µg/L)	0,94 (0,57 – 1,48)	1,70 (1,00 – 2,10)	0,062
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	334,5 (221,0 – 586,0)	485,0 (307,5 – 652,8)	0,360
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	1,76 (1,10 – 2,59)	2,62 (1,36 – 3,28)	0,114
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,33 (0,20 – 0,43)	0,25 (0,19 – 0,34)	0,393
QUI (%)	89,4 ± 14,6	93,6 ± 15,6	0,482
BMD (g/cm^2)	0,50 ± 0,10	0,51 ± 0,10	0,459
BUA (dB/MHz)	69,0 ± 14,9	70,9 ± 14,2	0,649
SOS (m/s)	1542 ± 26	1549 ± 26	0,402
BUA (Z-vrijednost)	0,01 ± 1,39	0,40 ± 1,19	0,294
SOS (Z-vrijednost)	-1,15 ± 0,90	-0,49 ± 0,48	**0,019**
DXA (Z-vrijednost)	-0,62 ± 1,00	-0,58 ± 1,37	0,880

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

5.2.4. Analiza razlika za podatke ispitanika prema dijagnozi

Analiza razlika za podatke ispitanika prema dijagnozi u sve tri vremenske točke pomoću Studentovog t-testa prikazana je na tablicama 5.2.6., 5.2.7. i 5.2.8.

U prve dvije vremenske točke, nije bilo statistički značajne razlike u svim mjerenim varijablama prema dijagnozi (Tablice 5.2.6. i 5.2.7.). U trećoj je vremenskoj točki značajna razlika jedino uočena u vrijednosti kalcija u serumu koja je u bolesnika s Crohnovom bolesti bila veća (Tablica 5.2.8.). Stoga su ispitanici dalje promatrani kao cjelovita skupina, neovisno o dijagnozi.

Tablica 5.2.6. Usporedba varijabli prema dijagnozi u prvoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Ulcerozni kolitis N=17	Crohnova bolest N=41	P vrijednost
Dob (godine)	13,7 ± 2,6	13,3 ± 2,7	0,663
Trajanje bolesti (mjeseci)	12,0 (2,0 – 32,5)	3,0 (0,0 – 30,0)	0,524
BMI (kg/m^2)	18,9 ± 4,0	18,3 ± 2,7	0,605
BMI (Z-vrijednost)	-0,36 ± 1,26	-0,32 ± 0,76	0,883
TM (Z-vrijednost)	-0,21 ± 1,22	-0,11 ± 0,69	0,752
TV (Z-vrijednost)	-0,12 ± 1,04	0,36 ± 0,73	0,401
Tanner (stupanj)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2,5 – 4,0)	0,789
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,34 ± 0,15	2,41 ± 0,14	0,128
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,48 ± 0,20	1,50 ± 0,21	0,772
25-OH D (nmol/L)	44,0 (25,5 – 60,5)	34,0 (26,5 – 70,5)	0,895
PTH (pmol/L)	1,80 (0,93 – 3,10)	2,1 (1,2 – 3,5)	0,250
Koštana alkalna fosfataza (%)	63,0 (34,9 – 76,3)	65,0 (56,4 – 71,4)	0,086
Osteokalcin (µg/L)	38,5 (24,3 – 60,0)	37,0 (25,0 – 77,0)	0,367
Prokolagen (µg/L)	165 (110,5 – 290,0)	192,0 (154,5 – 250,0)	0,945
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,40 (1,03 – 2,23)	1,50 (1,15 – 1,95)	0,789
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	382,0 (221,0 – 632,0)	576,5 (426,0 – 843,5)	0,474
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	2,55 (1,53 – 3,86)	2,68 (1,28 – 3,01)	0,220
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,33(0,21 – 0,55)	0,44 (0,19 – 0,53)	0,737
QUI (%)	80,7 ± 16,4	89,5 ± 18,7	0,082
BMD (g/cm^2)	0,43 ± 0,11	0,48 ± 0,10	0,102
BUA (dB/MHz)	62,2 ± 14,1	66,4 ± 14,4	0,309
SOS (m/s)	1527,5 ± 29,2	1542,1 ± 32,5	0,099
BUA (Z-vrijednost)	-0,33 ± 1,14	0,13 ± 1,19	0,172
SOS (Z-vrijednost)	-1,16 ± 1,08	-0,93 ± 1,17	0,053
DXA (Z-vrijednost)	-0,82 ± 1,18	-0,57 ± 1,42	0,505

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Tablica 5.2.7. Usporedba varijabli prema dijagnozi u drugoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Ulcerozni kolitis N=16	Crohnova bolest N=35	P vrijednost
BMI (kg/m^2)	20,0 ± 3,4	19,1 ± 2,6	0,386
BMI (Z-vrijednost)	0,10 ± 0,99	-0,13 ± 0,73	0,417
TM (Z-vrijednost)	0,13 ± 1,08	0,02 ± 0,69	0,696
TV (Z-vrijednost)	0,19 ± 1,02	0,15 ± 0,64	0,916
Tanner (stupanj)	4,0 (2,0 – 4,0)	4,0 (2,3 – 4,0)	0,695
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,36 ± 0,13	2,40 ± 0,09	0,277
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,51 ± 0,23	1,46 ± 0,25	0,524
25-OH D (nmol/L)	52,0 (39,0 – 62,0)	47,5 (40,3 – 54,8)	0,699
PTH (pmol/L)	1,9 (1,0 – 3,5)	2,3 (1,9 – 4,7)	0,446
Koštana alkalna fosfataza (%)	68,7 (62,7 – 79,7)	63,1 (54,2 – 73,8)	0,360
Osteokalcin (µg/L)	64,0 (32,0 – 92,0)	53,5 (38,3 – 89,5)	0,789
Prokolagen (µg/L)	232,0 (105,0 – 363,0)	172,0 (117,5 – 314,8)	0,435
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,6 (0,9 – 2,3)	1,6 (1,1 – 2,0)	0,836
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	455,0 (155,0 – 642,0)	340,0(261,5 – 542,5)	0,403
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	2,21 (1,29 – 3,43)	2,50 (1,83 – 3,15)	0,453
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,29 (0,23 – 0,50)	0,31 (0,25 – 0,48)	0,749
QUI (%)	86,1 ± 16,4	90,0 ± 17,3	0,444
BMD (g/cm^2)	0,47 ± 0,10	0,49 ± 0,11	0,447
BUA (dB/MHz)	64,4 ± 13,9	66,1 ± 15,1	0,698
SOS (m/s)	1540 ± 29	1545 ± 31	0,549
BUA (Z-vrijednost)	-0,16 ± 1,14	-0,07 ± 1,40	0,792
SOS (Z-vrijednost)	-1,07 ± 1,05	-0,92 ± 1,18	0,678

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon;
BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.2.8. Usporedba varijabli prema dijagnozi u trećoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 je istaknuta.

Varijabla (mjerna jedinica)	Ulcerozni kolitis N=17	Crohnova bolest N=40	P vrijednost
BMI (kg/m^2)	20,6 ± 3,9	20,1 ± 3,3	0,625
BMI (Z-vrijednost)	0,04 ± 1,14	-0,02 ± 0,88	0,838
TM (Z-vrijednost)	0,08 ± 1,11	0,16 ± 0,83	0,800
TV (Z-vrijednost)	0,23 ± 1,02	0,26 ± 0,62	0,932
Tanner (stupanj)	4,0 (3,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,0)	0,863
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,35 ± 0,10	2,42 ± 0,08	**0,036**
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,46 ± 0,20	1,42 ± 0,18	0,509
25-OH D (nmol/L)	56,0 (42,0 – 64,0)	55,0 (39,8 – 69,3)	0,740
PTH (pmol/L)	2,6 (1,0 – 3,4)	2,6 (1,4 – 5,2)	0,361
Koštana alkalna fosfataza (%)	72,4 (58,4 – 84,0)	70,0 (60,7 – 75,0)	0,862
Osteokalcin (µg/L)	43,0 (31,3 – 115,5)	88,0 (31,5 – 99,0)	0,703
Prokolagen (µg/L)	182,0 (162,3 – 601,5)	211,0 (110,5 – 583,5)	0,875
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,1 (0,7 – 1,9)	1,2 (0,7 – 2,0)	0,917
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	361,0 (268,0 – 550,0)	500,0 (259,0 – 810,0)	0,934
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	1,80 (1,05 – 2,90)	2,10 (1,26 – 3,30)	0,785
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,27 (0,19 – 0,42)	0,25(0,19 – 0,34)	0,477
QUI (%)	89,2 ± 13,4	95,3 ± 17,7	0,163
BMD (g/cm^2)	0,49 ± 0,09	0,53 ± 0,11	0,213
BUA (dB/MHz)	68,5 ± 14,7	72,3 ± 14,0	0,323
SOS (m/s)	1542 ± 23	1551 ± 32	0,271
BUA (Z-vrijednost)	0,03 ± 1,21	0,42 ± 1,52	0,323
SOS (Z-vrijednost)	-0,98 ± 0,85	-0,76 ± 1,22	0,460
DXA (Z-vrijednost)	-0,61 ± 1,11	-0,59 ± 1,27	0,938

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

5.2.5. Analiza razlika za podatke ispitanika prema terapiji steroidima

Analiza razlika za podatke ispitanika prema terapiji steroidima pomoću Studentovog-t testa u sve tri vremenske točke prikazana je na tablicama 5.2.9., 5.2.10. i 5.2.11.

U prve dvije vremenske točke, vrijednosti varijabli u ispitanika koji su liječeni steroidima i vrijednosti varijabli u ispitanika koji nisu liječeni steroidima, nisu se statistički značajno razlikovale (Tablica 5.2.9. i 5.2.10.). U trećem je mjerenju jedino vrijednost anorganskih fosfata u serumu bila značajno veća u skupini koja nije primala steroide (Tablica 5.2.11.). Prema tomu, u daljnjoj statističkoj obradi ispitanici nisu raspodjeljeni prema terapiji steroidima već su promatrani kao cjelovita skupina.

Iako razlike nisu bile statistički značajne, u prvom je mjerenju vrijednost 25-OH vitamina D bila viša u skupini koja nije primala steroide, kao što su i vrijednosti osteokalcina i prokolagena bile više. U drugom se mjerenju razlika uočava za osteokalcin i prokolagen dok u trećem samo za prokolagen. Također je DXA Z-vrijednost u prvom i trećem mjerenju bila veća u skupini koja nije primala steroide. Iste su razlike uočene i za Z-vrijednosti BUA i SOS, koje su više u ispitanika bez steroida, osobito u drugom i trećem mjerenju.

Tablica 5.2.9. Usporedba varijabli prema terapiji steroidima u prvoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Bez terapije steroidima N=19	Terapija steroidima N=39	P vrijednost
Dob (godine)	13,5 ± 2,65	13,6,0 ± 2,7	0,878
Trajanje bolesti (mjeseci)	18,0 (3,0 – 24,0)	6,0 (0,0 – 36,0)	0,399
BMI (kg/m^2)	19,2 ± 4,5	18,5 ± 3,2	0,542
BMI (Z-vrijednost)	-0,29 ± 1,46	-0,5 ± 0,95	0,820
TM (Z-vrijednost)	-0,12 ± 1,35	-0,21 ± 0,94	0,810
TV (Z-vrijednost)	0,16 ± 1,12	0,21 ± 0,88	0,860
Tanner (stupanj)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (3,0 – 4,0)	0,380
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,36 ± 0,17	2,36 ± 0,14	0,973
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,47 ± 0,21	1,48 ± 0,20	0,964
25-OH D (nmol/L)	55,0 (25,0 – 68,0)	36,0 (26,0 – 54,0)	0,203
PTH (pmol/L)	2,0 (1,1 – 3,2)	1,8 (1,1 – 3,1)	0,996
Koštana alkalna fosfataza (%)	62,6 (50,0 – 78,9)	65,0 (46,8 – 76,0)	0,835
Osteokalcin (µg/L)	54,0 (30,0 – 78,0)	32,5 (21,8 – 60,0)	0,368
Prokolagen (µg/L)	209,0 (121,0 – 344,0)	165,0(111,0 – 242,0)	0,080
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,46 (1,10 – 2,00)	1,4 (1,1 – 2,1)	0,810
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	402,5 (217,0 – 914,3)	453,0 (255,0 – 636,5)	0,399
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	2,90 (1,21 – 3,48)	2,55 (1,50 – 3,67)	0,301
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,32 (0,17 – 0,55)	0,39 (0,21 – 0,53)	0,441
QUI (%)	84,3 ± 15,2	82,8 ± 18,5	0,743
BMD (g/cm^2)	0,46 ± 0,08	0,45 ± 0,12	0,847
BUA (dB/MHz)	63,1 ± 12,5	63,6 ± 15,1	0,895
SOS (m/s)	1533 ± 22	1531 ± 34	0,791
BUA (Z-vrijednost)	-0,21 ± 1,13	-0,18 ± 1,20	0,934
SOS (Z-vrijednost)	-1,35 ± 0,93	-1,40 ± 1,24	0,885
DXA (Z-vrijednost)	-0,56 ± 1,21	-0,84 ± 1,27	0,424

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Tablica 5.2.10. Usporedba varijabli prema terapiji steroidima u drugoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Bez terapije steroidima N=17	Terapija steroidima N=34	P vrijednost
BMI (kg/m^2)	19,6 ± 3,3	19,9 ± 3,1	0,756
BMI (Z-vrijednost)	-0,01 ± 1,08	0,04 ± 0,87	0,877
TM (Z-vrijednost)	0,08 ± 1,07	0,11 ± 0,94	0,910
TV (Z-vrijednost)	0,12 ± 1,13	0,21 ± 0,82	0,750
Tanner (stupanj)	3,5 (1,8 – 4,0)	4,0 (3,0 – 4,0)	0,383
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,38 ± 0,11	2,40 ± 0,11	0,933
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,50 ± 0,16	1,50 ± 0,26	0,952
25-OH D (nmol/L)	53,0 (26,0 – 89,0)	50,0 (41,0 – 60,0)	0,488
PTH (pmol/L)	2,2 (1,2 – 4,9)	2,3 (1,3 – 3,8)	0,269
Koštana alkalna fosfataza (%)	61,3 (47,0 – 77,5)	64,7 (57,8 – 73,0)	0,058
Osteokalcin (µg/L)	75,0 (33,5 – 95,8)	47,5 (31,5 – 84,5)	0,946
Prokolagen (µg/L)	294,0 (100,0 – 396,0)	180,0 (112,0 – 344,0)	0,943
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,35 (1,00 – 2,27)	1,67 (0,94 – 2,24)	0,696
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	315,0 (150,0 – 538,0)	468,0 (261,5 – 613,5)	0,681
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	2,43 (1,56 – 3,73)	2,23 (1,62 – 3,15)	0,793
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,31 (0,25 – 0,46)	0,29 (0,22 – 0,51)	0,981
QUI (%)	90,6 ± 16,4	85,0 ± 16,3	0,263
BMD (g/cm^2)	0,50 ± 0,10	0,46 ± 0,10	0,268
BUA (dB/MHz)	62,8 ± 13,2	63,8 ± 14,2	0,492
SOS (m/s)	1547 ± 27	1537 ± 29	0,275
BUA (Z-vrijednost)	0,02 ± 1,38	-0,27 ± 1,10	0,434
SOS (Z-vrijednost)	-0,81 ± 1,10	-1,19 ± 1,03	0,245

BMI – engl. „body mass indeks“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon;
BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.2.11. Usporedba varijabli prema terapiji steroidima u trećoj vremenskoj točki. pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 je istaknuta.

Varijabla (mjerna jedinica)	Bez terapije steroidima N=19	Terapija steroidima N=38	P vrijednost
BMI (kg/m^2)	20,8 ± 4,5	20,3 ± 3,3	0,673
BMI (Z-vrijednost)	0,13 ± 1,14	-0,03 ± 1,03	0,582
TM (Z-vrijednost)	0,21 ± 1,04	0,05 ± 1,03	0,589
TV (Z-vrijednost)	0,14 ± 1,00	0,29 ± 0,88	0,564
Tanner (stupanj)	4,0 (2,0 – 5,0)	4,0 (4,0 – 5,0)	0,255
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,38 ± 0,10	2,38 ± 0,10	0,987
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,53 ± 0,19	1,41 ± 0,19	**0,033**
25-OH D (nmol/L)	56,0 (43,0 – 64,0)	55,5 (39,0 – 66,8)	0,999
PTH (pmol/L)	2,70 (1,08 – 5,23)	2,35 (1,25 – 3,35)	0,242
Koštana alkalna fosfataza (%)	69,8 (58,0 – 83,3)	71,7 (60,7 – 78,3)	0,648
Osteokalcin (µg/L)	59,0 (35,0 – 134,0)	57,5 (28,3 – 103,0)	0,638
Prokolagen (µg/L)	203,0 (122,0 –640,0)	189,0 (99,5 –562,5)	0,289
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,20 (0,70 – 2,40)	1,10 (0,64 – 1,85)	0,275
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	427,0 (299,0 – 610)	335,0 (284,5 –,640,5)	0,910
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	1,80 (1,14 – 3,06)	2,10 (1,09 – 2,80)	0,956
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,32 (0,21 – 0,51)	0,26 (0,19 – 0,38)	0,217
QUI (%)	93,7 ± 11,2	89,8 ± 16,7	0,434
BMD (g/cm^2)	0,51 ± 0,07	0,50 ± 0,11	0,434
BUA (dB/MHz)	72,4 ± 9,6	63,4 ± 16,4	0,255
SOS (m/s)	1548 ± 21	1543 ± 28	0,582
BUA (Z-vrijednost)	0,36 ± 1,00	0,06 ± 1,45	0,440
SOS (Z-vrijednost)	-0,79 ± 0,81	-0,98 ± 1,06	0,512
DXA (Z-vrijednost)	-0,42 ± 0,98	-0,70 ± 1,23	0,394

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon;
BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

5.2.6. Analiza razlika za podatke ispitanika s Crohnovom bolešću prema terapiji steroidima

U skupini bolesnika s Crohnovom bolešću, usporedili smo antropometrijske parametre (BMI, TT i TM) te rezultate DXA i UZV pete onih bolesnika koji su primali steroide s bolesnicima koji ih nisu primali, pomoću Studentovog-t testa što je prikazano na tablicama 5.2.12.,5.2.13. i 5.2.14.

U sve tri vremenske točke nije bilo statistički značajne razlike u mjerenim varijablama između dvije skupine. Antropometrijski parametri se nisu statistički značajno razlikovali, osim nešto nižeg indeksa tjelesne mase i Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase u sve tri točke mjerenja, u skupini koja je bila na terapiji steroidima.

Ultrazvučni parametri su bili gotovo identični u sva tri mjerenja. DXA Z-vrijednost je bila nešto niža u prvoj točki, međutim u trećem mjerenju je bila čak nešto viša u skupini koja je bila na terapiji steroidima.

Tablica 5.2.12. Usporedba varijabli bolesnika s Crohnovom bolešću prema terapiji steroidima u prvoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini $P < 0,05$ nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Bez terapije steroidima N=16	Terapija steroidima N=25	P-vrijednost
BMI (kg/m^2)	19,9 ± 4,5	18,2 ± 3,5	0,186
BMI (Z-vrijednost)	-0,19 ± 1,56	-0,48 ± 1,05	0,521
TM (Z-vrijednost)	-0,30 ± 1,46	-0,33 ± 1,06	0,439
TV (Z-vrijednost)	0,11 ± 1,18	0,14 ± 0,96	0,930
QUI (%)	80,2 ± 9,3	81,1 ± 19,8	0,849
BMD (g/cm^2)	0,43 ± 0,06	0,44 ± 0,12	0,865
BUA (dB/MHz)	61,9 ± 11,8	62,4 ± 15,7	0,911
SOS (m/s)	1526 ± 16	1528 ± 35	0,850
BUA (Z-vrijednost)	-0,38 ± 1,03	-0,30 ± 1,23	0,817
SOS (Z-vrijednost)	-1,62 ± 0,68	-1,54 ± 1,29	0,805
DXA (Z-vrijednost)	-0,89 ± 0,74	-1,07 ± 0,93	0,501

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina;
BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Tablica 5.2.13. Usporedba varijabli bolesnika s Crohnovom bolešću prema terapiji steroidima u drugoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Bez terapije steroidima N=14	Terapija steroidima N=21	p-vrijednost
BMI (kg/m^2)	20,6 ± 2,8	19,8 ± 3,7	0,424
BMI (Z-vrijednost)	0,23 ± 1,04	0,01 ± 1,01	0,550
TM (Z-vrijednost)	0,28 ± 1,09	0,05 ± 1,11	0,554
TV (Z-vrijednost)	0,13 ± 1,22	0,23 ± 0,94	0,811
QUI (%)	0,87 ± 1,09	0,84 ± 1,87	0,670
BMD (g/cm^2)	0,47 ± 0,07	0,46 ± 0,12	0,685
BUA (dB/MHz)	64,6 ± 10,3	63,7 ± 16,2	0,853
SOS (m/s)	1540 ± 19	1537 ± 33	0,768
BUA (Z-vrijednost)	-1,12 ± 0,76	-1,12 ± 1,14	0,782
SOS (Z-vrijednost)	-0,28 ± 0,85	-0,19 ± 1,26	0,607

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina;
BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.2.14. Usporedba varijabli bolesnika s Crohnovom bolešću prema terapiji steroidima u trećoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Bez terapije steroidima N=16	Terapija steroidima N=24	p-vrijednost
BMI(kg/m^2)	21,6 ± 4,5	20,0 ± 3,5	0,203
BMI (Z-vrijednost)	0,29 ± 1,18	-0,13 ± 1,11	0,254
TM (Z-vrijednost)	0,34 ± 1,06	-0,09 ± 1,13	0,228
TV (Z-vrijednost)	0,15 ± 1,09	0,28 ± 1,00	0,715
QUI (%)	90,9 ± 9,0	88,1 ± 16,0	0,479
BMD (g/cm^2)	0,50 ± 0,05	0,49 ± 0,11	0,735
BUA (dB/MHz)	71,0 ± 9,5	66,7 ± 17,4	0,334
SOS (m/s)	1542 ± 16	1543 ± 27	0,945
BUA (Z-vrijednost)	-1,03 ± 0,61	-0,95 ± 1,01	0,761
SOS (Z-vrijednost)	0,15 ± 0,91	-0,04 ± 1,39	0,624
DXA (Z-vrijednost)	-0,64 ± 0,71	0,90 ± 0,96	0,362

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina;
BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

5.2.7. Analiza razlika za podatke ispitanika s Crohnovom bolešću prema terapiji enteralnom prehranom

U skupini bolesnika s Crohnovom bolešću, usporedili smo mjerene varijable ispitanika koji su uvedeni u remisiju isključivo enteralnom prehranom, s ispitanicima koji nisu bili na isključivo enteralnoj prehrani, pomoću Studentovog-t testa što je prikazano na tablicama 5.2.15.,5.2.16. i 5.2.17.

U prva dva mjerenja nije bilo statistički značajne razlike u mjerenim varijablama između dvije skupine (Tablice 5.2.15. i 5.2.16.). U trećem je mjerenju značajna razlika uočena samo u vrijednostima PTH i anorganskih fosfata koje su bile veće u skupini s isključivo enteralnom prehranom (Tablica 4.2.17.).

Iako u ostalim varijablama nema značajne razlike, u skupini s isključivo enteralnom prehranom uočavaju se veće vrijednosti D vitamina i prokolagena u prva dva mjerenja i osteokalcina u drugom i trećem mjerenju. Telopeptid u serumu je nižih vrijednosti u drugom i trećem mjerenju. Antropometrijski parametri su nešto viši u drugom i trećem mjerenju.

Tablica 5.2.15. Usporedba varijabli bolesnika s Crohnovom bolešću prema terapiji isključivo enteralnom prehranom kod uvođenja u remisiju u prvoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini $P < 0,05$ nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Druga terapija N=30	Enteralna prehrana N=11	P vrijednost
Dob (godine)	13,6 ± 2,7	13,9 ± 2,51	0,718
Trajanje (mjeseci)	15,0 (2,0 – 36,0)	12,0 (3,0 – 20,0)	0,127
PCDAI (broj bodova)	20,0 (10,0 – 30,0)	20,0 (15,0 – 35,0)	0,717
BMI (kg/m^2)	18,9 ± 4,0	19,0 ± 4,1	0,940
BMI (Z-vrijednost)	-0,26 ± 1,11	-0,52 ± 1,66	0,651
TM (Z-vrijednost)	-0,11 ± 1,17	-0,37 ± 1,49	0,568
TV (Z-vrijednost)	0,26 ± 1,06	-0,14 ± 0,82	0,271
Tanner (stupanj)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2,0 – 4,0)	0,740
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,35 ± 0,13	2,29 ± 0,18	0,341
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,47 ± 0,23	1,49 ± 0,15	0,748
25-OH D (nmol/L)	40,0 (26,0 – 55,0)	55,0 (21,0 – 68,0)	0,258
PTH (pmol/L)	1,50 (0,55 – 3,30)	2,00 (1,10 – 2,37)	0,766
Koštana alkalna fosfataza (%)	61,0 (28,7 – 76,0)	70,0 (50,0 – 78,9)	0,625
Osteokalcin (µg/L)	40,0 (20,8 – 60,0)	39,0 (30,0 – 60,0)	0,955
Prokolagen (µg/L)	165,0 (111,0 – 328,0)	268,0 (110,0 – 302,0)	0,697
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,40 (0,98 – 2,50)	1,40 (1,30 – 1,90)	0,569
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	367,0 (163,3 – 605,8)	451,0 (229,0 – 793,0)	0,991
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	2,25 (1,44 – 5,48)	2,90 (2,44 – 3,48)	0,834
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,28 (0,18 – 0,48)	0,45 (0,32 – 0,58)	0,193
QUI (%)	80,5 ± 18,8	78,9 ± 9,6	0,788
BMD (g/cm^2)	0,43 ± 0,12	0,42 ± 0,06	0,783
BUA (dB/MHz)	63,0 ± 16,5	59,2 ± 7,0	0,474
SOS (m/s)	1526 ± 33	1525 ± 19	0,986
BUA (Z-vrijednost)	-0,28 ± 1,25	-0,56 ± 0,83	0,497
SOS (Z-vrijednost)	-1,60 ± 1,19	-1,67 ± 0,75	0,863
DXA (Z-vrijednost)	-0,71 ± 1,35	-0,98 ± 0,81	0,546

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Tablica 5.2.16. Usporedba varijabli bolesnika s Crohnovom bolešću prema terapiji enteralnom prehranom u drugoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini $P < 0,05$ nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Druga terapija N=26	Enteralna prehrana N=9	P vrijednost
PCDAI (broj bodova)	10,0 (5,0 – 20,0)	10,0 (7,5 – 15,0)	0,350
BMI (kg/m^2)	19,8 ± 3,7	20,7 ± 2,9	0,510
BMI (Z-vrijednost)	0,05 ± 0,97	0,30 ± 1,19	0,547
TM (Z-vrijednost)	0,13 ± 1,07	0,20 ± 1,27	0,876
TV (Z-vrijednost)	0,33 ± 1,03	-0,06 ± 0,85	0,310
Tanner (stupanj)	4,0 (2,0 – 4,0)	4,0 (3,0 – 4,0)	0,451
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,36 ± 0,11	2,34 ± 0,16	0,687
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,50 ± 0,26	1,51 ± 0,13	0,846
25-OH D (nmol/L)	49,0 (39,0 – 59,0)	53,0 (23,5 – 97,5)	0,431
PTH (pmol/L)	2,3 (0,8 – 3,5)	1,5 (0,8 – 7,0)	0,456
Koštana alkalna fosfataza (%)	68,2 (61,5 - 80,0)	76,8 (68,3 – 79,7)	0,208
Osteokalcin (µg/L)	44,0 (24,0 – 92,0)	80,0 (35,5 – 97,0)	0,851
Prokolagen (µg/L)	200,0 (105,5 – 340,5)	266,5 (126,0 – 373,5)	0,699
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,74 (0,90 – 2,30)	1,30 (0,80 – 2,40)	0,640
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	486,5(213,5 – 795,3)	455,0 (150,0 – 1234,0)	0,985
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	2,19 (0,94 – 2,84)	3,40 (1,75 – 4,52)	0,379
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,28 (0,19 – 0,51)	0,41 (0,27 – 0,55)	0,251
QUI (%)	85,9 ± 18,6	86,0 ± 12,5	0,986
BMD (g/cm^2)	0,47 ± 0,12	0,47 ± 0,08	0,999
BUA (dB/MHz)	64,4 ± 15,5	64,7 ± 11,7	0,965
SOS (m/s)	1540 ± 33	1538 ± 22	0,881
BUA (Z-vrijednost)	-0,12 ± 1,24	-0,24 ± 1,04	0,796
SOS (Z-vrijednost)	-1,07 ± 1,18	-1,11 ± 0,88	0,915

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka;
SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.2.17. Usporedba varijabli bolesnika s Crohnovom bolešću prema terapiji enteralnom prehranom u trećoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini $P < 0,05$ istaknuta.

Varijabla (mjerna jedinica)	Ostala terapija N=29	Enteralna prehrana N=11	P vrijednost
PCDAI (broj bodova)	10,0 (0,0 – 15,0)	10,0 (5,0 – 10,0)	0,407
BMI (kg/m^2)	20,6 ± 4,2	21,1 ± 3,5	0,691
BMI (Z-vrijednost)	0,01 ± 1,19	0,19 ± 1,14	0,674
TM (Z-vrijednost)	0,08 ± 1,20	0,20 ± 0,97	0,766
TV (Z-vrijednost)	0,38 ± 1,08	0,01 ± 0,82	0,317
Tanner (stupanj)	4,0 (3,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,0)	0,637
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,36 ± 0,09	2,35 ± 0,10	0,908
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,43 ± 0,21	1,58 ± 0,14	**0,041**
25-OH D (nmol/L)	61,0 (42,8 – 68,0)	50,0 (29,0 – 58,0)	0,119
PTH (pmol/L)	1,60 (0,75 – 3,20)	2,70 (1,40 – 6,10)	**0,040**
Koštana alkalna fosfataza (%)	74,4 (59,3 – 84,0)	65,3 (51,9 – 84,0)	0,558
Osteokalcin (µg/L)	40,0 (25,8 – 79,8)	59,0 (37,0 – 135,0)	0,329
Prokolagen (µg/L)	182,0 (104,5 – 602,8)	130,0 (85,0 – 620,0)	0,754
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,30 (0,59 – 2,01)	0,94(0,68 – 1,91)	0,638
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	334,5 (238,8 – 492,5)	550,0 (427,0 – 1250,0)	0,552
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	1,75 (1,03 – 2,66)	1,80 (0,97 – 4,15)	0,551
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,26 (0,18 – 0,42)	0,34 (0,21 – 0,51)	0,542
QUI (%)	87,6 ± 14,8	90,9 ± 9,6	0,509
BMD (g/cm^2)	0,48 ± 0,10	0,50 ± 0,06	0,731
BUA (dB/MHz)	66,2 ± 16,2	70,2 ± 10,7	0,453
SOS (m/s)	1542 ± 24	1542 ± 17	0,956
BUA (Z-vrijednost)	-0,10 ± 1,29	0,05 ± 1,03	0,733
SOS (Z-vrijednost)	-0,98 ± 1,09	-1,00 ± 0,50	0,957
DXA (Z-vrijednost)	-0,50 ± 1,29	-0,72 ± 0,74	0,592

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

5.2.8. Analiza razlika za podatke ispitanika prema trajanju bolesti

Na početku ispitivanja razvrstali smo ispitanike prema trajanju bolesti u četiri skupine. Obzirom na varijabilnost skupina i mali broj ispitanika u pojedinim skupinama, ispitanike smo prema trajanju bolesti podijelili u dvije osnovne skupine; do 6 mjeseci i dulje od 6 mjeseci. Analiza razlika za podatke ispitanika prema trajanju bolesti pomoću Studentovog-t testa u sve tri vremenske točke prikazana je na tablicama 5.2.18., 5.2.19. i 5.2.20.

U prvoj vremenskoj točki u bolesnika s trajanjem bolesti 6 i više mjeseci statistički su značajno niže vrijednosti ultrazvučnih parametara BMD, SOS, QUI kao i Z-vrijednosti BUA i SOS. Z-vrijednost DXA je također niža u ovoj skupini ali razlika nije značajna. Isto tako, u drugom i trećem mjerenju značajno su niže vrijednosti BMD i QUI, u drugom još i SOS i Z SOS, dok u trećem još i BUA i Z BUA. Opažene su također niže Z-vrijednosti DXA u trećem mjerenju iako bez statističke značajnosti.

U prvom je mjerenju značajno veći omjer kalcija i kreatinina u 24-h mokraći u skupini s kraćim trajanjem bolesti.

U trećem je mjerenju opažena i značajno niža Z-vrijednost tjelesne mase u skupini s trajanjem bolesti 6 i više mjeseci. Niže su Z-vrijednosti BMI i TV kao i BMI ali bez statističke značajnosti, a isto je opaženo i u drugom mjerenju.

U istoj je skupini, u trećem mjerenju, značajno niža vrijednost osteokalcina i značajno je povećan omjer kalcija i kreatinina u 24-h mokraći.

Tablica 5.2.18. Usporedba varijabli prema trajanju bolesti u prvoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 je istaknuta.

Varijabla (mjerna jedinica)	< 6 mjeseci (N=26)	6 i više mjeseci (N=32)	P vrijednost
Dob (godine)	12,8 ± 2,8	14,2 ± 2,3	**<0,001**
BMI (kg/m^2)	17,9 ± 3,5	19,4 ± 3,6	0,106
BMI (Z-vrijednost)	-0,50 ± 1,01	-0,22 ± 1,22	0,361
TM (Z-vrijednost)	-0,17 ± 0,99	-0,19 ± 1,17	0,933
TV (Z-vrijednost)	0,40 ± 0,79	0,03 ± 1,05	0,139
Tanner (stupanj)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2,3 – 4,0)	0,608
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,39 ± 0,12	2,34 ± 0,17	0,192
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,50 ± 0,14	1,46 ± 0,24	0,415
25-OH D (nmol/L)	37,0 (26,8 – 50,5)	41,5 (25,3 – 67,0)	0,320
PTH (pmol/L)	1,80 (0,90 – 2,53)	1,90 (1,10 – 3,50)	0,701
Koštana alkalna fosfataza (%)	69,0 (47,7 – 83,4)	61,0 (46,5 – 71,6)	0,265
Osteokalcin (µg/L)	35,0 (20,5 – 70,5)	42,0 (26,5 – 60,0)	0,958
Prokolagen (µg/L)	154,5 (95,8 – 275,5)	195,0 (138,5– 296,0)	0,452
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,50 (1,18 – 1,95)	1,40 (0,93 – 2,50)	0,875
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	559,0 (390,0– 935,0)	353,0 (198,3– 596,8)	0,268
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	2,96 (1,86 – 3,90)	2,28 (1,43 – 3,02)	0,145
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,45 (0,32 – 0,58)	0,29 (0,16 – 0,48)	**0,014**
QUI (%)	89,2 ± 16,8	78,5 ± 16,5	**0,018**
BMD (g/cm^2)	0,49 ± 0,10	0,42 ± 0,09	**0,009**
BUA (dB/MHz)	66,1 ± 16,6	61,1 ± 11,8	0,184
SOS (m/s)	1544 ± 29	1521 ± 28	**0,004**
BUA (Z-vrijednost)	0,23 ± 1,22	-0,54 ± 1,01	**0,011**
SOS (Z-vrijednost)	-0,88 ± 1,07	-1,80 ± 1,03	**0,002**
DXA (Z-vrijednost)	-0,58 ± 1,06	-0,88 ± 1,38	0,363

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Tablica 5.2.19. Usporedba varijabli prema trajanju bolesti u drugoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 je istaknuta.

Varijabla (mjerna jedinica)	< 6 mjeseci (N=23)	6 i više mjeseci (N=28)	P vrijednost
BMI (kg/m^2)	19,6 ± 3,7	19,8 ± 2,8	0,800
BMI (Z-vrijednost)	0,10 ± 0,91	-0,03 ± 0,94	0,627
TM (Z-vrijednost)	0,30 ± 0,86	-0,07 ± 1,02	0,169
TV (Z-vrijednost)	0,34 ± 0,76	0,04 ± 1,01	0,239
Tanner (stupanj)	4,0 (2,0 – 4,0)	4,0 (2,0 – 4,0)	0,549
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,39 ± 0,09	2,36 ± 0,14	0,314
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,51 ± 0,22	1,48 ± 0,24	0,582
25-OH D (nmol/L)	48,0 (42,0 – 59,0)	51,5 (36,0 – 64,8)	0,210
PTH (pmol/L)	1,90 (1,10 – 3,50)	2,70 (1,40 – 4,08)	0,139
Koštana alkalna fosfataza (%)	69,0 (61,3 – 69,8)	68,0 (59,8 – 76,8)	0,589
Osteokalcin (µg/L)	71,0 (32,0 – 97,0)	47,5 (35,0 – 80,0)	0,149
Prokolagen (µg/L)	256,0 (98,5 – 427,8)	204,0 (119,0 – 314,0)	0,270
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,73 (1,14 – 2,23)	1,45 (0,93 – 2,28)	0,785
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	423,5 (180,3–1071,8)	417,5 (240,0 – 541,0)	0,958
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	2,35 (1,47 – 3,89)	2,31 (1,68 – 2,97)	0,659
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,28 (0,23 – 0,51)	0,31 (0,24 – 0,46)	0,630
QUI (%)	92,6 ± 14,1	83,2 ± 17,5	**0,048**
BMD (g/cm^2)	0,51 ± 0,09	0,45 ± 0,11	**0,044**
BUA (dB/MHz)	68,2 ± 12,5	62,4 ± 15,1	0,153
SOS (m/s)	1552 ± 27	1533 ± 29	**0,023**
BUA (Z-vrijednost)	0,23 ± 0,94	-0,42 ± 1,33	0,057
SOS (Z-vrijednost)	-0,66 ± 0,98	-1,31 ± 1,08	**0,035**

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.2.20. Usporedba varijabli prema trajanju bolesti u trećoj vremenskoj točki pomoću Studentovog-t testa. Statistički značajna razlika na razini P < 0,05 je istaknuta.

Varijabla (mjerna jedinica)	< 6 mjeseci (N=25)	6 i vise mjeseci (N=32)	P vrijednost
BMI (kg/m^2)	20,8 ± 3,4	20,2 ± 4,00	0,583
BMI (Z-vrijednost)	0,29 ± 0,79	-0,19 ± 1,20	0,078
TM (Z-vrijednost)	0,41 ± 0,82	-0,13 ± 1,12	**0,045**
TV (Z-vrijednost)	0,39 ± 0,76	0,11 ± 1,01	0,274
Tanner (stupanj)	4,0 (3,0 – 4,5)	4,0 (3,0 – 5,0)	0,629
Ukupni kalcij (mmol/L)	2,38 ± 0,10	2,37 ± 0,11	0,850
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,48 ± 0,16	1,42 ± 0,22	0,256
25-OH D (nmol/L)	55,0 (45,0 – 66,0)	56,0 (38,0 – 66,0)	0,553
PTH (pmol/L)	1,9 (1,0 – 3,5)	2,60 (1,08 – 4,80)	0,195
Koštana alkalna fosfataza (%)	74,4 (66,9 – 84,3)	69,0 (58,5 – 76,7)	0,097
Osteokalcin (µg/L)	97,0 (38,0 – 139,0)	38,0 (26,5 – 81,8)	**0,015**
Prokolagen (µg/L)	218,0 (136,0 – 655,0)	142,5 (98,5– 359,8)	0,112
Telopeptid u serumu (µg/L)	1,25 (0,80 – 1,98)	1,10 (0,58 – 1,70)	0,302
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	470,0 (327,0– 1015,5)	361,0 (229,0–550,0)	0,676
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	1,76 (1,01 – 2,75)	2,10 (1,32 – 3,06)	0,494
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,24 (0,19 – 0,34)	0,34 (0,22 – 0,47)	**0,032**
QUI (%)	96,4 ± 13,7	86,8 ± 14,8	**0,015**
BMD (g/cm^2)	0,54 ± 0,09	0,47 ± 0,09	**0,012**
BUA (dB/MHz)	76,8 ± 13,5	64,0 ± 12,8	**0,001**
SOS (m/s)	1551 ± 26	1539 ± 25	0,090
BUA (Z-vrijednost)	-0,64 ± 0,97	-1,12 ± 0,94	0,081
SOS (Z-vrijednost)	0,78 ± 1,25	-0,38 ± 1,14	**0,001**
DXA (Z-vrijednost)	-0,32 ± 1,01	-0,82 ± 1,22	0,107

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

5.3. Ispitivanje postojanja promjena parametara tijekom praćenja

5.3.1. Promjene antropometrijskih parametara i stupnja spolnog razvoja tijekom praćenja

Ispitivanje promjena Z-vrijednosti antropometrijskih parametara tjelesne mase, tjelesne visine i indeksa tjelesne mase (TM, TV i BMI) tijekom praćenja, učinjeno je analizom varijance (ANOVA - analiza značajnosti razlika između skupina) za ponavljana mjerenja, što je prikazano box&whisker plotom na slici 5.3.1., 5.3.2. i 5.3.3.

Promjene stupnja spolnog razvoja po Tanneru tijekom praćenja, zbog varijabilnosti skupina i malog broja ispitanika po skupini, prikazane su deskriptivnom statistikom i označene aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za svaku vremensku točku na tablici 5.3.1.

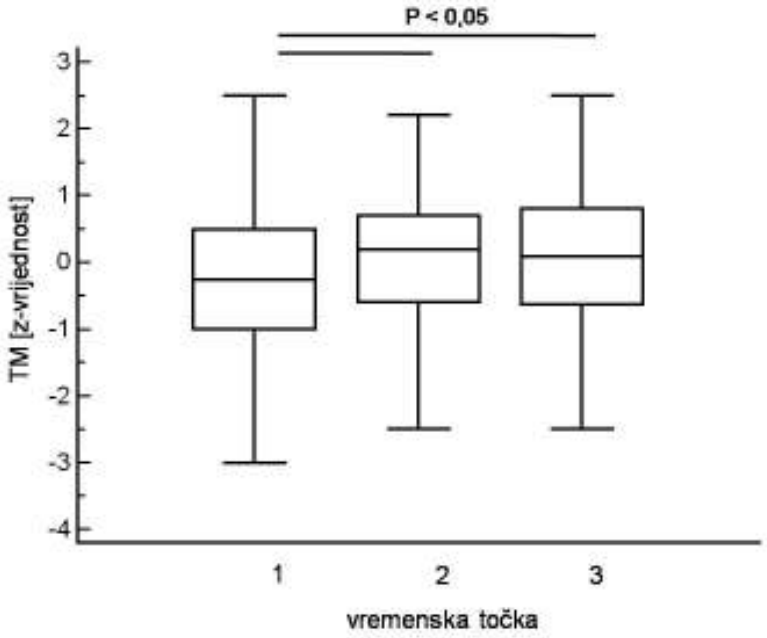
U tri vremenske točke mjerenja uočava se porast Z-vrijednosti tjelesne mase koji je statistički značajan između između prve i druge te prve i treće točke, (Slika 5.3.1.).

Nema statistički značajne razlike u Z-vrijednosti tjelesne visine između pojedinih točaka u tri vremenske točke mjerenja (Slika 5.3.2.).

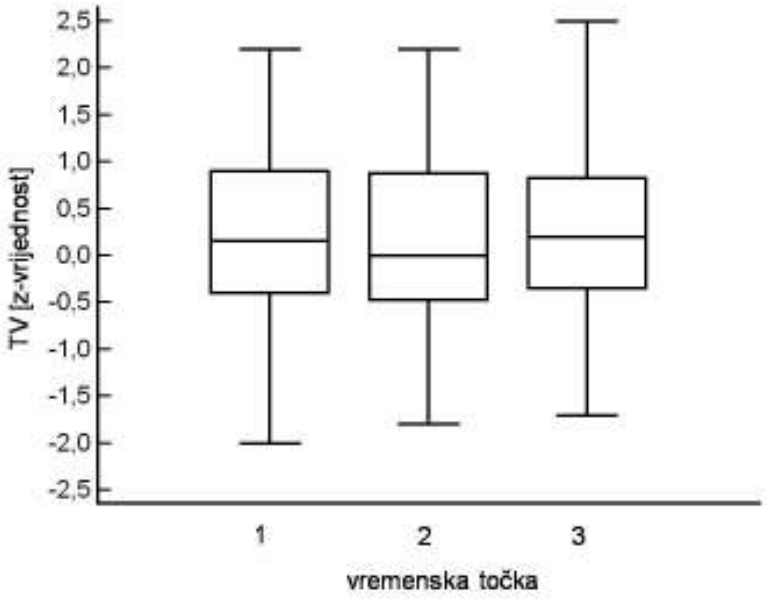
Uočava se porast Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase u tri vremenske točke mjerenja, koji je statistički značajan između prve i druge te prve i treće točke (Slika 4.4.3).

Stupanj spolnog razvoja po Tanneru u cijeloj se skupini povećava tijekom praćenja. Povećava se i broj djece s većim stupnjem spolnog razvoja, što je osobito vidljivo u trećoj vremenskoj točki (Tablica 5.3.1.).

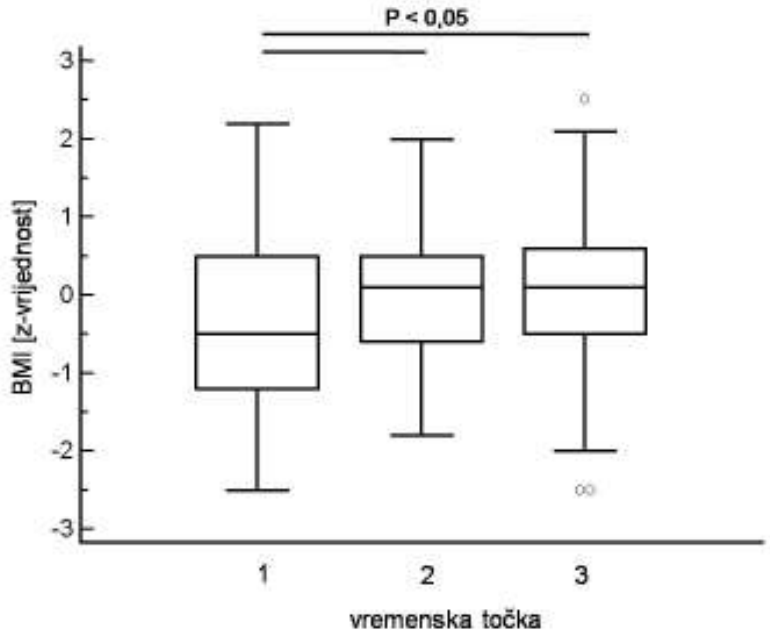
Slika 5.3.1. Box plot prikaz promjena Z-vrijednosti tjelesne mase (TM) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini $P < 0,05$.



Slika 5.3.2. Box plot prikaz promjena Z-vrijednosti tjelesne visine (TV) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja. Statistički značajna razlika na razini $P < 0,05$ nije nađena.



Slika 5.3.3. Box plot prikaz promjena Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



Tablica 5.3.1. Prikaz frekvencije ispitanika s različitim stupnjem spolnog razvoja po Tanneru u tri vremenske točke, uz prikaz stupnja spolnog razvoja aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u svakoj vremenskoj točki.

Tannerov stupanj	Vrijeme 1 N=58	Vrijeme 2 N=51	Vrijeme 3 N=57
I	10	8	4
II	5	5	5
III	19	6	7
IV	20	24	23
V	4	5	18
Prosjek (mean & SD)	3,1 ± 1,2	3,3 ± 1,3	3,8 ± 1,2

5.3.2. Promjene kumulativnog učinka steroida i aktivnosti bolesti tijekom praćenja

Promjene kumulativnog učinka steroida tijekom praćenja nisu statistički analizirane zbog varijabilnosti skupina i malog broja ispitanika po skupini, već su prikazane frekvencijom ispitanika prema broju bodova za svaku vremensku točku, što je prikazano na tablici 5.3.1. i slici 5.3.4. Na početku i na kraju praćenja isti je broj djece koja nisu primala steroide. U djece koja su primala steroide nije došlo do porasta bodova osim u jednog ispitanika u kojeg je zbroj bodova porastao sa 5 na 10 u drugom i trećem mjerenju (Tablica 5.3.2.).

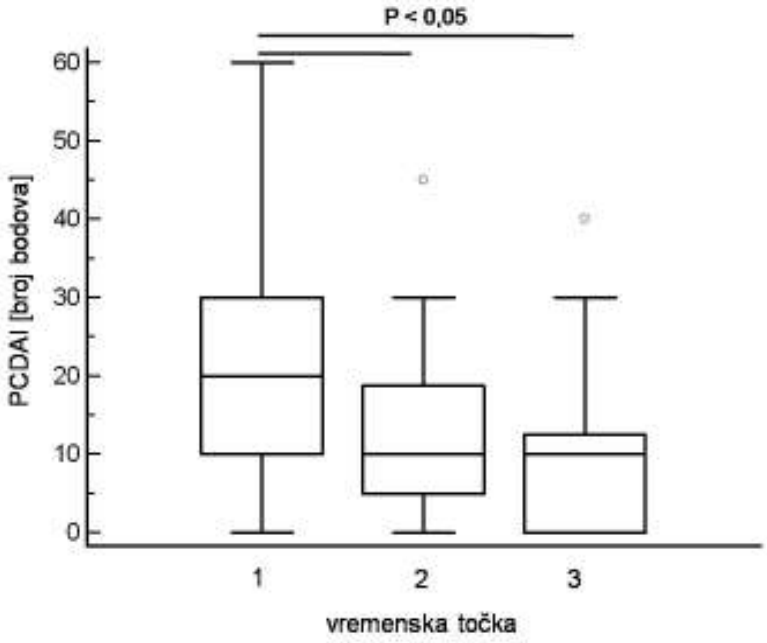
Ispitivanje promjena vrijednosti indeksa aktivnosti Crohnove bolesti (PCDAI) tijekom praćenja učinjeno je testom ANOVA za ponavljana mjerenja što je prikazano box&whisker plotom na slici 5.3.5. U skupini ispitanika s Crohnovom bolešću uočava se smanjenje vrijednosti PCDAI tijekom praćenja. Razlika je statistički značajna između prvog i drugog kao i prvog i trećeg mjerenja (Slika 5.3.4.).

Zbog malog broja ispitanika, promjene aktivnosti bolesti za ulcerozni kolitis nisu statistički analizirane već su grafički prikazane promjenama broja ispitanika u tri vremenske točke na slici 5.3.5. Na početku praćenja, u prvoj vremenskoj točki od ukupno 17, bilo je oko 8 bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom. U daljnje dvije vremenske točke uočava se smanjenje broja bolesnika s aktivnom bolešću (2 u drugoj i 1 u trećoj točki) s porastom bolesnika u remisiji (Slika 5.3.5.).

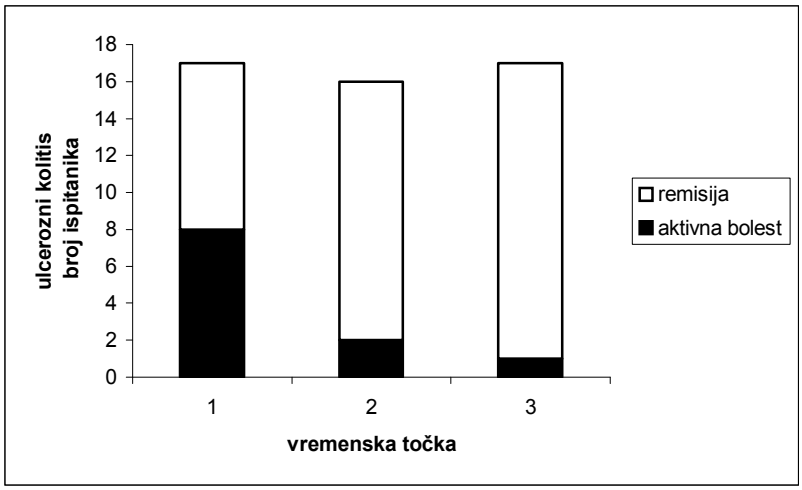
Tablica 5.3.2. Prikaz frekvencije ispitanika prema kumulativnom učinku steroida izraženom u bodovima u tri vremenske točke.

Bodovi	Vrijeme 1 N=58	Vrijeme 2 N=51	Vrijeme 3 N=57
0	19	17	19
1	1	0	1
2	2	1	1
3	1	1	1
4	5	5	5
5	29	25	28
6	1	1	1
10	0	1	1

Slika 5.3.4. Box plot prikaz promjena indeksa aktivnosti Crohnove bolesti (PCDAI)) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



Slika 5.3.5. Grafički prikaz promjena broja ispitanika s aktivnim i inaktivnim ulceroznim kolitisom u tri vremenske točke.



5.3.3. Promjene laboratorijskih parametara tijekom praćenja

Ispitivanje promjena vrijednosti laboratorijskih parametara tijekom praćenja učinjeno je za sve parametre testom ANOVA što je prikazano box&whisker plotom. Ispitivanje je učinjeno za slijedeće parametre: ukupni kalcij, anorganske fosfate, paratiroidni hormon, ukupnu alkalnu fosfatazu, postotak koštane alkalne fosfataze, 25-hidroksi kolekalciferol, osteokalcin, prokolagen, telopeptid u serumu, telopeptid u mokraći, kalcij u 24-h mokraći i omjer kalcija i kreatinina u 24-h mokraći (Slike od 5.3.6. do 5.3.17.).

Prema rezultatima ispitivanja tijekom praćenja, nema statistički značajne razlike u vrijednostima kalcija u serumu između pojedinih točaka mjerenja (Slika 5.3.6.).

U tri vremenske točke mjerenja nema statistički značajne razlike u vrijednostima anorganskih fosfata (P) u serumu između pojedinih točaka mjerenja (Slika 5.3.7.).

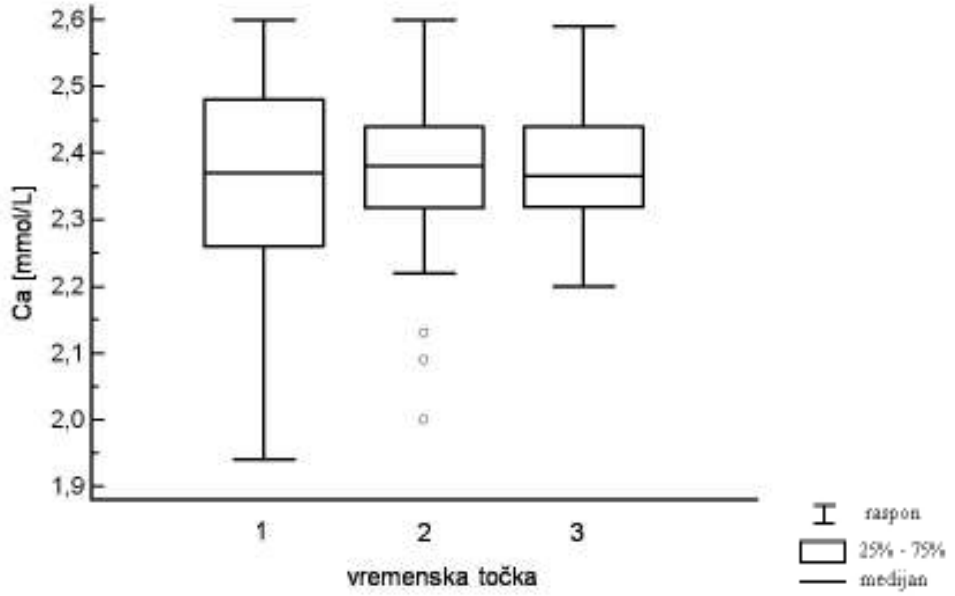
Isto tako, nema statistički značajne razlike u vrijednostima paratiroidnog hormona u tri vremenske točke mjerenja između pojedinih točaka mjerenja (Slika 5.3.8.).

Vrijednost ukupne alkalne fosfataze je statistički značajno porasla od prve do druge vremenske točke. U trećoj su točki vrijednosti niže u odnosu na drugu ali razlika nije statistički značajna. Također nema statistički značajne razlike u vrijednostima između prve i treće točke (Slika 5.3.9.).

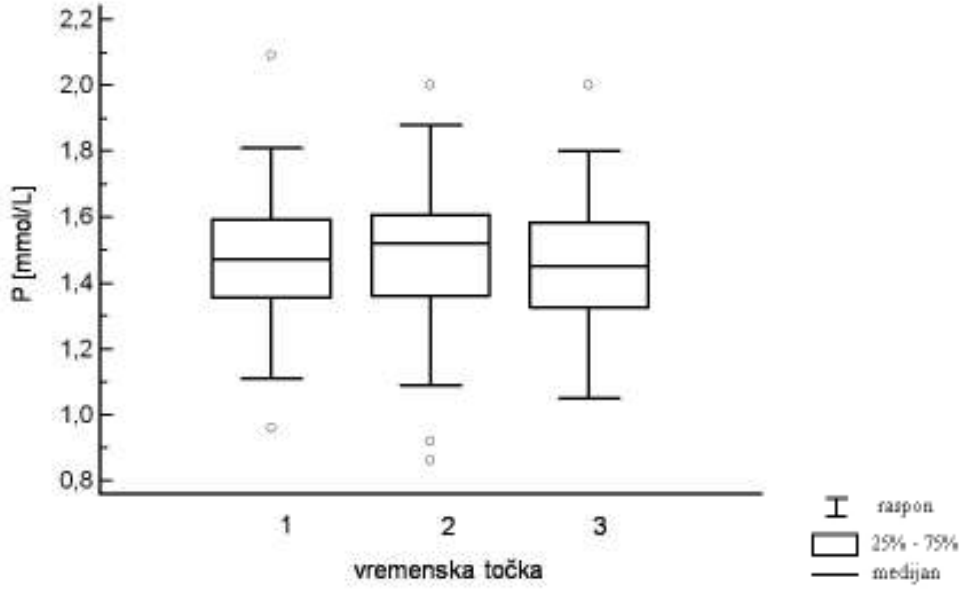
Praćenjem u tri vremenske točke porastao je udio koštane alkalne fosfataze a razlika je statistički značajna između prve i treće točke (Slika 5.3.10.).

U sve tri vremenske točke nema statistički značajne razlike u vrijednostima 25-OH vitamina D između pojedinih točaka mjerenja. Uočava se porast vrijednosti s vremenom, iako su srednje vrijednosti ispod granice normale, uz veći rasap podataka, (Slika 5.3.11.).

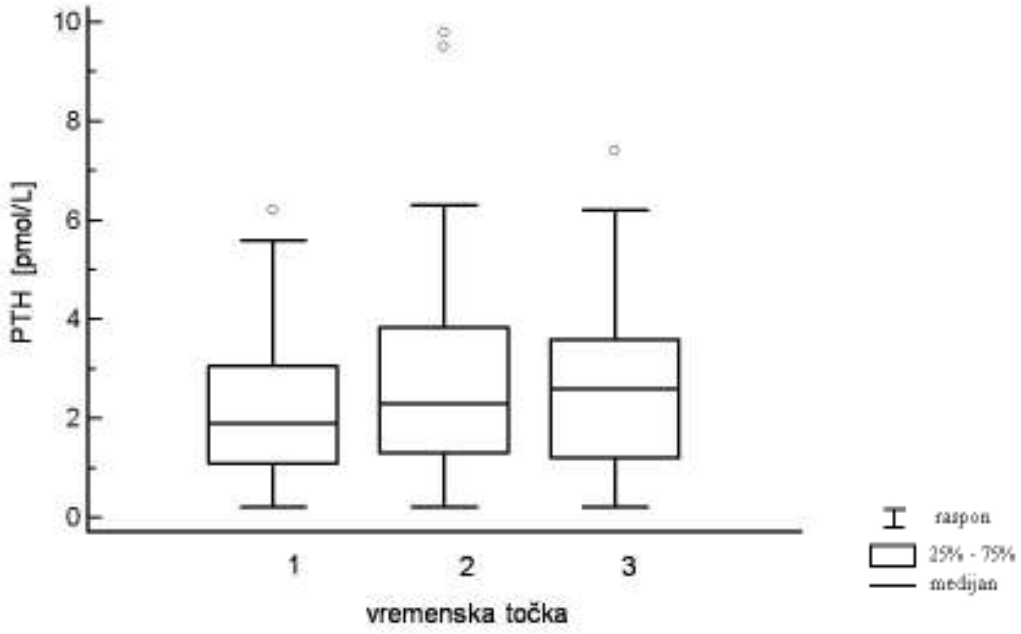
Slika 5.3.6. Box plot prikaz promjena vrijednosti ukupnog kalcija u serumu (Ca) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja. Statistički značajna razlika na razini P<0,05 nije nađena između vremenskih točaka.



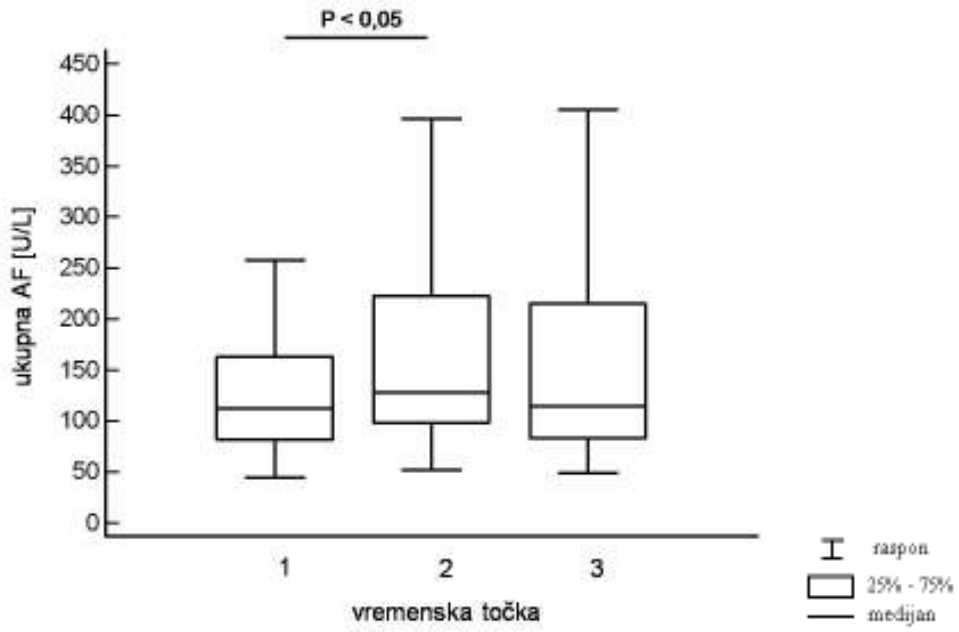
Slika 5.3.7. Box plot prikaz promjena vrijednosti anorganskih fosfata (P) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja. Statistički značajna razlika na razini P<0,05 nije nađena između vremenskih točaka.



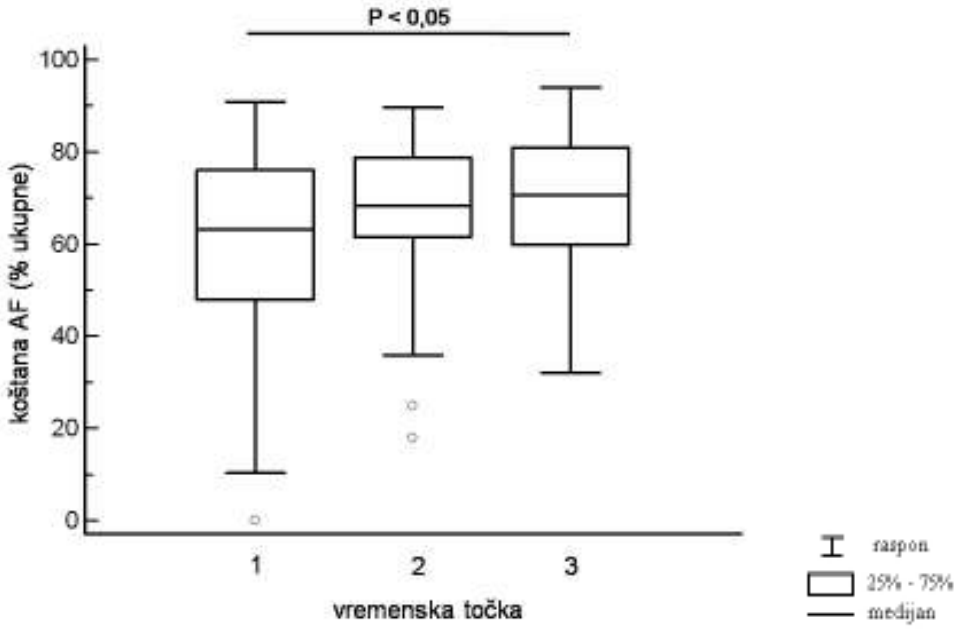
Slika 5.3.8. Box plot prikaz promjena vrijednosti paratiroidnog hormona (PTH) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja. Statistički značajna razlika na razini P<0,05 nije nađena između vremenskih točaka.



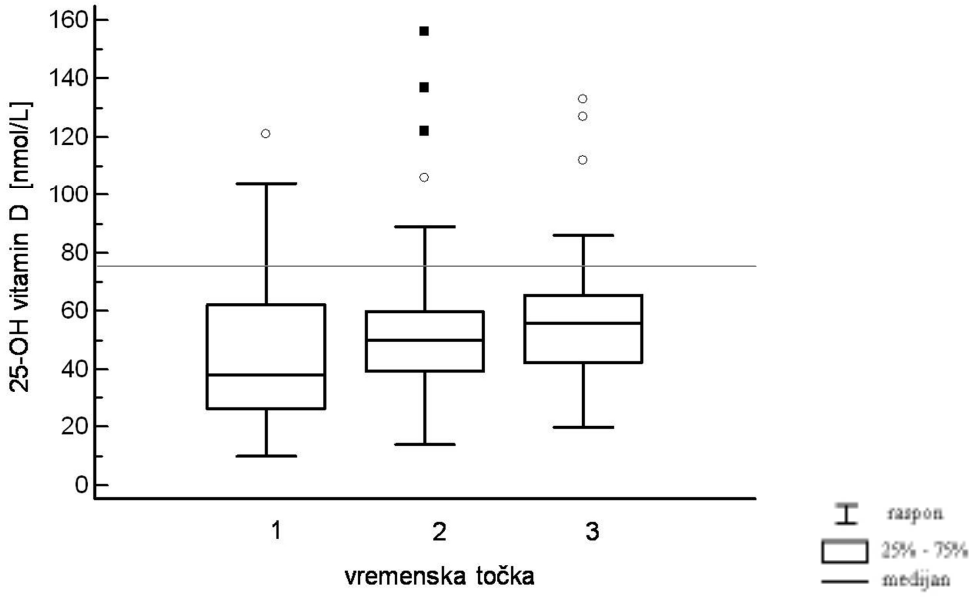
Slika 5.3.9. Box plot prikaz promjena vrijednosti ukupne alkalne fosfataze (AF) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



Slika 5.3.10. Box plot prikaz promjena koštane alkalne fosfataze, izražene u postocima u tri vremenske točke, analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



Slika 5.3.11. Box plot prikaz promjena 25-OH vitamina D u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja. Statistički značajna razlika na razini P<0,05 nije nađena između vremenskih točaka. Naznačena je donja granica normalnih vrijednosti 25-OH D vitamina (75 nmol/L).



Praćenjem u tri vremenske točke porasla je vrijednost osteokalcina sa statistički značajnom razlikom između prve i treće točke, uz veći rasap podataka u 2. i 3. točki (Slika 5.3.12.).

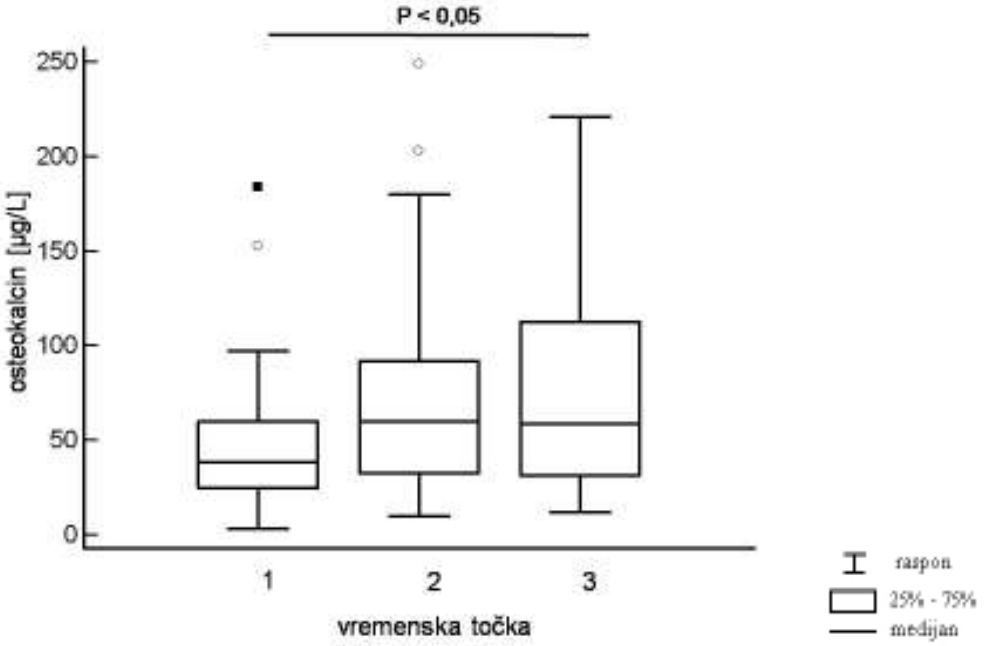
Nadalje, u tri vremenske točke porasla je vrijednost prokolagena a razlika je statistički značajna između prve i treće točke, uz veći rasap podataka u 3. točki (Slika 5.3.13.).

Vrijednost telopeptida u serumu se smanjila u trećoj točki u odnosu prvu i drugu a razlika je statistički značajna između prve i treće vremenske točke (Slika 5.3.14.).

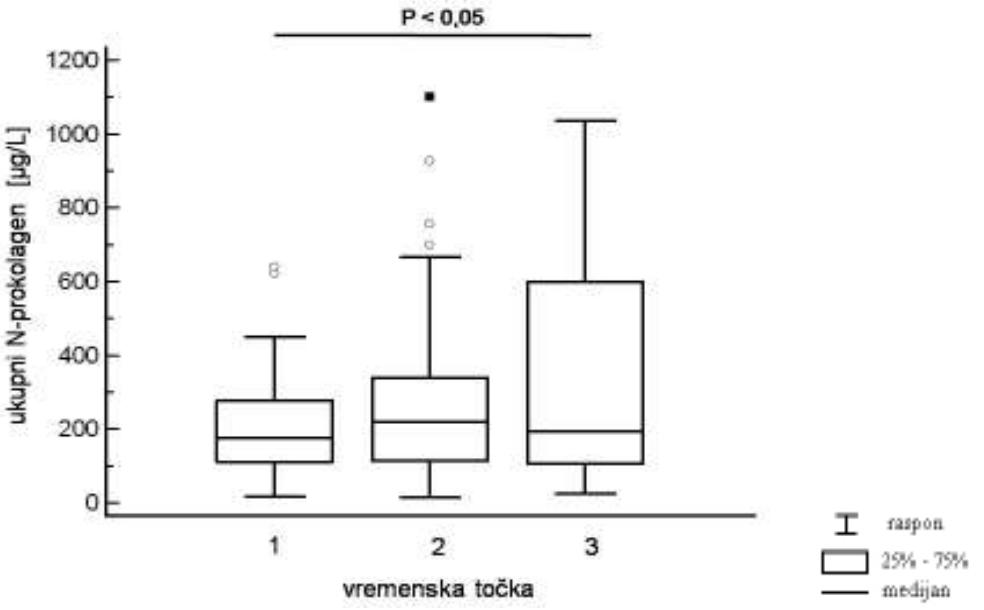
U sve tri vremenske točke nema statistički značajne razlike u vrijednostima telopeptida u urinu između pojedinih točaka mjerenja. Uočava se rasap podataka, osobito u drugoj točki mjerenja, uz napomenu da je broj ispitanika u drugoj i trećoj točki mjerenja bio manji zbog ukidanja pretrage (Slika 5.3.15.).

Isto tako, u sve tri vremenske točke mjerenja nema statistički značajne razlike u vrijednostima kalcija u 24-h mokraći između pojedinih točaka mjerenja (Slika 5.3.16.), kao što nema niti statistički značajne razlike u omjeru kalcija i kreatinina u 24-urinu između pojedinih točaka mjerenja (Slika 5.3.17.).

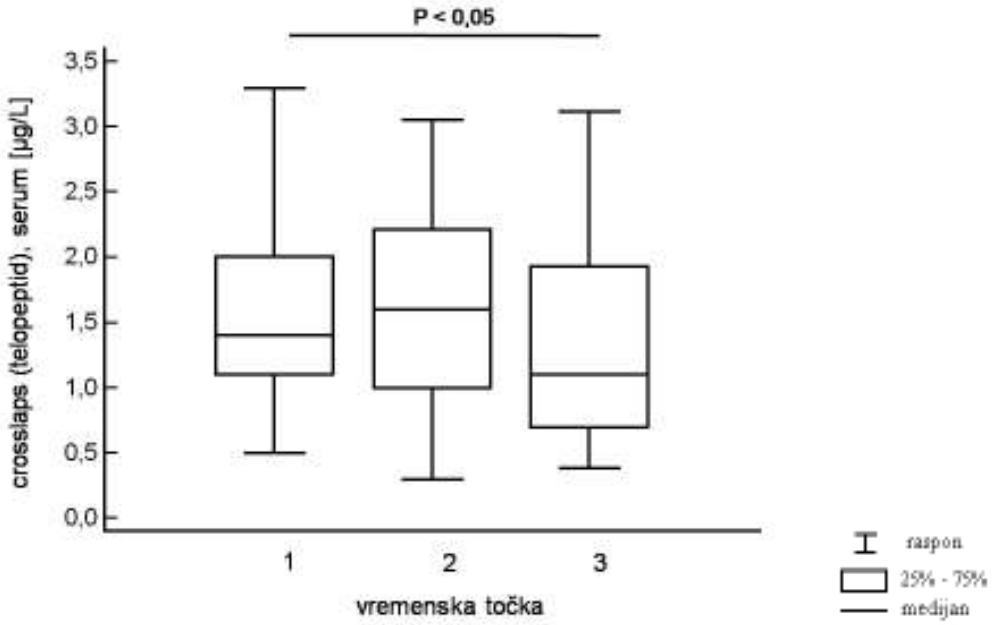
Slika 5.3.12. Box plot prikaz promjena vrijednosti osteokalcina u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



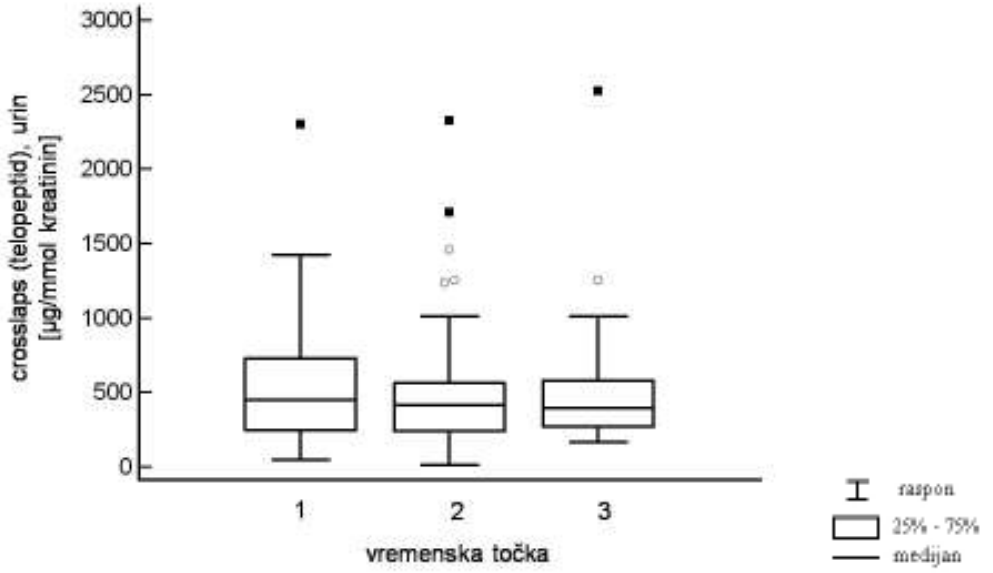
Slika 5.3.13. Box plot prikaz promjena vrijednosti prokolagena u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



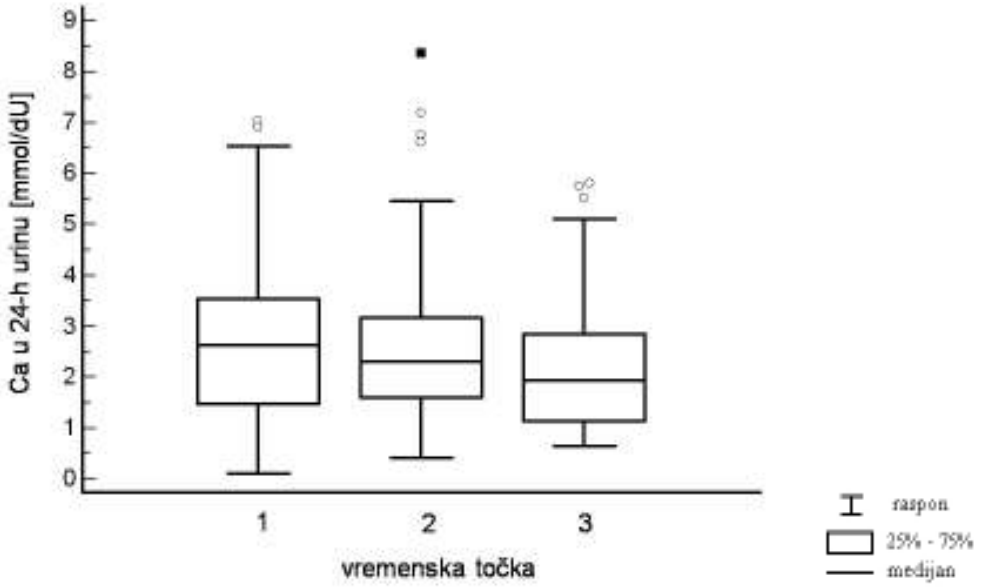
Slika 5.3.14. Box plot prikaz promjena vrijednosti telopeptida u serumu u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



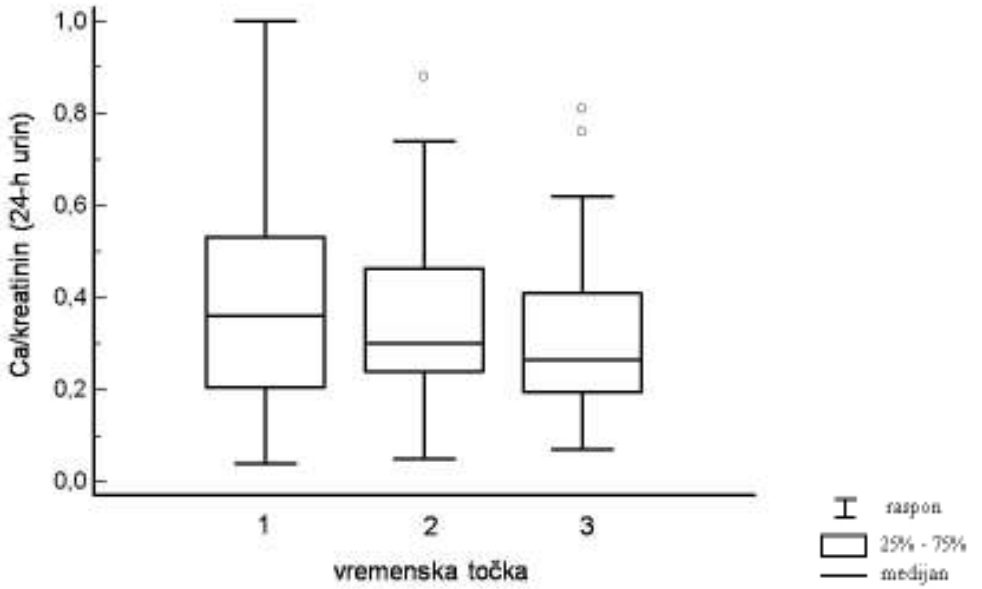
Slika 5.3.15. Box plot prikaz promjena vrijednosti telopeptida u mokraći u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja. Statistički značajna razlika na razini P<0,05 nije nađena između vremenskih točaka.



Slika 5.3.16. Box plot prikaz promjena vrijednosti kalcija u 24-h mokraći u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja. Statistički značajna razlika na razini P<0,05 nije nađena između vremenskih točaka.



Slika 5.3.17. Box plot prikaz promjena omjera kalcija i kreatinina u 24-urinu u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja. Statistički značajna razlika na razini P<0,05 nije nađena između vremenskih točaka.



5.3.4. Promjene ultrazvučnih parametara i DXA tijekom praćenja

Ispitivanje promjena vrijednosti ultrazvučnih parametara desne pete (BMD, QUI, BUA, SOS) i Z-vrijednosti BUA i SOS učinjeno je za sve parametre testom ANOVA za ponavljana mjerenja što je prikazano box&whisker plotom na slikama od 5.3.18. do 5.3.24. Z-vrijednosti DXA tijekom praćenja analizirane su pomoću Studentovog-t testa za ponavljana mjerenja.

Praćenjem u tri vremenske točke mineralna gustoća kosti (BMD) desne pete je porasla. Razlika je statistički značajna između prve i druge, prve i treće te između druge i treće točke mjerenja (Slika 5.3.18.).

U tri vremenske točke mjerenja porasla je i vrijednost indeksa kvantitativnog ultrazvuka (QUI). Razlika je statistički značajna između prve i druge te između prve i treće točke mjerenja (Slika 5.3.19.).

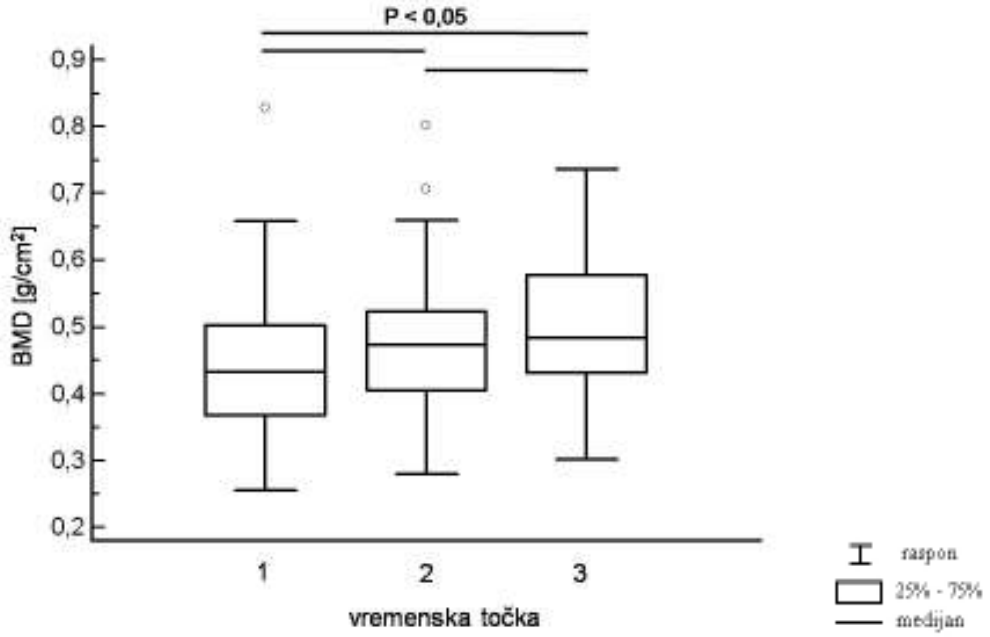
Vrijednost slabljenja ultrazvučnog vala (BUA) pri prolasku kroz desnu petnu kost je praćenjem u tri vremenske točke porasla a razlika je statistički značajna između prve i treće točke (Slika 5.3.20.).

Praćenjem u tri vremenske točke porasla je brzina ultrazvučnog vala (SOS) a porast je statistički značajan između prve i druge te prve i treće točke mjerenja (Slika 5.3.21.).

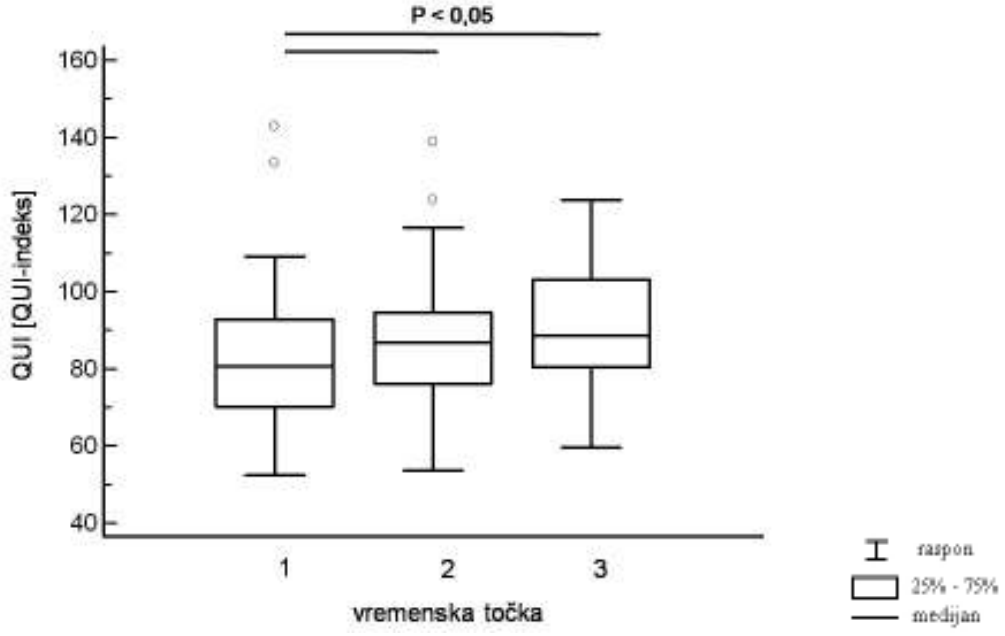
U sve tri vremenske točke mjerenja nema statistički značajne razlike u Z-vrijednosti slabljenja ultrazvučnog vala desne pete između pojedinih točaka mjerenja (Slika 5.3.22.).

Z-vrijednost brzine ultrazvučnog vala (SOS) desne petne kosti porasla je u tri vremenske točke, a porast je statistički značajan između prve i treće točke mjerenja (Slika 5.3.23.).

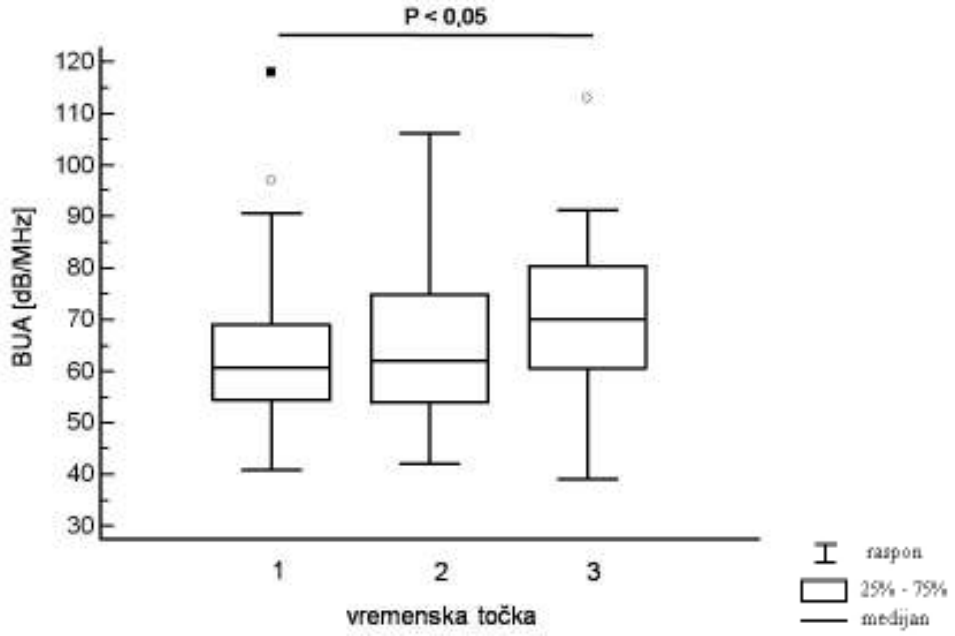
Slika 5.3.18. Box plot prikaz promjena vrijednosti mineralne gustoće kosti (BMD) desne pete u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka.
Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



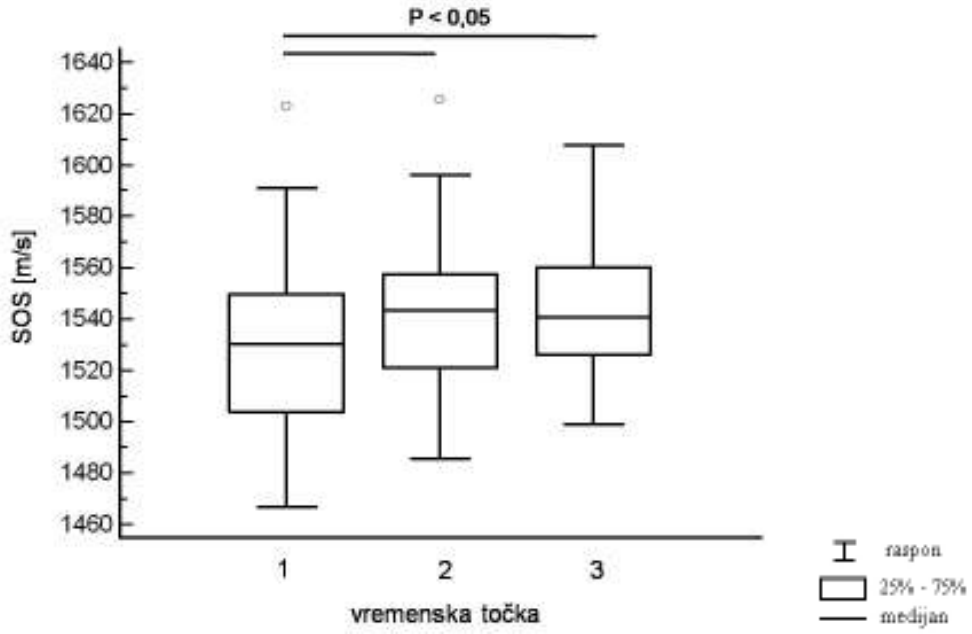
Slika 5.3.19. Box plot prikaz promjena vrijednosti indeksa kvantitativnog ultrazvuka (QUI) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



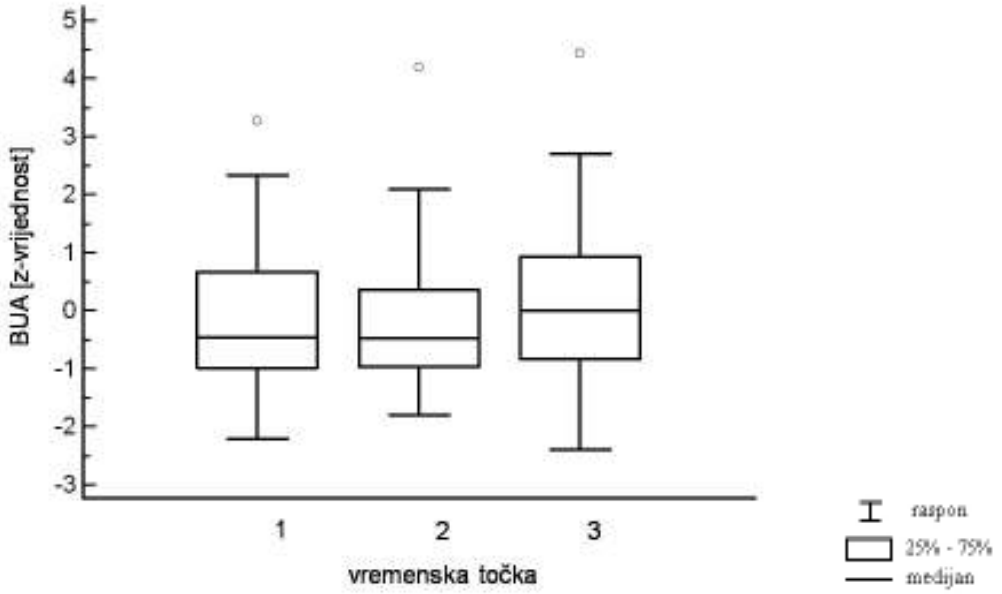
Slika 5.3.20. Box plot prikaz promjena vrijednosti slabljenja ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost (BUA), u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



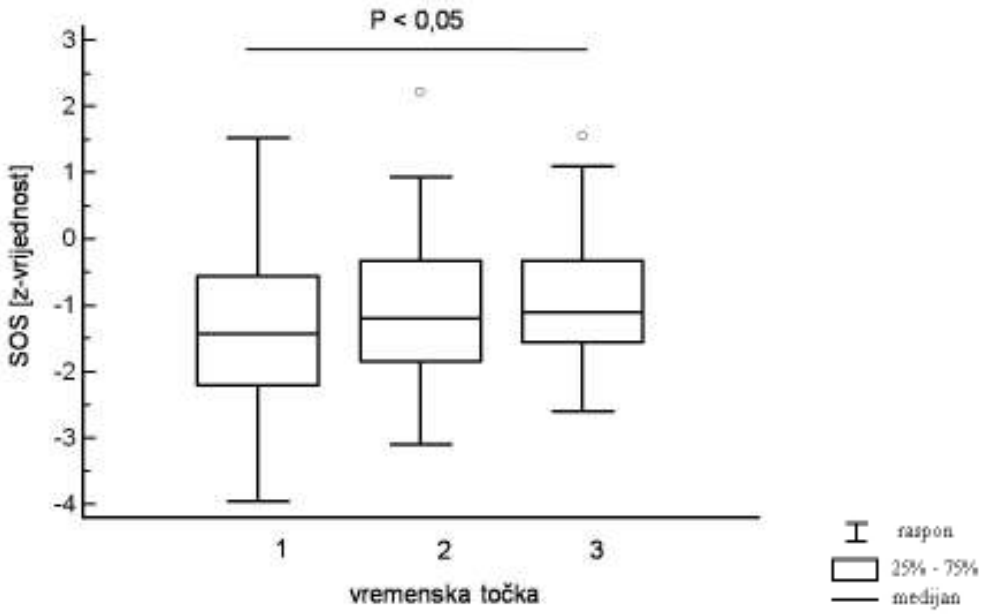
Slika 5.3.21. Box plot prikaz promjena vrijednosti brzine ultrazvučnog vala (SOS) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



Slika 5.3.22. Box plot prikaz promjena Z-vrijednosti slabljenja ultrazvučnog vala (BUA) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja. Statistički značajna razlika na razini P<0,05 nije nađena između vremenskih točaka.

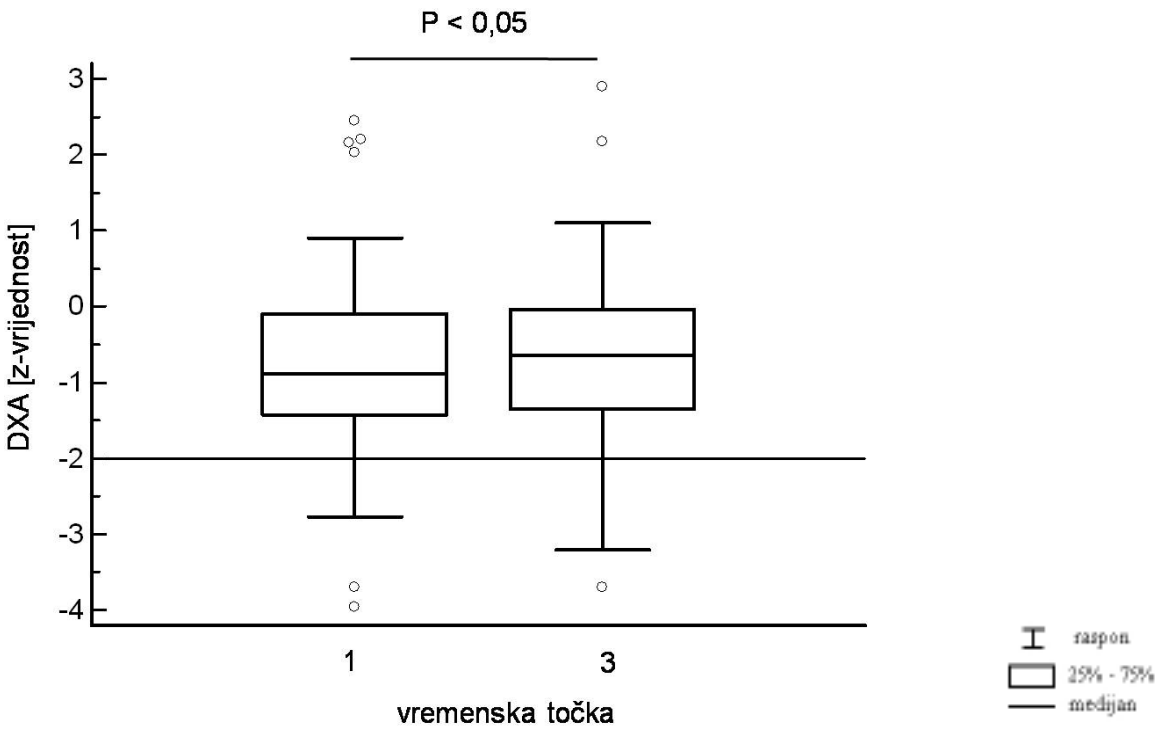


Slika 5.3.23. Box plot prikaz promjena Z-vrijednosti brzine ultrazvučnog vala (SOS) u tri vremenske točke analiziranih pomoću testa ANOVA za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.



U dvije točke mjerenja, na početku i kraju ispitivanja, postoji statistički značajna razlika s porastom Z-vrijednosti DXA. Većini ispitanika je Z-vrijednost iznad granice za smanjenu gustoću kosti. Najniže Z-vrijednosti u obje vremenske točke odnose se na dva ista ispitanika (Slika 5.3.24.).

Slika 5.3.24. Box plot prikaz promjena Z-vrijednosti DXA u dvije vremenske točke analiziranih pomoću Studentovog-t testa za ponavljana mjerenja, uz naznačenu statističku značajnost između pojedinih točaka. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05. Naznačena je granična Z-vrijednost (-2,0) za smanjenu gustoću kosti za dob.



5.4. Ispitivanje povezanosti između varijabli

5.4.1. Povezanost antropometrijskih parametara - indeksa tjelesne mase, tjelesne mase i tjelesne visine, i odabranih varijabli

Povezanost Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI), tjelesne mase (TM) i tjelesne visine (TV), ispitivana je s laboratorijskim parametrima koštane pregradnje, Z-vrijednostima ultrazvučnih parametara BUA i SOS i sa Z-vrijednošću DXA, u sve tri vremenske točke. Ispitivana je povezanost sa slijedećim laboratorijskim parametrima: koštanom alkalnom fosfatazom (%), 25-OH vitaminom D, osteokalcinom, prokolagenom, telopeptidom u serumu i telopeptidom u mokraći.

Povezanost je analizirana Pearsonovom korelacijom. Razina povezanosti izražena je koeficijentom korelacije (r) a statistički značajna razlika je priznata na razini $P<0,05$.

Povezanost Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase i odabranih varijabli prikazana je na tablicama 5.4.1, 54.2. i 5.4.3.

U prvoj i trećoj vremenskoj točki Z-vrijednost indeksa tjelesne mase je statistički značajno pozitivno povezana sa Z-vrijednošću DXA (Tablica 5.4.1. i 5.4.3.).

Povezanost Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase i ostalih parametara nije statistički značajna niti u jednoj vremenskoj točki.

Tablica 5.4.1. Ispitivanje povezanosti Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI) i odabranih varijabli u prvoj vremenskoj točki pomoću Pearsonove korelacije, izražene koeficijentom korelacije r, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (r)	P-vrijednost
25-OH D (nmol/L)	-0.061	0.651
Koštana alkalna fosfataza (%)	-0.192	0.148
Osteokalcin (µg/L)	-0.190	0.156
Prokolagen (µg/L)	-0.223	0.094
Telopeptid u serumu (µg/L)	0.129	0.340
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	-0.940	0.522
SOS (Z-vrijednost)	0.153	0.251
BUA (Z-vrijednost)	0.250	0.058
DXA (Z-vrijednost)	0.345	**0.008**

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala;
BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost;
DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Tablica 5.4.12. Ispitivanje povezanosti Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI) i odabranih varijabli u drugoj vremenskoj točki pomoću Pearsonove korelacije, izražene koeficijentom korelacije r. Statistički značajna razlika na razini P<0,05 nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (r)	P-vrijednost
25-OH D (nmol/L)	-0.031	0.836
Koštana alkalna fosfataza (%)	-0.072	0.632
Osteokalcin (µg/L)	-0.104	0.467
Prokolagen (µg/L)	-0.147	0.313
Telopeptid u serumu (µg/L)	-0.120	0.411
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	0.126	0.493
SOS (Z-vrijednost)	-0.024	0.867
BUA (Z-vrijednost)	0.198	0.169

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala;
BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.4.3. Ispitivanje povezanosti Z-vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI) i odabranih varijabli u trećoj vremenskoj točki pomoću Pearsonove korelacije, izražene koeficijentom korelacije r, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (r)	P-vrijednost
25-OH D (nmol/L)	0.212	0.136
Koštana alkalna fosfataza (%)	0.034	0.803
Osteokalcin (µg/L)	0.131	0.333
Prokolagen (µg/L)	0.002	0.990
Telopeptid u serumu (µg/L)	0.045	0.737
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	0.166	0.439
SOS (Z-vrijednost)	0.042	0.768
BUA (Z-vrijednost)	0.217	0.115
DXA (Z-vrijednost)	0.379	**0.004**

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala;
BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost;
DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Povezanost Z-vrijednosti tjelesne mase (TM) i odabranih varijabli prikazana je na tablicama 5.4.4, 5.4.5. i 5.4.6.

Statistički je značajna pozitivna povezanost Z-vrijednosti tjelesne mase i Z-vrijednosti DXA u prvoj i trećoj vremenskoj točki. U trećoj je vremenskoj točki statistički značajna pozitivna povezanost sa Z-vrijednosti BUA.

Povezanost Z-vrijednosti tjelesne mase i ostalih parametara nije statistički značajna niti u jednoj vremenskoj točki.

Tablica 5.4.4. Ispitivanje povezanosti Z-vrijednosti tjelesne mase (TM) i odabranih varijabli u prvoj vremenskoj točki pomoću Pearsonove korelacije, izražene koeficijentom korelacije r, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (r)	P-vrijednost
25-OH D (nmol/L)	-0.190	0.152
Koštana alkalna fosfataza (%)	-0.067	0.612
Osteokalcin (µg/L)	-0.129	0.339
Prokolagen (µg/L)	-0.095	0.498
Telopeptid u serumu (µg/L)	0.202	0.132
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	0.070	0.631
SOS (Z-vrijednost)	0.216	0.103
BUA (Z-vrijednost)	0.312	**0.017**
DXA (Z-vrijednost)	0.525	**<0.001**

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala;
BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost;
DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Tablica 5.4.5. Ispitivanje povezanosti Z-vrijednosti tjelesne mase (TM) i odabranih varijabli u drugoj vremenskoj točki pomoću Pearsonove korelacije, izražene koeficijentom korelacije r. Statistički značajna razlika na razini P<0,05 nije nađena.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (r)	P-vrijednost
25-OH D (nmol/L)	-0.080	0.582
Koštana alkalna fosfataza (%)	-0.045	0.768
Osteokalcin (µg/L)	-0.034	0.813
Prokolagen (µg/L)	0.039	0.788
Telopeptid u serumu (µg/L)	-0.051	0.728
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	0.047	0.800
SOS (Z-vrijednost)	0.021	0.887
BUA (Z-vrijednost)	0.219	0.127

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala;
BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.4.6. Ispitivanje povezanosti Z-vrijednosti tjelesne mase (TM) i odabranih varijabli u trećoj vremenskoj točki pomoću Pearsonove korelacije, izražene koeficijentom korelacije r, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (r)	P-vrijednost
25-OH D (nmol/L)	0.184	0.197
Koštana alkalna fosfataza (%)	0.004	0.974
Osteokalcin (µg/L)	0.108	0.422
Prokolagen (µg/L)	0.158	0.241
Telopeptid u serumu (µg/L)	0.089	0.508
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	-0.030	0.890
SOS (Z-vrijednost)	0.096	0.503
BUA (Z-vrijednost)	0.334	**0.014**
DXA (Z-vrijednost)	0.511	**<0.001**

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala;
BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost;
DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Povezanost Z-vrijednosti tjelesne visine (TV) i odabranih varijabli u tri vremenske točke, prikazana je na tablicama 5.4.7, 5.4.8. i 5.4.9.

Statistički je značajna pozitivna povezanost Z-vrijednosti tjelesne visine i vrijednosti telopeptida u serumu i urinu u prvoj točki, kao i prokolagena u drugoj vremenskoj točki.

U prvoj vremenskoj točki statistički je značajna pozitivna povezanost Z-vrijednosti tjelesne visine i Z-vrijednosti DXA, SOS i BUA, dok je u trećoj vremenskoj točki značajna pozitivna povezanost sa Z-vrijednosti DXA i BUA (Tablice 5.4.7. i 5.4.9). U drugoj vremenskoj točki nema značajne povezanosti s denzitometrijskim parametrima (Tablica 5.4.8.).

Tablica 5.4.7. Ispitivanje povezanosti Z-vrijednosti tjelesne visine (TV) i odabranih varijabli u prvoj vremenskoj točki pomoću Pearsonove korelacije, izražene koeficijentom korelacije r, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (r)	P-vrijednost
25-OH D (nmol/L)	-0.243	0.066
Koštana alkalna fosfataza (%)	0.100	0.454
Osteokalcin (μg/L)	0.095	0.481
Prokolagen (μg/L)	0.171	0.198
Telopeptid u serumu (μg/L)	0.262	**0.049**
Telopeptid u mokraći (μg/mmol kreatinina)	0.347	**0.014**
SOS (Z-vrijednost)	0.281	**0.033**
BUA (Z-vrijednost)	0.298	**0.023**
DXA (Z-vrijednost)	0.622	**<0.001**

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Tablica 5.4.8. Ispitivanje povezanosti Z-vrijednosti tjelesne visine (TV) i odabranih varijabli u drugoj vremenskoj točki pomoću Pearsonove korelacije, izražene koeficijentom korelacije r, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (r)	P-vrijednost
25-OH D (nmol/L)	-0.223	0.131
Koštana alkalna fosfataza (%)	0.047	0.755
Osteokalcin (μg/L)	0.097	0.498
Prokolagen (μg/L)	0.285	**0.045**
Telopeptid u serumu (μg/L)	0.174	0.232
Telopeptid u mokraći (μg/mmol kreatinina)	-0.079	0.667
SOS (Z-vrijednost)	0.055	0.705
BUA (Z-vrijednost)	0.166	0.250

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.4.9. Ispitivanje povezanosti Z-vrijednosti tjelesne visine (TV) i odabranih varijabli u trećoj vremenskoj točki pomoću Pearsonove korelacije, izražene koeficijentom korelacije r, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (r)	P-vrijednost
25-OH D (nmol/L)	0.024	0.869
Koštana alkalna fosfataza (%)	-0.046	0.737
Osteokalcin (µg/L)	-0.004	0.976
Prokolagen (µg/L)	0.165	0.220
Telopeptid u serumu (µg/L)	0.122	0.365
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	-0.356	0.087
SOS (Z-vrijednost)	0.129	0.365
BUA (Z-vrijednost)	0.390	**0.004**
DXA (Z-vrijednost)	0.488	**<0.001**

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala;
BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost;
DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

5.4.2. Povezanost stupnja spolnog razvoja po Tanneru i ostalih varijabli

Povezanost stupnja spolnog razvoja po Tanneru ispitivana je u odnosu na antropometrijske, laboratorijske i denzitometrijske parametre pomoću Spearmanove rang korelacije. Posebno je analizirana povezanost s koštanom dobi. Razina povezanosti izražena je koeficijentom korelacije (rho) a statistički značajna razlika je priznata na razini $P<0,05$.

Značajna je pozitivna povezanost trajanja bolesti i stupnja spolnog razvoja.

U sva tri mjerenja uočena je statistički značajna pozitivna povezanost stupnja spolnog razvoja s indeksom tjelesne mase (BMI), dok isto nije opaženo za Z-vrijednosti BMI, TT i TM.

U laboratorijskim se parametrima uočava značajna negativna povezanost vrijednosti osteokalcina, telopeptida u serumu i urinu i vrijednosti anorganskih fosfata u prvom mjerenju.

U drugoj i trećoj vremenskoj točki, s većim stupnjem pubertetskog razvoja, ta je povezanost još izraženija. U drugoj vremenskoj točki negativna se povezanost uočava još i s prokolagenom i 25-OH vitaminom D, a u trećem mjerenju i s postotkom koštane alkalne fosfataze. Pozitivna povezanost uočena je u drugom mjerenju samo za 24-h kalciuriju a u trećem mjerenju s razinom paratiroidnog hormona.

Nema statistički značajne povezanosti stupnja spolnog razvoja sa Z-vrijednosti DXA niti u jednom mjerenju. Međutim, značajna se negativna povezanost uočava s ultrazvučnim parametrima, u prvom mjerenju sa Z-vrijednosti BUA a u drugom i trećem sa Z-vrijednostima i BUA i SOS.

Tablica 5.4.10. Ispitivanje povezanosti stupnja spolnog razvoja po Tanneru i ostalih varijabli u prvoj vremenskoj točki pomoću Spearmanove rang korelacije, izražene koeficijentom korelacije rho, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (rho)	P-vrijednost
Trajanje bolesti (mjeseci)	0.815	**<0.001**
Dob (godine)	0.087	0.518
PCDAI (broj bodova)	0.025	0.877
BMI (kg/m^2)	0.402	**0.002**
BMI (Z-vrijednost)	0.001	0.991
TM (Z-vrijednost)	-0.077	0.567
TV (Z-vrijednost)	-0.192	0.149
Ukupni kalcij (mmol/L)	-0.148	0.268
Anorganski fosfati (mmol/L)	-0.324	**0.014**
25-OH D (nmol/L)	-0.212	0.111
PTH (pmol/L)	-0.008	0.954
Koštana alkalna fosfataza (%)	-0.126	0.347
Osteokalcin (µg/L)	-0.406	**0.002**
Prokolagen (µg/L)	-0.230	0.082
Telopeptid u serumu (µg/L)	-0.355	**0.007**
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	-0.452	**0.001**
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	0.329	0.013
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0.189	0.164
QUI (%)	-0.123	0.357
BMD (g/cm^2)	-0.133	0.320
BUA (dB/MHz)	0.043	0.749
SOS (m/s)	-0.212	0.110
BUA (Z-vrijednost)	-0.325	**0.013**
SOS (Z-vrijednost)	-0.209	0.116
DXA (Z-vrijednost)	-0.043	0.749

PCDAI –engl. „pediatric Crohn's disease activity index“ – indeks aktivnosti Crohnove bolesti
BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon; BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

Tablica 5.4.11. Ispitivanje povezanosti stupnja spolnog razvoja po Tanneru i ostalih varijabli u drugoj vremenskoj točki pomoću Spearmanove rang korelacije, izražene koeficijentom korelacije rho, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (rho)	P-vrijednost
PCDAI (broj bodova)	0.067	0.715
BMI (kg/m^2)	0.531	**<0.001**
BMI (Z-vrijednost)	0.124	0.400
TM (Z-vrijednost)	-0.048	0.745
TV (Z-vrijednost)	-0.340	**0.018**
Ukupni kalcij (mmol/L)	-0.145	0.326
Anorganski fosfati (mmol/L)	-0.297	**0.040**
25-OH D (nmol/L)	-0.364	**0.015**
PTH (pmol/L)	0.041	0.781
Koštana alkalna fosfataza (%)	-0.266	0.081
Osteokalcin (µg/L)	-0.525	**<0.001**
Prokolagen (µg/L)	-0.522	**<0.001**
Telopeptid u serumu (µg/L)	-0.412	**0.004**
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	-0.255	0.182
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	0.326	**0.033**
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0.119	0.452
QUI (%)	-0.254	0.085
BMD (g/cm^2)	-0.253	0.083
BUA (dB/MHz)	0.002	0.991
SOS (m/s)	-0.385	**0.008**
BUA (Z-vrijednost)	-0.386	**0.007**
SOS (Z-vrijednost)	-0.361	**0.013**

PCDAI –engl. „pediatric Crohn's disease activity index“ – indeks aktivnosti Crohnove bolesti
BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon;
BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.4.12. Ispitivanje povezanosti stupnja spolnog razvoja po Tanneru i ostalih varijabli u trećoj vremenskoj točki pomoću Spearmanove rang korelacije, izražene koeficijentom korelacije rho, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (rho)	P-vrijednost
PCDAI (broj bodova)	0.288	0.071
BMI (kg/m^2)	0.404	**0.002**
BMI (Z-vrijednost)	0.003	0.985
TM (Z-vrijednost)	-0.080	0.555
TV (Z-vrijednost)	-0.198	0.141
Ukupni kalcij (mmol/L)	-0.066	0.627
Anorganski fosfati (mmol/L)	-0.192	0.156
25-OH D (nmol/L)	-0.208	0.143
PTH (pmol/L)	0.301	**0.027**
Koštana alkalna fosfataza (%)	-0.486	**<0.001**
Osteokalcin (µg/L)	-0.427	**0.001**
Prokolagen (µg/L)	-0.578	**<0.001**
Telopeptid u serumu (µg/L)	-0.537	**<0.001**
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	-0.477	**0.018**
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	0.121	0.374
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0.008	0.956
QUI (%)	-0.236	0.079
BMD (g/cm^2)	-0.218	0.106
BUA (dB/MHz)	-0.232	0.085
SOS (m/s)	-0.205	0.129
BUA (Z-vrijednost)	-0.308	**0.028**
SOS (Z-vrijednost)	-0.484	**<0.001**
DXA (Z-vrijednost)	-0.221	0.102

PCDAI –engl. „pediatric Crohn's disease activity index“ – indeks aktivnosti Crohnove bolesti
BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon;
BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

5.4.2.1. Povezanost stupnja spolnog razvoja po Tanneru i koštane dobi

U naših je ispitanika statistički značajna pozitivna povezanost stupnja spolnog razvoja s koštanom dobi na početku i na kraju ispitivanja (Tablica 5.4.13.).

Tablica 5.4.13. Ispitivanje povezanosti stupnja spolnog razvoja po Tanneru i koštane dobi u prvoj i trećoj vremenskoj točki pomoću Spearmanove rang korelacije, izražene koeficijentom korelacije rho, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika na razini P<0,05 je istaknuta.

Varijabla 1 i 2	N	Koeficijent (rho)	P vrijednost
Tanner 1 i koštana dob 1	58	0,784	**<0,001**
Tanner 3 I koštana dob 3	57	0,707	**<0,001**

5.4.3. Povezanost indeksa aktivnosti Crohnove bolesti (PCDAI) i ostalih varijabli

Ispitivali smo povezanost aktivnosti Crohnove bolesti (PCDAI) s antropometrijskim, laboratorijskim i denzitometrijskim parametrima, pomoću Spearmanove rang korelacije u sve tri vremenske točke što je prikazano na tablicama 5.4.14., 5.4.15. i 5.4.16. Razina povezanosti izražena je koeficijentom korelacije (rho) a statistički značajna razlika je priznata na razini P<0,05.

PCDAI je značajno negativno povezan s trajanjem bolesti (Tablica 5.4.14.)
Postoji i statistički značajna negativna povezanost PCDAI s indeksom tjelesne mase (BMI) kao i sa Z-vrijednostima indeksa tjelesne mase, tjelesne mase i tjelesne visine u prvom mjerenju (Tablica 5.4.14.). U drugom mjerenju ne nalazimo značajnu povezanost PCDAI s antropometrijskim parametrima (Tablica 5.4.15.). U trećem je mjerenju PCDAI negativno povezan sa Z-vrijednosti BMI (Tablica 5.4.16.).

Nismo našli značajnu povezanost PCDAI i većine laboratorijskih parametara, osim značajne negativne povezanosti s prokolagenom u prvom, s kalcijem i anorganskim fosfatima u drugom te s osteokalcinom i prokolagenom u trećem mjerenju.

Statistički je značajna negativna povezanost PCDAI sa Z-vrijednosti SOS u prvoj točki i BUA te Z-vrijednosti BUA u trećoj vremenskoj točki (Tablice 5.4.14. i 5.4.16.). S ostalim ultrazvučnim parametrima u sve tri vremenske točke, nije nađena statistički značajna povezanost. Povezanost nije nađena niti sa Z-vrijednosti DXA u prvom i trećem mjerenju.

Tablica 5.4.14. Ispitivanje povezanosti indeksa aktivnosti Crohnove bolesti (PCDAI) i ostalih varijabli u prvoj vremenskoj točki pomoću Spearmanove rang korelacije, izražene koeficijentom korelacije rho, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (rho)	P-vrijednost
Trajanje bolesti (mjeseci)	-0,392	**0,011**
Dob (godine)	-0,025	0,878
BMI (kg/m^2)	-0,369	**0,018**
BMI (Z-vrijednost)	-0,392	**0,011**
TM (Z-vrijednost)	-0,407	**0,008**
TV (Z-vrijednost)	-0,311	**0,048**
Ukupni kalcij (mmol/L)	-0,099	0,536
Anorganski fosfati (mmol/L)	-0,840	0,600
25-OH D (nmol/L)	0,060	0,708
PTH (pmol/L)	-0,120	0,473
Koštana alkalna fosfataza (%)	-0,136	0,397
Osteokalcin (µg/L)	-0,144	0,375
Prokolagen (µg/L)	-0,355	**0,023**
Telopeptid u serumu (µg/L)	0,079	0,629
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	-0,079	0,623
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	-0,228	0,163
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,042	0,801
QUI (%)	-0,304	0,053
BMD (g/cm^2)	-0,298	0,058
BUA (dB/MHz)	-0,210	0,188
SOS (m/s)	-0,257	0,105
BUA (Z-vrijednost)	-0,178	0,265
SOS (Z-vrijednost)	-0,325	**0,038**
DXA (Z-vrijednost)	-0,286	0,070

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon;
BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpcometrija x-zraka

Tablica 5.4.15. Ispitivanje povezanosti indeksa aktivnosti Crohnove bolesti (PCDAI) i ostalih varijabli u drugoj vremenskoj točki pomoću Spearmanove rang korelacije, izražene koeficijentom korelacije rho, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (rho)	P-vrijednost
BMI (kg/m^2)	-0,059	0,736
BMI (Z-vrijednost)	-0,033	0,849
TM (Z-vrijednost)	-0,204	0,239
TV (Z-vrijednost)	-0,181	0,299
Ukupni kalcij (mmol/L)	-0,372	**0,028**
Anorganski fosfati (mmol/L)	-0,390	**0,020**
25-OH D (nmol/L)	-0,180	0,317
PTH (pmol/L)	0,017	0,921
Koštana alkalna fosfataza (%)	0,056	0,769
Osteokalcin (µg/L)	-0,249	0,150
Prokolagen (µg/L)	-0,135	0,454
Telopeptid u serumu (µg/L)	0,088	0,624
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	0,272	0,209
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	-0,100	0,578
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,155	0,395
QUI (%)	-0,202	0,252
BMD (g/cm^2)	-0,202	0,252
BUA (dB/MHz)	-0,276	0,115
SOS (m/s)	-0,186	0,293
BUA (Z-vrijednost)	-0,286	0,101
SOS (Z-vrijednost)	-0,233	0,179

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon;
BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.4.16. Ispitivanje povezanosti indeksa aktivnosti Crohnove bolesti (PCDAI) i ostalih varijabli u trećoj vremenskoj točki pomoću Spearmanove rang korelacije, izražene koeficijentom korelacije rho, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (rho)	P-vrijednost
BMI (kg/m^2)	-0,232	0,149
BMI (Z-vrijednost)	-0,378	**0,016**
TM (Z-vrijednost)	-0,298	0,062
TV (Z-vrijednost)	-0,146	0,368
Ukupni kalcij (mmol/L)	-0,282	0,078
Anorganski fosfati (mmol/L)	-0,178	0,271
25-OH D (nmol/L)	-0,025	0,888
PTH (pmol/L)	0,004	0,982
Koštana alkalna fosfataza (%)	-0,316	0,053
Osteokalcin (µg/L)	-0,388	**0,013**
Prokolagen (µg/L)	-0,344	**0,030**
Telopeptid u serumu (µg/L)	-0,194	0,229
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	-0,083	0,737
Kalcij u 24-h mokraći (mmol/dU)	-0,050	0,763
Kalcij/kreatinin u 24-h mokraći (mmol/mmol)	0,073	0,659
QUI (%)	-0,244	0,135
BMD (g/cm^2)	-0,233	0,154
BUA (dB/MHz)	-0,392	**0,014**
SOS (m/s)	-0,099	0,548
BUA (Z-vrijednost)	-0,468	**0,004**
SOS (Z-vrijednost)	-0,216	0,212
DXA (Z-vrijednost)	-0,244	0,135

BMI – engl. „body mass index“ – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TV tjelesna visina
25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; PTH – paratiroidni hormon;
BMD – engl.“bone mineral density“- mineralna gustoća kosti; QUI - engl.“quantitative ultrasound index“- indeks kvantitativnog ultrazvuka; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost; DXA – engl. „dual x-ray absorptiometry“ – dvoenergetska apsorpciometrija x-zraka

5.4.4. Povezanost dvoenergetske apsorpciometrije x-zrakama (DXA) i odabranih varijabli

Povezanost Z-vrijednosti dvoenergetske apsorpciometrije x-zraka (DXA) ispitivana je s laboratorijskim parametrima koštane pregradnje i Z-vrijednostima ultrazvučnih parametara BUA i SOS, u sve tri vremenske točke. Uključeni su laboratorijski parametri koštane pregradnje: koštana alkalna fosfataza (%), 25-OH vitamin D, osteokalcin, prokolagen, telopeptid u serumu i telopeptid u mokraći.

Povezanost je analizirana Pearsonovom korelacijom što je prikazano na tablicama 5.4.17. i 5.4.18. Razina povezanosti izražena je koeficijentom korelacije (r) a statistički značajna razlika je priznata na razini $P<0,05$.

U dvije točke mjerenja, prvoj i trećoj, Z-vrijednost DXA je statistički značajno pozitivno povezana sa Z-vrijednostima SOS i BUA. Nismo našli statistički značajne povezanosti s laboratorijskim parametrima koštane pregradnje.

Tablica 5.4.17. Ispitivanje povezanosti Z-vrijednosti DXA i odabranih varijabli u prvoj vremenskoj točki pomoću Pearsonove korelacije, izražene koeficijentom korelacije r, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini $P<0,05$.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (r)	P-vrijednost
25-OH D (nmol/L)	-0,203	0,126
Koštana alkalna fosfataza (%)	0,018	0,891
Osteokalcin (µg/L)	-0,155	0,249
Prokolagen (µg/L)	-0,065	0,626
Telopeptid u serumu (µg/L)	0,062	0,649
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	-0,012	0,936
SOS (Z-vrijednost)	0,442	**0,001**
BUA (Z-vrijednost)	0,402	**0,002**

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

Tablica 5.4.17. Ispitivanje povezanosti Z-vrijednosti DXA i odabranih varijabli u trećoj vremenskoj točki pomoću Pearsonove korelacije, izražene koeficijentom korelacije r, uz naznačenu statističku značajnost. Statistički značajna razlika je na razini P<0,05.

Varijabla (mjerna jedinica)	Koeficijent (r)	P-vrijednost
25-OH D (nmol/L)	0,201	0,161
Koštana alkalna fosfataza (%)	0,075	0,589
Osteokalcin (µg/L)	0,087	0,524
Prokolagen (µg/L)	0,069	0,614
Telopeptid u serumu (µg/L)	0,142	0,302
Telopeptid u mokraći (µg/mmol kreatinina)	0,121	0,417
SOS (Z-vrijednost)	0,383	**0,004**
BUA (Z-vrijednost)	0,341	**0,010**

25-OH D – 25-hidroksi kolekalciferol; SOS – engl.“ speed of sound“ – brzina ultrazvučnog vala; BUA – engl.“broadband ultrasound attenuation“ – slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost

6. RASPRAVA

Poremećaj koštanog metabolizma, koji se očituje smanjenom mineralnom gustoćom kosti, učestalo se spominje u bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva. Klinička važnost poremećaja mineralizacije u djece očituje se povećanim rizikom za lomove kosti kao i za nastanak osteoporoze u kasnijoj životnoj dobi.

Međutim, stvarna učestalost poremećaja u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva nije poznata. Isto tako nisu poznati svi čimbenici koji ga mogu uzrokovati. Iako postoje pretpostavke da se koštani metabolizam mijenja tijekom praćenja i liječenja bolesti njegove promjene nisu detaljno ispitivane u dosadašnjim radovima.

Stoga je odlučeno da se u ovom istraživanju prate promjene koštanog metabolizma pomoću različitih denzitometrijskih i laboratorijskih metoda, da se utvrdi učestalost njegovog poremećaja i da se utvrde čimbenici koji povoljno i nepovoljno utječu na mineralizaciju kostiju tijekom praćenja i liječenja bolesti. Na taj bi način ovo ispitivanje doprinijelo boljem razumijevanju koštanog metabolizma, pravovremenom prepoznavanju čimbenika rizika i prevenciji nastanka njegovog poremećaja u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.

Iz navedenih je razloga, temeljna hipoteza ovog ispitivanja da u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva postoji poremećaj koštanog metabolizma.

Prije nego što će se u daljnjem tekstu pokazati da li je hipoteza potvrđena ili ne, prvo će se kratko raspraviti izbor metoda za procjenu poremećaja koštanog metabolizma kao i učestalost poremećaja u naših ispitanika.

Potom će se, sukladno hipotezi, raspraviti povezanost vrste kronične upalne bolesti crijeva, stanja uhranjenosti, rasta i spolnog razvoja, aktivnosti i duljine trajanja bolesti te načina liječenja s koštanim metabolizmom. Na kraju će se raspraviti dinamika kliničkih i koštanih zbivanja tijekom praćenja za cijelu skupinu naših ispitanika.

6.1. Procjena poremećaja koštanog metabolizma u naših ispitanika

Kao što je već naglašeno u uvodu rada, poremećaj koštanog metabolizma se definira smanjenom mineralnom gustoćom kosti određenom različitim denzitometrijskim metodama (105,110,111). Denzitometrija pomoću DXA je zlatni standard za utvrđivanje poremećaja u odraslih. Ultrazvuk petne kosti je također prihvaćena metoda za procjenu osteoporoze u odraslih (105,107).

Prema međunarodnom društvu za kliničku denzitometriju (ISCD), denzitometrija lumbalne kralježnice pomoću DXA je, za sada, jedina preporučena metoda za procjenu mineralne gustoće kosti u djece (105). Smanjena mineralna gustoća kosti se definira Z-vrijednošću manjom od -2,0. Termin osteoporoza se koristi u dječjoj dobi jedino u slučajevima kliničkih znakova u vidu lomova kostiju. Obzirom na utjecaj veličine kosti i rasta na mjerenje u dječjoj dobi i ograničenja DXA kao metode zbog dvodimenzijskog a ne volumetrijskog mjerenja gustoće kosti, preporučene su različite metode korekcije nalaza (105).

Prema kriterijima ISCD-a, osnovna metoda za procjenu poremećaja mineralizacije u ovom ispitivanju je DXA. Kao metoda korekcije nalaza DXA planirano je korištenje koštane dobi ispitanika. Budući da u našoj skupini ispitanika nije bilo statistički značajne razlike između koštane i kronološke dobi (srednja vrijednost kronološke dobi je 13,6 a koštane 14,1 godina), nije bila potrebna korekcija. Iako većina autora opisuje zaostatak u koštanoj dobi u odnosu na kronološku dob djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva (125,207), razlika nije uočena u nekih autora (164), što je u skladu s našim podacima.

Budući da postoje ograničenja u procjeni mineralne gustoće kosti u djece pomoću DXA u ovom smo ispitivanju, uz DXA, kao dodatnu denzitometrijsku metodu uvrstili i ultrazvuk petne kosti. Od svih mjesta mjerenja ISCD preporuča jedino petnu kost. Nadalje, ova je metoda neinvazivna i lako dostupna te omogućuje učestalija ponavljana mjerenja. Ultrazvuk smo koristili uz DXA s ciljem cjelovitijeg prikaza mineralne gustoće različitih kostiju i usporedbe ove dvije denzitometrijske metode u procjeni poremećaja mineralizacije.

Treba naglasiti da je, prema dosadašnjim saznanjima, ovo prvi rad u kojem se gustoća kosti ispituje pomoću ultrazvuka pete i DXA lumbalne kralježnice djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.

Poznato je da biokemijski pokazatelji koštanog metabolizma također mogu ukazati na poremećaj u vidu pojačane resorpcije kosti kao i ukazati na poboljšanje koštanog statusa pojačanom izgradnjom kosti. Stoga smo ih uvrstili u ovo ispitivanje s ciljem boljeg uvida u koštani metabolizam. Isto tako smo htjeli procijeniti vrijednost ovih pokazatelja u usporedbi s denzitometrijskim metodama.

Uvidom u dosadašnju literaturu, nema drugih studija s longitudinalnim praćenjem biokemijskih i denzitometrijskih parametara koštanog metabolizma djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.

6.1.1. Učestalost poremećaja mineralizacije utvrđena pomoću DXA

Smanjena gustoća kosti je u naših ispitanika na početku ispitivanja prisutna u 6 od 58 (10%) ispitanika, a na kraju ispitivanja u 5 od 57 (8,7%) ispitanika. Srednja je Z-vrijednost za cijelu skupinu za 0,74 – 0,60 standardne devijacije ispod srednje vrijednosti za vršnjake istog spola. Prema kriterijima ISCD, u kojima se smanjena mineralna gustoća kosti definira isključivo ukoliko je Z-vrijednost manja od -2.0, u većine naših ispitanika nije utvrđen poremećaj mineralizacije. Naši podaci nisu u skladu s većinom do sada objavljenih podataka o učestalosti poremećaja mineralizacije koja je u nekih autora i do 50% (127). Međutim, poremećaj mineralizacije nije uvijek strogo definiran prema ISCD kriterijima (127,159) ili nije učinjena korekcija nalaza DXA prema niti jednom preporučenom modelu (163), a korištena su i različita mjesta mjerenja (125,157,158). U studijama u kojima su prihvaćeni ISCD kriteriji uz korekciju nalaza DXA, učestalost poremećaja mineralizacije pomoću DXA lumbalne kralježnice kreće se od 10-30% (121,123,164,194). Stoga se može reći da su naši podaci u skladu s rezultatima radova u kojima je poremećaj koštanog metabolizma definiran prema ISCD kriterijima.

Da bi rezultati mjerenja mineralne gustoće kosti u djece bili usporedivi i procjena učestalosti poremećaja bila objektivnija, preporuka bi bila da se naredna ispitivanja temelje na ISCD kriterijima.

6.1.2. Procjena mineralne gustoće kosti pomoću ultrazvuka

Mineralna gustoća kosti procijenjena ultrazvukom je manja u naših ispitanika u odnosu na zdrave ispitanike prema različitim referentnim rasponima (133,138). Međutim srednje su Z-vrijednosti BUA i SOS u naših ispitanika iznad -2,0. Najmanje su vrijednosti opažene za SOS i to na početku mjerenja (srednja vrijednost je -1,38) i manje su od Z-vrijednosti DXA, a isto je opaženo na kraju ispitivanja. Srednje su Z-vrijednosti BUA (-0,19 i 0,15) veće od Z-vrijednosti DXA na početku i kraju ispitivanja.

Razlike u Z-vrijednostima dva ultrazvučna parametra mogu nastati iz više razloga. Primarno, ultrazvučni parametri nisu odraz samo gustoće i strukture kosti već i okolnog tkiva. Širina pete uključujući i okolno meko tkivo, negativno utječe na SOS a pozitivno na BUA (128,129). Međutim, SOS je precizniji parametar za procjenu gustoće kosti, i prema nekim autorima ne ovisi o težini, visini ili stupnju spolnog razvoja (133). BUA ovisi o položaju stopala i zbog toga je nepovoljniji parametar za longitudinalna praćenja (128). Svakako su oba parametra pod utjecajem individualnih razlika bolesnika. Treba napomenuti da su i Z-vrijednosti izračunate na temelju normativa za njemačku populaciju djece i adolescenata (133), što ne mora u potpunosti odgovarati našoj populaciji. Nadalje, za indeks kvantitativnog ultrazvuka, QUI, koji je još precizniji parametar ultrazvuka pete nisu izrađeni normativi u istoj studiji.

Pozitivna povezanost nalaza ultrazvuka na različitim mjestima s nalazom DXA opisana je u djece s drugim dijagnozama (128). Sukladno tomu, ultrazvučni su parametri u našem ispitivanju značajno pozitivno korelirali sa Z-vrijednosti pomoću DXA na početku i na kraju praćenja. Isto se tako tijekom praćenja bolesnika, uočava njihov porast.

Iz ovog se ispitivanja može zaključiti da se ultrazvuk pete može smatrati pogodnim za longitudinalna praćenja gustoće kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva. Ponovno treba naglasiti da je riječ o neinvazivnoj metodi i da su stoga moguća češća ponavljana mjerenja u odnosu na DXA.

Za procjenu stvarne vrijednosti ultrazvuka u otkrivanju i definiranju učestalosti poremećaja mineralne gustoće kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva, potreban je niz studija na većem broju ispitanika. Nadalje, bilo bi neophodno izraditi općeprihvaćene referentne raspone. Izrada cjelovitih normativa za našu populaciju djece i adolescenata bi tome značajno doprinijela (138).

6.1.3. Procjena koštanog metabolizma pomoću biokemijskih pokazatelja koštanog preoblikovanja

U zdrave su djece očekivano povišene vrijednosti biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje budući da su odraz intenzivnog tjelesnog rasta (150,155,156). Nakon puberteta se vrijednosti smanjuju i odgovaraju onima u odraslih.

Kod poremećaja koštanog metabolizma očekuju se smanjene vrijednosti pokazatelja koštane izgradnje i povećane vrijednosti pokazatelja resorpcije kosti. Stoga su u različitim bolestima kao i u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva u nizu studija ispitivane njihove vrijednosti i uspoređivane s denzitometrijskim metodama. Rezultati ispitivanja u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva su kontradiktorni (157,158,159,160,161). Dio autora nije našao poremećaj njihovih vrijednosti, a u studijama, u kojima su nađene snižene vrijednosti ovih parametara, uspoređivane su vrijednosti bolesnika sa zdravim ispitanicima (161). Obzirom da do sada objavljeni normativi za navedene parametre nisu temeljeni na istim laboratorijskim metodama te se ne mogu univerzalno koristiti (151,154,156), mi smo uspoređivali dobivene vrijednosti s vrijednostima odraslih.

U naših su ispitanika u svim mjerenjima vrijednosti parametara koštane izgradnje, prokolagena, osteokalcina i koštanog izoenzima alkalne fosfataze bile povišene u odnosu na vrijednosti odraslih. Isto je utvrđeno za parametre resorpcije kosti, telopeptid u serumu i urinu. Može se zaključiti da naši rezultati za cijelu skupinu ispitanika ukazuju na aktivan koštani metabolizam s intenzivnijim koštanim preoblikovanjem tijekom cijelog ispitivanja, što je i osobitost normalnog koštanog metabolizma tijekom rasta i razvoja. Stoga se može smatrati, da unatoč bolesti, nije bilo dokaza težeg poremećaja koštanog metabolizma procijenjenog na temelju biokemijskih pretraga.

U ovom ispitivanju nismo našli povezanost biokemijskih pokazatelja koštane izgradnje i resorpcije kosti s mineralnom gustoćom kosti. U studiji u odraslih bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva, nije nađena povezanost većine biokemijskih pokazatelja koštanog preoblikovanja s mineralnom gustoćom kosti lumbalne kralježnice, osim negativne povezanosti s pokazateljem resorpcije kosti, telopeptidom u urinu (162). U toj je studiji poremećaj mineralne gustoće kosti bio učestaliji nego u naših ispitanika (do 59%). Nekoliko je studija u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva gdje su nađene snižene vrijednosti biokemijskih parametara koštane pregradnje u odnosu na zdravu djecu (160,161) ali nije ispitivana povezanost s mineralnom gustoćom kosti.

Cowan, sukladno našim rezultatima nije našao povezanost mineralne gustoće cijelog kostura, lumbalne kralježnice i vrata femura s biokemijskim pokazateljima koštanog preoblikovanja (157). Slične je rezultate prikazao Gokhale. Iako je mineralna gustoća kosti djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva bila niža u odnosu na zdravu djecu, u njegovom radu nije nađena povezanost s biokemijskim parametrima koštane pregradnje (159).

Kao što je već ranije naznačeno, u našoj je studiji poremećaj mineralizacije nađen u vrlo malog broja ispitanika. Možda bi se povezanost s biokemijskim pokazateljima koštane pregradnje utvrdila u slučaju učestalijeg i izraženijeg poremećaja mineralizacije, odnosno resorpcije kosti. Međutim, treba naglasiti da je riječ o potpuno različitim metodama koje ukazuju na različite osobitosti koštanog metabolizma. Za razliku od DXA, koja je odraz strukturne osobitosti mjerenih kostiju u trenutku mjerenja, biokemijski pokazatelji ukazuju na cjelovitu staničnu aktivnost kostiju. Isto tako nam pokazuju da li je koštani metabolizam usmjeren prema koštanoj izgradnji, resorpciji ili preoblikovanju kosti. Stoga se njihova vrijednost posebice ističe u longitudinalnim praćenjima čime se stječe uvid u dinamiku koštanog metabolizma kroz vrijeme, što je i pokazano u ovom radu.

Iako statističkom analizom nije nađena povezanost, rezultati biokemijskih pretraga i DXA su usklađeni jer niti jednom metodom u većine ispitanika nije utvrđen poremećaj koštanog metabolizma. Prema tomu nam ispitivanje koštanog metabolizma na temelju obje metode, biokemijskih parametara koštane pregradnje i mineralne gustoće kosti pomoću DXA, daje cjelovitiji prikaz koštanih zbivanja tijekom praćenja bolesti.

6.2. Utjecaj vrste kronične upalne bolesti crijeva na koštani metabolizam

U literaturi se navodi veća učestalost poremećaja mineralizacije u bolesnika s Crohnovom bolešću (158,159). Međutim, u naših su ispitanika s ulceroznim kolitisom srednje Z-vrijednosti DXA, BUA i SOS čak nešto niže u odnosu na bolesnike s Crohnovom bolesti, iako bez statističke značajnosti. Međutim, od ukupno 6 bolesnika sa smanjenom mineralnom gustoćom kosti (Z-vrijednost DXA< -2,0) na početku praćenja, 4 su bolesnika imala Crohnovu bolest, dok su na kraju ispitivanja od ukupno 5, tri bolesnika imala Crohnovu bolest. Stoga se može reći da su poremećaji mineralizacije većinom uočeni u bolesnika s Crohnovom bolesti. Budući da je ukupan broj ispitanika s

poremećajem mineralizacije malen, u našoj se skupini nisu mogle uočiti značajne razlike između dviju bolesti.

U naših ispitanika nisu uočene razlike u parametrima stanja uhranjenosti, rasta i spolnog razvoja. Isto tako, nije bilo razlika u biokemijskim pokazateljima koštanog preoblikovanja niti u denzitometrijskim ultrazvučnim parametrima tijekom cijelog ispitivanja između dvije vrste kronične upalne bolesti crijeva.

Iz svega navedenog, razvidno je da u našoj skupini ispitanika dijagnoza Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa nije utjecala na koštani metabolizam. Međutim, treba naglasiti da u našoj skupini u cijelosti nije bilo poremećaja rasta i stanja uhranjenosti kao čimbenika rizika poremećaja mineralizacije. Stoga, neovisno o našim rezultatima, koštani metabolizam bi trebalo pratiti u obje bolesti uz obraćanje veće pozornosti na Crohnovu bolest zbog učestalijeg poremećaja rasta i razvoja i poremećaja mineralizacije opisanih uz ovu dijagnozu.

6.3. Utjecaj stanja uhranjenosti i hipovitaminoze D na koštani metabolizam

Poznato je da je poremećaj stanja uhranjenosti čest u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva (50). Isto tako je poznato da je poremećaj mineralizacije češći u pothranjene djece (50,91,98,100).

Stanje uhranjenosti je, za našu cijelu skupinu ispitanika na početku ispitivanja, bilo zadovoljavajuće. Srednja vrijednost BMI je bila 18,7, a Z-vrijednosti tjelesne mase i indeksa tjelesne mase su bile tek nešto ispod 0,0. Nadalje, tijekom praćenja uočen je statistički značajan porast njihovih vrijednosti.

Nadalje, u naših je ispitanika utvrđena značajna pozitivna povezanost parametara stanja uhranjenosti (Z-vrijednost BMI i Z-vrijednost TM) sa Z-vrijednostima DXA na početku i na kraju praćenja. Naši su rezultati u skladu s rezultatima većine studija koje uspoređuju stanje uhranjenosti i mineralnu gustoću kosti u zdrave djece (89,90,91) kao i onih studija gdje se ispituje utjecaj stanja uhranjenosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva (163,164). Nismo našli povezanost ovih parametara s biokemijskim pokazateljima koštanog metabolizma. Međutim nađena je pozitivna povezanost s ultrazvučnim parametrom BUA u zadnjem mjerenju. Razlog tomu je vjerojatno ovisnost BUA o okolnom mekom tkivu čija se struktura i količina mijenja ovisno o stanju uhranjenosti, kao i ovisnost o širini petne kosti koja se mijenja tijekom rasta (128,129).

Prema navedenom, dobra uhranjenost bolesnika zasigurno je značajan čimbenik za postizanje dobre mineralizacije kosti. Redovito praćenje nutritivnog statusa u vidu procjene unosa nutrijenata, kliničkog pregleda, redovitog određivanja antropometrijskih i laboratorijskih parametara nužno je zbog pravovremenog prepoznavanja poremećaja stanja uhranjenosti i pravovremenog uključivanja nutritivne potpore. Time bi se značajno smanjio rizik poremećaja mineralizacije kostiju u ovih bolesnika.

Neprijeporna je važnost vitamina D i kalcija za mineralizaciju kosti. U literaturi je istraživan učinak njihovog deficita na mineralnu gustoću kosti u zdravih ispitanika, kao i u bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva. Stoga smo i u našem radu pratili vrijednosti kalcija i vitamina D, i ispitivali njihovu povezanost s koštanim metabolizmom.

Vrijednosti kalcija u serumu su tijekom cijelog ispitivanja, u svih ispitanika, bile u granicama normale što je u skladu s većinom literaturnih podataka (157,158,166,168).

U naših je ispitanika srednja vrijednost D vitamina manja od donje granice normalnih vrijednosti (<75 nmol/L) tijekom cijelog ispitivanja (231). Vrijednosti su se povećavale tijekom praćenja, sa 45,8 nmol/L na početku do 56,3 nmol/L na kraju ispitivanja, ali je porast bio bez statističke značajnosti. Teži je deficit D vitamina (<37 nmol/L ili 15 ng/mL) (174), uočen u 46% ispitanika na početku studije, a na kraju studije u 10% ispitanika. Naši su podaci u skladu s literaturnim podacima o izraženijoj prevalenciji manjka D vitamina (30,50,165).

Prema navedenom, za cijelu je skupinu razvidno da postoji manjak D vitamina tijekom cijelog praćenja. Međutim, nije nađena povezanost vrijednosti D vitamina i mineralne gustoće kosti. Prema literaturi, iako je nađena negativna povezanost koncentracije D vitamina s trajanjem bolesti, aktivnosti bolesti i zahvaćenosti gornjeg probavnog sustava (165,174,175, 177), u nekim radovima nije dokazan nepovoljan učinak hipovitaminoze D na mineralizaciju kosti (157,158,159,165,175). Učinak dugotrajnog manjka D vitamina nije ispitivan u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.

Nadalje, treba spomenuti da je unatoč manjku D vitamina u naših ispitanika, paratiroidni hormon bio u granicama normale. U adolescenata i odraslih je opisana negativna povezanost vrijednosti paratiroidnog hormona i vitamina D (165) ali isto nije potvrđeno za djecu s kroničnom upalnom bolesti crijeva (166). Vjerojatno je, da unatoč smanjenoj vrijednosti D vitamina, razina hipovitaminoze nije bila značajna za razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma, koji može negativno utjecati na mineralizaciju kosti.

Dokaz hipovitaminoze D ukazuje na potrebu poboljšanja statusa D vitamina čak i kad još nije dokazana smanjena koštana masa, budući da bi to mogao biti čimbenik rizika osteoporoze u odraslih. Treba naglasiti da je većina naših ispitanika, posebice onih u kojih je planirana terapija steroidima i u kojih je utvrđena smanjena gustoća kosti, dobivala preparate kalcija i D vitamina tijekom cijelog ispitivanja. Budući da primarni cilj ispitivanja nije bio učinak vitamina D i kalcija na koštani metabolizam, djeca su primala različite preparate u različitim dozama, a suradnja za uzimanje preparata nije posebno praćena. Utjecaj primjene kalcija i D vitamina u bolesnika s većim rizikom poremećaja mineralizacije kosti nije statistički analiziran.

Međutim, iako nije dokazana povezanost D vitamina s gustoćom kosti, moguće je da je dodatno uzimanje D vitamina spriječilo progresiju hipovitaminoze u naših ispitanika, te se ne može sa sigurnošću tvrditi da nije doprinijelo manjoj učestalosti smanjene koštane mase i povoljno djelovalo na koštani metabolizam. Isto tako, ponovno treba naglasiti, da se obzirom na učestalost hipovitaminoze D u naših ispitanika, preporuča redovito praćenje statusa D vitamina i njegova nadoknada u dostupnim farmakološkim pripravcima prema preporukama za prevenciju osteoporoze Američkog društva za reumatologiju (197). Za sada nema intervencijskih istraživanja temeljem kojih bi se mogle donijeti preporuke za dozu i duljinu primjene D vitamina i kalcija u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.

6.4. Utjecaj rasta i spolnog razvoja na koštani metabolizam

Značajna osobitost kronične upalne bolesti crijeva, primarno Crohnove bolesti je nepovoljan utjecaj na rast i razvoj (34,35). Međutim, u naših ispitanika na početku praćenja kao niti tijekom cijelog ispitivanja nije bilo poremećaja rasta. Nije bilo razlike između ispitanika s Crohnovom bolesti u odnosu na ispitanike s ulceroznim kolitisom. Z-vrijednost tjelesne visine za cijelu skupinu iznosila je 0,19 i nije se značajno mijenjala do kraja ispitivanja. U svega je dva ispitanika na početku Z-vrijednost bila -2,00, dok niti za jednog ispitanika nije utvrđena manja vrijednost. Rezultati su u skladu sa studijama u kojima također nije nađen zaostatak u rastu (159).

Međutim nađena je značajna pozitivna povezanost Z-vrijednosti tjelesne visine i Z-vrijednosti mineralne gustoće kosti pomoću DXA i Z-vrijednosti BUA na početku i kraju ispitivanja. Može se zaključiti da je u naših ispitanika utjecaj rasta na mineralnu gustoću kosti pozitivan i značajan. Isti su rezultati opaženi u većine autora (158,162,163). Dio je

autora utvrdio Z-vrijednost tjelesne visine kao jedan od najznačajnijih neovisnih čimbenika koji utječu na mineralnu gustoću kosti (158,162). Budući da će se usporavanje rasta ili zaostatak u rastu kao posljedica bolesti zasigurno nepovoljno odraziti na mineralizaciju kosti važno je redovito pratiti rast djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva, pravovremeno prepoznati njegov poremećaj i pravovremeno terapijski djelovati na osnovnu bolest.

Stupanj spolnog razvoja po Tanneru je prema nekim autorima glavni neovisni čimbenik koji utječe na mineralnu gustoću kosti u zdrave djece (166). U djece s kroničnom upalnom bolesti crijeva stupanj spolnog razvoja i mineralna gustoća kosti su pozitivno povezani (163,164). Ipak neki autori nisu našli istu povezanost (159).

U naših ispitanika, isto tako, nismo našli značajnu povezanost stupnja spolnog razvoja s mineralnom gustoćom kosti mjerenom pomoću DXA. Međutim Z-vrijednosti ultrazvučnih parametara BUA i SOS su značajno negativno povezane sa stupnjem spolnog razvoja.

Nađena je i značajna negativna povezanost s biokemijskim parametrima koštanog preoblikovanja, što je u početku izraženije za koštanu resorpciju, a potom je u jednakoj mjeri izraženo za parametre izgradnje i resorpcije. Pozitivna je povezanost uočena s indeksom tjelesne mase.

Prateći dinamiku spolnog razvoja tijekom ispitivanja, za cijelu se skupinu može reći da stupanj spolnog razvoja po Tanneru raste. Na početku ispitivanja svega je 4 ispitanika završilo spolni razvoj (Tanner V) dok je na kraju ispitivanja spolni razvoj završilo 18 djece.

Iz navedenog se može zaključiti, da se u većine naših bolesnika prema završetku spolnog razvoja uočava tendencija usporavanja koštanog metabolizma. Budući da se s približavanjem odrasloj dobi i vrijednosti parametara koštanog metabolizma smanjuju prema vrijednostima odraslih, promjene u naših bolesnika su po svemu osobitost održanog fiziološkog rasta i razvoja. Tomu u prilog govori i značajna pozitivna korelacija stupnja spolnog razvoja s koštanom dobi.

U ovoj je studiji i uočena negativna povezanost stupnja spolnog razvoja sa Z-vrijednosti tjelesne visine, koja je statistički značajna u drugom mjerenju. Vjerojatni je razlog tomu kao i razlog negativne povezanosti s ultrazvučnim denzitometrijskim parametrima, da se prema završetku puberteta fiziološki usporava rast kosti dok mineralizacija još nije u cijelosti završena. Nastavak praćenja ispitanika u

postpubertetskom razdoblju pokazalo bi daljnju tendenciju koštanog metabolizma i stvarnu vrijednost laboratorijskih i denzitometrijskih metoda u procjeni mineralne gustoće kostiju nakon završenog rasta i razvoja.

6.5. Utjecaj trajanja i aktivnosti bolesti na koštani metabolizam i osvrt na proširenost bolesti

Više je autora ispitivalo utjecaj trajanja bolesti na mineralnu gustoću kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva. Većina autora nije našla povezanost s trajanjem bolesti (157,158,159,162,189), dok su neki autori trajanje bolesti naveli kao čimbenik rizika za smanjenu gustoću kosti (207).

Naši se ispitanici s trajanjem bolesti do 6 mjeseci u odnosu na ispitanike u kojih je bolest trajala više od 6 mjeseci, razlikuju većinom prema boljim vrijednostima ultrazvučnih denzitometrijskih parametara. Nema značajne razlike u Z-vrijednosti DXA kao niti u biokemijskim parametrima koštanog metabolizma. Ipak treba navesti da su Z-vrijednosti DXA u ispitanika s kraćim trajanjem bolesti veće. Isto tako, u niti jednog novootkrivenog bolesnika, prema ISCD kriterijima, nije utvrđena smanjena mineralna gustoća kosti. Prema tomu, uz činjenicu da su ultrazvučni parametri značajno manji, dulje trajanje bolesti izgleda ipak nepovoljno djeluje na gustoću kosti. Moguće je, da je ultrazvuk osjetljivija metoda za prepoznavanje manjih promjena gustoće perifernih kosti koje se još ne mogu potvrditi pomoću DXA lumbalne kralježnice.

Daljnjim praćenjem nismo našli povezanost antropometrijskih i biokemijskih parametara s trajanjem bolesti. Međutim trajanje bolesti značajno negativno korelira s indeksom aktivnosti Crohnove bolesti u naših ispitanika**.** Moguće je objašnjenje da duljina trajanja bolesti nije čimbenik koji bi trebao znatno utjecati na mineralnu gustoću kosti zbog različitog tijeka bolesti u različitih bolesnika. Bolesnici s duljim tijekom, mogu imati vrlo dobro kontroliranu bolest, blagu kliničku sliku i malen broj relapsa, što je izgledno za većinu naših ispitanika.

Poznato je da sistemski i lokalni upalni medijatori tijekom aktivne bolesti nepovoljno djeluju na mineralizaciju kosti (178,179,181). Utjecaj aktivnosti bolesti na mineralnu gustoću kosti pokazao se nepovoljnim u više studija (189,163).

Prema našim rezultatima, aktivnost Crohnove bolesti, nije značajno utjecala na mineralizaciju kosti mjerene pomoću DXA, ali je značajno negativno povezana s dijelom ultrazvučnih parametara gustoće kosti. Iako nema statističke značajnosti, povezanost PCDAI sa Z-vrijednost DXA je ipak negativna.

I u drugih su autora opisani slični rezultati (157,161). Sylvester je u jednoj studiji detaljno ispitivao utjecaj upalnih citokina i aktivnosti bolesti. Aktivnost bolesti nije značajno utjecala na poremećaj mineralizacije kosti no nađena je značajna negativna povezanost s vrijednosti IL-6. Isti je autor u drugoj studiji našao povećane vrijednosti gama-interferona (INF-γ), upalnog medijatora u sluznici crijeva i jakog inhibitora osteoblasta, ali su ispitanici s Crohnovom bolešću imali sličnu mineralnu gustoću kosti kao i zdrava djeca (161).

Nesumnjivo je, stoga, da su u aktivnoj bolesti upalni medijatori povećani i da utječu na koštani metabolizam. U našem ispitivanju, značajna negativna povezanost aktivnosti bolesti s biokemijskim parametrima koštane izgradnje ukazuje na taj utjecaj. Međutim, za nastanak onog stupnja poremećaja mineralne gustoće kosti koji se može utvrditi pomoću DXA, aktivnost bolesti nije dokazani čimbenik rizika u ovom ispitivanju. Nadalje, iako je maksimalna vrijednost PCDAI 100, u naših je ispitanika srednja vrijednost na početku ispitivanja iznosila 20, što ukazuje na blago aktivnu bolest i dobru medicinsku kontrolu, dok je na kraju ispitivanja iznosila 9, što je znak neaktivne bolesti. Prema tomu, većina naših ispitanika tijekom praćenja nije imala jako aktivnu bolest. To je zasigurno ograničenje u ispitivanju utjecaja aktivnosti bolesti na koštani metabolizam ali i razlog da nismo statistički dokazali povezanost s mineralnom gustoćom kosti pomoću DXA i s većinom ultrazvučnih parametara.

Zbog malog broja ispitanika, nismo ispitivali utjecaj aktivnosti bolesti u ulceroznom kolitisu. Može se jedino reći da se, tijekom praćenja, aktivnost bolesti u ispitanika s ulceroznim kolitisom znatno smanjila. Kao što je ranije navedeno isto je opaženo za aktivnost Crohnove bolesti.

Na početku studije smo utvrdili proširenost Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Potrebno je naglasiti da je u naših ispitanika s Crohnovom bolešću najviše onih sa zahvaćenim kolonom i terminalnim ileumom, što je u skladu s podacima iz europskih studija (7,12). U odnosu na literaturne podatke, manje je bio zahvaćen gornji probavni trakt (12). Sukladno podacima europske studije u kojoj je sudjelovala i Hrvatska (12), ulcerozni kolitis je najčešće prezentiran kao pankolitis. Malapsorpcija s posljedičnom malnutricijom

u slučajevima opsežnije zahvaćenog tankog crijeva može nepovoljno djelovati na rast djece s Crohnovom bolesti (31,35). Budući da je rast pozitivno povezan s mineralizacijom kosti, za očekivati je da će proširenost na veći dio tankog crijeva imati posljedice na koštani metabolizam. Međutim dio autora nije našao povezanost proširenosti Crohnove bolesti s mineralnom gustoćom kosti u djece (189). U većini naših ispitanika nije uočen zaostatak u rastu kao niti poremećaj stanja uhranjenosti. Isto tako većina ispitanika nije imala opsežnije zahvaćeno tanko crijevo. Vjerojatno je stoga, da u ovom ispitivanju utjecaj proširenosti bolesti ne bi bio od značaja za koštani metabolizam.

6.6. Utjecaj liječenja steroidima i liječenja enteralnom prehranom na koštani metabolizam

Utjecaj steroida na mineralnu gustoću kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva je prema rezultatima dosadašnjih studija nerazjašnjen. Dio studija ukazuje na postojanje negativne povezanosti primjene steroida s mineralnom gustoćom kosti, neovisno o dozi i duljini primjene (157,158) dok druge studije ukazuju na negativnu povezanost s kumulativnim učinkom i duljinom primjene (159,162,189).

Uspoređujući skupinu bolesnika koja je primala steroide sa skupinom koja ih nije primala, u našem ispitivanju nismo našli statistički značajne razlike niti u jednoj ispitivanoj varijabli. Do sada su opisani slični rezultati (176,194,195). Uočeno je međutim da su vrijednosti parametara koštane izgradnje, osteokalcin i prokolagen veće u skupini koja nije primala steroide. Nadalje, Z-vrijednosti DXA su manje u skupini koja je liječena steroidima. Navedeni rezultati ukazuju da je skupina koja je primala steroide u nepovoljnijem statusu prema koštanoj izgradnji što se i očituje lošijim nalazom denzitometrije. Razlog zašto se nije razvio jasan poremećaj mineralizacije je vjerojatno kratka primjena i manja doza steroida. Treba naglasiti da maksimalan broj bodova za kumulativni učinak steroida iznosi 50, dok je u većine naših ispitanika iznosio 5. Samo je u jednog ispitanika broj bodova porastao na 10 tijekom praćenja. Semeao je jasno prikazao da su kumulativna doza steroida iznad 5000 mg kao i primjena dulje od 12 mjeseci značajni čimbenici rizika za smanjenu mineralnu gustoću kosti u 119 ispitanika s Crohnovom bolešću (189). Niti u jednog našeg ispitanika kumulativna doza steroida kao niti duljina primjene nije bila iznad navedenih vrijednosti.

Poznato je da je enteralna prehrana jednako učinkovita kao i terapija steroidima za uvođenje u remisiju Crohnove bolesti ali su u bolesnika s enteralnom prehranom parametri brzine rasta značajno veći (73,74). Budući da je rast jedan od najvažnijih čimbenika koji utječu na mineralizaciju kosti (158,162), za očekivati je da će bolesnici koji su liječeni enteralnom prehranom imati bolje parametre rasta i razvoja, bolji nutritivni status kao i bolju mineralizaciju kosti. Međutim, u naših ispitanika nije bilo značajne razlike između bolesnika liječenih enteralnom prehranom i ostalih bolesnika u parametrima stanja uhranjenosti, rasta i razvoja kao niti u parametrima mineralizacije kosti. Treba ipak naglasiti, da se u prva dva mjerenja tijekom ispitivanja uočavaju veće vrijednosti D vitamina kao i parametara koštane izgradnje u skupini koja je bila na enteralnoj prehrani.

Budući da su stanje uhranjenosti, rast i razvoj u većini naših ispitanika unutar fiziološkog raspona tijekom cijelog ispitivanja, ovakvi rezultati ne iznenađuju. Nadalje, dio ispitanika nije priključen studiji neposredno po liječenju enteralnom prehranom na početku bolesti već kasnije, nakon drugih načina liječenja čiji se utjecaj nije mogao izdvojiti. Možda bi se, ipak, naznaka boljeg statusa D vitamina kao i koštane izgradnje pokazala značajnom na većem broju ispitanika liječenih enteralnom prehranom.

6.7. Dinamika kliničkog statusa i koštanog metabolizma tijekom praćenja

Vrlo je malo longitudinalnih praćenja mineralne gustoće kosti u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva. U studiji u kojoj je korištena DXA, Z-vrijednosti na kraju praćenja bile su manje za cijelu skupinu iako bez statističke značajnosti (209). U drugoj je studiji korištena periferna kvantitativna kompjutorska tomografija kojom su promatrane promjene kortikalne i trabekularne kosti. Uočeno je poboljšanje gustoće trabekularne kosti ali je gustoća kortikalne kosti na kraju praćenja bila manja u odnosu na početak praćenja, primarno u bolesnika s Crohnovom bolešću (149). Kao što je prethodno naglašeno, za sada nema studija s longitudinalnim praćenjem biokemijskih i različitih denzitometrijskih parametara koštanog metabolizma djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva.

Tijekom cjelokupnog praćenja naših ispitanika u tri mjerenja, tijekom jedne godine, uočene su neke pozitivne tendencije. Značajan je porast tjelesne težine i indeksa tjelesne mase, dok je Z-vrijednost tjelesne visine bez značajnih promjena. Tijekom istraživanja u većine ispitanika je prisutan manjak D vitamina ali uz stalan porast vrijednosti prema kraju ispitivanja. Aktivnost Crohnove bolest i ulceroznog kolitisa se smanjuje tijekom praćenja.

Vrijednosti ukupne alkalne fosfataze, kalcija, anorganskih fosfata, paratiroidnog hormona i 24-satne kalciurije nisu se značajno mijenjale i nisu bile patološke.

Tijekom praćenja značajno su porasle vrijednosti parametara koštane izgradnje, koštane alkalne fosfataze, osteokalcina i prokolagena ukazujući na intenzivan rast i pregradnju koštanog sustava, a što odgovara dobi ispitanika. Parametri koštane razgradnje značajno se smanjuju prema kraju ispitivanja (telopeptid u serumu) ili se ne mijenjaju (telopeptid u urinu). To se može tumačiti usporavanjem rasta sa starijom životnom dobi i prema kraju puberteta, ali također može biti i pokazatelj boljeg općeg stanja odnosno remisije bolesti, boljeg nutritivnog statusa i poboljšanja apsorpcije kalcija iz crijeva.

Značajan je porast mineralne gustoće kosti u obje denzitometrijske metode dok se učestalost poremećaja mineralizacije smanjuje što se može povezati s uspješnim liječenjem i normaliziranjem statusa koštane mase.

Za cijelu se skupinu naših ispitanika može zaključiti da su tijekom praćenja, s boljom kontrolom osnovne bolesti, bolesnici bili bolje uhranjeni, boljeg statusa D vitamina, održanog rasta i napredovali su u spolnom razvoju.

Sukladno tomu, koštani je metabolizam u naših ispitanika s vremenom usmjeren prema izgradnji, rastu i poboljšanoj mineralizaciji kosti.

7. ZAKLJUČCI

Istraživanje osobitosti poremećaja koštanog metabolizma u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva omogućuje slijedeće zaključke:

1. U našoj je skupini ispitanika s kroničnom upalnom bolešću crijeva smanjena koštana masa utvrđena dvoenergetskom apsorpciometrijom x-zraka, nazočna u 10% djece na početku ispitivanja i u 8,7% djece na kraju ispitivanja. Nema statistički značajne razlike u mineralnoj gustoći kosti između skupina djece prema dijagnozi (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest) i prema spolu.
2. Stanje uhranjenosti, izraženo Z-vrijednostima tjelesne težine i indeksa tjelesne mase, u cijeloj je skupini ispitanika značajno pozitivno povezano s mineralnom gustoćom kosti tijekom cijelog ispitivanja. Prema tomu, dobra uhranjenost kao pokazatelj zdravstvenog stanja povoljan je čimbenik za mineralnu gustoću kosti.
3. Manjak D vitamina (<75 nmol/l) dokazan je u većine naših ispitanika, dok je teži deficit (<37 nmol/L) prisutan u 46% ispitanika na početku praćenja. Međutim, nije nađena značajna korelacija vrijednosti D vitamina s mineralnom gustoćom kosti.
4. Zaostatak u rastu nije nađen u naših ispitanika. Z-vrijednost tjelesne visine je značajno pozitivno povezana s mineralnom gustoćom kosti tijekom cijelog ispitivanja, što može ukazati da dobra kontrola bolesti koja omogućuje primjeren rast djeteta istodobno povoljno djeluje na mineralizaciju kostiju.
5. Za stupanj spolnog razvoja po Tanneru, nije nađena statistički značajna korelacija s mineralnom gustoćom kosti mjerenom pomoću DXA. Međutim, stupanj spolnog razvoja po Tanneru značajno negativno korelira s ultrazvučnim denzitometrijskim parametrima i biokemijskim parametrima koštanog preoblikovanja što znači da se u starije djece smanjuje intenzitet koštane pregradnje tijekom normalnog rasta i razvoja.
6. Trajanje bolesti nije značajno utjecalo na antropometrijske i biokemijske parametre te na mineralnu gustoću kostiju mjerenu pomoću DXA. No djeca s dužim trajanjem bolesti imala su manje (ne značajno) Z-vrijednosti DXA i statistički značajno manje ultrazvučne parametre.

7. Aktivnost Crohnove bolesti, izražena kao PCDAI, značajno je negativno povezana s biokemijskim parametrima koštane izgradnje i ultrazvučnim denzitometrijskim parametrima ali ne i s mineralnom gustoćom kosti mjerenom pomoću DXA. Budući da su u djece s Crohnovom bolešću ultrazvuk petne kosti i biokemijski parametri koštane pregradnje bili sukladni težini bolesti, mogu se smatrati dobrim pokazateljima koštanog metabolizma u ovoj bolesti.
8. Djeca liječena steroidima nisu se statistički značajno razlikovala od ostalih ispitanika u odnosu na vrijednosti antropometrijskih, biokemijskih i denzitometrijskih parametara što se pripisuje niskom kumulativnom učinku steroida u ovom ispitivanju.
9. Između bolesnika s Crohnovom bolešću koji su postigli remisiju isključivo enteralnom prehranom, i bolesnika koji nisu liječeni enteralnom prehranom, nije bilo statistički značajne razlike za antropometrijske, biokemijske i denzitometrijske parametre, ali su bolesnici liječeni enteralnom prehranom istodobno posjedovali veće koncentracije D vitamina i parametara koštane izgradnje.
10. Dinamika koštanog metabolizma se mijenja tijekom praćenja i liječenja bolesti:
    - značajan je porast parametara koštane izgradnje
    - značajan je porast mineralne gustoće kosti mjerene pomoću DXA
    - značajan je porast ultrazvučnih denzitometrijskih parametara,

    ali se napominje da je većina ispitanika, poglavito djeca na steroidnoj terapiji, bila na supstituciji kalcija i vitamina D.

8. SAŽETAK

U djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva može se javiti poremećaj koštanog metabolizma koji se očituje smanjenom mineralnom gustoćom kosti i povećanim rizikom nastanka osteoporoze u odrasloj dobi. Uzroci nastanka koštanog poremećaja kao niti njegova učestalost nisu u cijelosti ispitani. Primarni cilj ovog rada bio je ispitivanje koštanog metabolizma i njegovog poremećaja na način da se utvrdi učestalost poremećaja mineralizacije kosti i ispita utjecaj različitih čimbenika na koštani status.

Stoga smo pratili koštani metabolizam pomoću DXA, ultrazvuka petne kosti i biokemijskih parametara koštanog preoblikovanja u 58 djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva, u tri mjerenja tijekom perioda od godinu dana.

Rezultati istraživanja su pokazali da je u naših ispitanika smanjena koštana masa prisutna u 10% na početku, i u 8,7% ispitanika na kraju studije. Nije bilo razlika između skupina djece prema dijagnozi i prema spolu. Utjecaj stanja uhranjenosti i rasta na mineralnu gustoću kosti pokazao se pozitivan i značajan. Nepovoljan utjecaj hipovitaminoze D na mineralizaciju kosti nije dokazan uz napomenu da je većina ispitanika bila na supstituciji kalcija i vitamina D. Nije nađena povezanost mineralne gustoće kosti pomoću DXA i stupnja spolnog razvoja. Nije dokazan pozitivan učinak enteralne prehrane na mineralnu gustoću kosti. Dulje trajanje bolesti kao niti liječenje steroidima nisu u ovom ispitivanju bili značajni čimbenici za nastanak poremećaja mineralizacije kosti. Međutim, jasna je negativna povezanost aktivnosti bolesti s biokemijskim i ultrazvučnim denzitometrijskim parametrima.

Ovo istraživanje je također pokazalo, da se u djece s kroničnom upalnom bolešću crijeva tijekom praćenja, s boljom kontrolom osnovne bolesti, poboljšao nutritivni status bolesnika i održao primjeren rast i spolni razvoj. Sukladno tomu, dinamika se koštanog metabolizma mijenjala prema izgradnji, rastu i poboljšanoj mineralizaciji kosti.

9. SUMMARY

Bone status in children with inflammatory bowel disease

Irena Senečić-Čala, 2010.

In children with inflammatory bowel disease impairment of bone metabolism may occur with increased risk of osteoporosis in adulthood. The incidence and causes of bone disorder are not well evaluated. The aim of this study was to evaluate bone metabolism and its impairment by determining the incidence of bone mineralization disorder and to indentify the influence of different clinical factors on bone status.

Therefore, bone metabolism was assessed by DXA, calcaneal ultrasound and biochemical parameters of bone turnover in 58 children with inflammatory bowel disease. Three times measurements during one year were performed.

Decreased bone mineral density was found in 10% od patients at the begining , and in 8,7% of patients at the end of the study. There were no difference in groups according to diagnosis and gender. The positive influence of nutritional status and growth on bone mineral density was significant. The negative influence of vitamin D deficiency was not confirmed, but the majority of patients received vitamin D and calcium supplements. There was no correlation between pubertal development and bone mineral density obtained by DXA. The positive effect of enteral nutrition on bone mineralization was not confirmed. The duration of disease and steroid treatment were not identified as risk factors for bone mineral disorder in this study. However, significant negative correlation of disease activity with biochemical and ultrasound parameters was found.

This study also showed that during one year of follow up, with better control of the disease, growth and pubertal development were maintained and nutritional status improved in our patients. Accordingly, the dynamics od bone metabolism changed towards bone modeling, growth and increased bone mineralization.

10. LITERATURA

1. Wilhelm Fabry (1560-1624) - the other fabricius. JAMA 1964;190:933.
2. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. JAMA 1932;99:1323-7.
3. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. London Medical Times& Gazette 1859;1:264.
4. Baumgart DC. What's new in inflammatory bowel disease in 2008? World J Gastroenterol 2008;14(3):329-30.
5. Anne MG, Hugot J-P. 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.
6. Leichtner AM, Higuchi L. Ulcerative colitis. U: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, ed. Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Hamilton: BC Decker Inc, 2004:825-49.
7. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: A prospective population-based study in Northern France (1988-1999). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:49-55.
8. IBD working group of the European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN). Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for diagnosis-The Porto criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:1-7.
9. Torres MI, Rios A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disase and its implications for therapy. World J Gastroenterol 2008;14(13):1972-80.
10. Malaty HM, Fan Xiaolin, Opekun AR, et al. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: A 12-year study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50(1):27-31.
11. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. J Pediatr 2003;143:525-31.

12. ESPGHAN Porto group Central data registration. http://www.sophia-bv.nl/Investigation/login.aspx?ReturnUrl=%2fInvestigation%2fDefault.aspx
13. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008;14(3):413-20.
14. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Arch Dis Child 2003;88:995-1000.
15. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. Arch Dis Child 1996;74:460-1.
16. Winstein TA, Levine M, Pettei MJ, et al. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:609-13.
17. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. Mechanisms of disease. Review. N Engl J Med 2009;361:2066-78.
18. Biank V, Broeckel U, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: Clinical and molecular genetics. Inflamm Bowel Dis 2007;13(2):1430-8.
19. Baron S, Turck D, Leplat C, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. Gut 2005;54:357-63.
20. Mikhailov TA , Furner SE. Breastfeeding and genetic factors in the etiology of inflammatory bowel disease in children. World J Gastroenterol 2009;21:15(3):270-9.
21. Li X, Conklin L, Alex P. New serological biomarkers of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008;14(33):5115-24.
22. Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. Am J Clin Nutr 2004;80:1342-52.
23. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr 2009;155(3):421-6.
24. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. Gut 2006;55(Suppl 1):i36-i58.
25. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. J Crohn's Colitis 2008;2:63-93.
26. Jose FA and Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Review. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:124-33.

27. Stawarski A, Iwanczak B, Krzesiek E, et al. Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. Pol Merkur Lekarski 2006;20:22-5.
28. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie M, et al. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14(6):839-49.
29. Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3, Art.No.: CD003873.
30. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2009;15(21):2570-8.
31. Shamir R, Moshe P, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13(5):620-8
32. Saha MT, Ruuska T, Laippala P and Lenko HL. Growth of prepubertal children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26:310-4.
33. McCartney S, Bellinger A. Growth failure in inflammatory bowel disease. Nutrition 1999 Feb;15(2):169-71.
34. Kirschner BS. Growth and development in chronic inflammatory bowel disease. Review. Acta Paediatr Scand 1990;366:98-104.
35. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, et al. Growth failure in children with inflammatory bowel disease – A prospective study. Gastroenterol 1993;105:681-91.
36. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, et al. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16:373-80.
37. Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, et al. Growth, body composition and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:33-40.
38. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, et al. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. Pediatrics 2006;118:124-9.
39. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18:165-73.
40. Ferguson A, Sedgwick DM. Juvenile onset inflammatory bowel disease: height and body mass index in adult life. BMJ 1994;308:1259-63.

41. Griffiths A, Nguyen P, Smith C, et al. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. Gut 1993;34:939-43.
42. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. Gastroenterology 1988;95:1523-7.
43. Spray C, Debelle GD, Murphy MS. Current diagnosis, management and morbidity in pediatric inflammatory bowel disease. Acta Paediatr 2001;90:400-5.
44. Burnham JM, Shults J, Semeao E, et al. Whole body BMC in pediatric Crohn disease: independent effects of altered growth, maturation, and body composition. J Bone Mineral Res 2004;19:1961-8.
45. Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. Pediatr Res 2003;53(2):205-10.
46. Brain CE, Savage MO. Growth and puberty in chronic inflammatory bowel disease. Baillieres Clin Gastroenterol 1994;8:83-100.
47. Simon D. Puberty in chronically diseased patients. Horm Res 2002;57:53-6.
48. Azooz OG, Farthing MJG, Savage MO, Ballinger AB. Delayed puberty and response to testosterone in a rat model of colitis. Am J Physiol Regulatory Inteegrative Comp Physiol 2001;281:483-91.
49. Seidman E. LeLeiko N, Ament M, et al. Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroentrol Nutr 1991;12:424-38.
50. O'Sullivan M, Morin C. Nutrition in inflammatory bowel disease. Best Practic Res Clin Gastroenterol 2006;20(3):561-73.
51. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, et al. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. J Pediatr 2007;151:523-7.
52. Savage MO, Beattie RM, Camacho-Hubner C, et al. Growth in Crohn's disease. Acta Pediatr Suppl 1999;428:89-92.
53. Thomas AG, Holly JMP, Taylor F and Miller V. Insulin like growth factor-I, insulin like growth factor binding protein-1, and insulin in childhood Crohn's disease. Gut 1993;34:944-7.
54. Ferry GD Buller HA. Mechanisms of growth retardation, drug therapy and nutritional support in pediatric inflammatory bowel disease: A workshop sponsored by the North American and European societies for pediatric gastroenterology and nutrition. Inflamm Bowel Dis 1995;1:313-30.

55. Martensson K, Chrysis D, Savendahl A, et al. Interleukin-1 beta and TNF-alpha act in synergy to inhibit longitudinal growth in fetal rat metatarsal bones. J Bone Miner Res 2004;19:1805-12.
56. D'inca R, Dal Pont E, Di Leo V, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. Int J Colorectal Dis 2007;22:429-37.
57. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. Gut 2005;54:364-8.
58. Dubinsky MC, Johanson JF, Seidman EG, Ofman JJ. Suspected inflammatory bowel disease: The clinical and economic impact of competing diagnostic strategies. Am J Gastroenterol 2002;97:2333-42.
59. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:257-61.
60. Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, et al. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:636-40.
61. Sharif F, McDermott M, Dillon M, et al. Focally enhanced gastritis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2002;97:1415-20.
62. Xin W, Greenson JK. The clinical significance of focally enhanced gastritis. Am J Surg Pathol 2004;28:1347-51.
63. ESPGHAN and NASPGHAN. Clinical report. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: Report of a working group of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition and the Crohn's and colitis foundation of America. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:653-74.
64. Lipson A, Bartram CI, Williams CB, et al. Barium studies and ileoscopy compared in children with suspected Crohn's disease. Clin Radiol 1990;41:5-8.
65. Halligan S, Nicholls S, Beattie RM, et al. The role of small bowel radiology in the diagnosis and management of Crohn's disease. Acta Pediatr 1995;84:1375-8.
66. Alberini JL, Badran A, Freneaux E, et al. Technetium-99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography and contrast radiology in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:278-86.

67. Bremner AR, Pridgeon J, Fairhurst J, Beattie RM. Ultrasound scanning may reduce the need for barium radiology in the assessment of small-bowel Crohn's disease. Acta Paediatr 2004;93:479-81.
68. Darbari A, Sena L, Argani P, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: a useful radiological tool in diagnosing pediatric IBD. Inflamm Bowel Dis 2004;10:67-72.
69. Jamieson DH, Shipman PJ, Israel DM, et al. Comparison of multidetector CT and barium studies of the small bowel: inflammatory bowel disease in children. Am J Roentgenol 2003;180:1211-6.
70. Hanauer SB. Crohn's disease therapy: step up or top down therapy. Acta Gastroentrol Belg 2001;64:189-90.
71. Griffiths AM. Growth retardation in early-onset inflammatory bowel disease: should we monitor and treat these patients differently? Dig Dis 2009;27(3):404-11.
72. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. Gastroenterology 2000;119:895-902.
73. Sanderson IR, Udeen S, Davies PS, et al. Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease. Arch Dis Child 1987;62:123-7.
74. Thomas AG, Taylor F, Miller V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17:75-81.
75. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterology 2007;132:863-73.
76. Mackner LM, Crandall WV and Szigethy EM. Psychosocial functioning in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12(3):239-44.
77. Rosenberg AE. Skeletal system and soft tissue tumors. Bones. U: Coran RS, Kumar V, Robbins SL, ed. Robins Pathologic basis of disease. WB. Saunders Co, 1994:1213.
78. Raisz LG: Physiology and pathophysiology of bone remodeling. Clin Chemistry 1999;45:1353-8.
79. Bouillon R. Mechanisms influencing bone metabolism in chronic illness. Horm Res 2002;58(suppl):44-51.
80. Schoenau E, Saggese G, Peter F, et al. From bone biology to bone analysis. Horm Res 2004;61:257-69.

81. Seeman E. From density to structure: Growing up and growing old on the surfaces of bone. J Bone Miner Res 1997;12:509-21.
82. Suda T. Takahashi N, Udagawa N, et al. Modulation of osteoklast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. Endocrinol Rev 1999;20:345.357.
83. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of nuclear factor – κB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2355-63.
84. Eriksen EF. Normal and pathological remodelling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. Endocrinol Rev 1986;7:379-408.
85. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's law: The bone modelling problem. Anat Rec 1990;226:403-13.
86. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: The bone remodelling problem. Anat Rec 1990;226:414-22.
87. Hill PA. Bone remodelling. Br J Orthod 1998;25(2):101-7.
88. Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. Pediatr Clin North Am 2002;49(1):143-73.
89. Bachrach L. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. Review. Endocrinol Metabol 2001;12(1):22-8.
90. Bailey DA. Growth, physical activity, and bone mineral acquisition. Exerc Sport Sci Rev 1994;24:233-66.
91. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. J Clin Endocrinol Metabol 2000;85(11):3951-63.
92. Recker RR. Bone gain in young adult women. JAMA 1992;268:2403-8.
93. Loud KJ, Gordon CM. Adolescent bone health. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:1026-32.
94. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. N Engl J Med 1989;320:554-8.
95. Mora S, Barera G. Bone mass and bone metabolism in pediatric gastrointestinal disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:129-40.
96. Eastell R. Role of estrogen in the regulation of bone turnover at the menarche. J Endocrinol 2005;185:223-34.

97. Ward LM. Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness. Horm Res 2005;64:209-21.
98. Loud KJ, Gordon CM. Adolescence: bone disease. U: Walker WA, Watkins JB, Duggan C ed. Nutrition in pediatrics 3rd ed. C Decker, 2003:883-96.
99. Goulding A, Taylor RW, Jones IE, et al. Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24;627-32.
100. Gordon CM, Nelson LM. Amenorrhea and bone health in adolescents and young women. Curr Opin Obstet Gynecol 2003;15:377-84.
101. Wosje KS, Specker BL. Role of calcium in bone health during childhood. Nutr Rev 2000;58:253-68.
102. Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. J Bone Miner Res 1995;95:675-9.
103. Dawson-Huges B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. Am J Clin Nutr 2000;72:745-50.
104. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al. Position statement. Official positions of the international society for clinical densitometry. J Clin Endocriol Metabol 2004;89(8):3651-5.
105. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al. International society for clinical densitometry 2007 - adult and pediatric official positions. Bone 43(6);1115-21.
106. Issenman RM. Bone mineral metabolism in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1999;5(3):192-9.
107. 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.
108. Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1999;94(4):878-83.
109. Griscom NT, Jaramillo D. “Osteoporosis”, “osteomalacia”, and “osteopenia”: proper terminology in childhood. Am J Roentgenol 2000;175:268-269.
110. Specker BL, Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: Current methods and recommendations. J Pediatr 2005;146:726-31.
111. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. Pedatr Radiol 2007;37:21-31.

112. Gilsanz V. Bone density in children: a review of the available techniques and indications. Eur J Radiol 1998;26:177-82.
113. National Osteoporosis Society. A practical guide to bone densitometry in children. National Osteoporosis Society. 2004, Camerton, Bath UK.
114. National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Consensus Development Conference Statement 27-29 March. National Institutes of Health, Bethesda. MD. http://consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis111html.htm
115. American College of Rheumatology. Practice guidelines. American College of Rheumatology, Atlanta, GA. http://www.rheumatology.org/publications/guidelines/index.asp?aud+mem
116. Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. Arch Dis Child 2003;88:795-8.
117. Mølgaard C, Thomsen BL, Prentice A, et al. Whole body mineral content in healthy children and adolescents. Arc Dis Child 1997;76:9-15.
118. Van der Sluis IM, de Ridder MAJ, Boot AM, et al. Refrence data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. Arch Dis Child 2002;87:341-7.
119. Van Rijn RR, van der Sluis IM, Gramp S, et al. Bone densitometry in children: a critical appraisal. Eur Radiol 2003;13:700-10.
120. Gafni RI and Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). J Pediatr 2004;144:253-7.
121. Ahmed SF, Horrocks IA, Patterson T, 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(3):276-80.
122. Kroger H, Kotaniemi A, Vainio P, et al. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy X-ray absorptiometry. Bone Mineral 1992;17:75-85.
123. Walther F, Fuchs C, Radke M, et al. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43;42-51.
124. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, et al. The bone mineral density in childhood study: Bone mineral content and density according to age, sex, ad race. J Clin Endocrinol Metabol 2007;92(6):2087-99.

125. Hill RJ, Brookes DSK, Lewindon P, et al. Bone health in children with inflammatory bowel disease: Adjusting for bone age. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:538-43.
126. 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.
127. 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.
128. Baroncelli GI. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: Technical characteristics, performance and clinical application. Ped Research 2008;63(3):220-8.
129. Fricke O, Tutlewski B, Schwahn B, Schoenau E. Speed of sound: Relation to geometric characteristics of bone in children, adolescents, and adults. J Pediatrics 2005;146:764-8.
130. Zadik Z, Price D, Diamond G. Pediatric reference curves for multi-site quantitative ultrasound and its modulators. Osteoporos Int 2003;14:857-62.
131. Halaba ZP, Pluskiewicz W. Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status in children and adolescents. Ultrasound Med&Biol 2004;30(2):239-43.
132. Baroncelli GI, Federico G, Vignolo M, et al. The phalangeal quantitative ultrasound group: Cross sectional reference data for phalangeal quantitative ultrasound from early childhood to young-adulthood according to gender, age, skeletal growth, and pubertal development. Bone 2006;39:159-73.
133. Wünsche K, Wünsche B, Fähnrich H, et al. Ultrasound bone densitometry of the os calcis in children and adolescents. Calcif Tissue Int 2000;67:349-55.
134. Zhu ZQ, Liu W, Xu CL, et al. Ultrasound bone densitometry of the calcaneus in healthy Chinese children and adolescents. Osteoporos Int 2007;18:533-41.
135. Ikeda Y, Iki M, Morita A et al. Ultrasound bone densitometry of the calcaneus, determined with Sahara, in healthy Japanese adolescents: Japanese population-based osteoporosis (JPOS) study. J Bone Miner Metab 2004;22:248-53.
136. Nohara T, Ueda M, Ohta A, Sugimoto T. Correlation of body growth and bone mineral density measured by ultrasound densitometry of the calcaneus in children and adolescents. Tohoku J Exp Med 2009;219:63-69.

137. Kaštelan D, Kraljević I, Kujundžić-Tiljak M, i sur. Učestalost osteoporoze u muškaraca u Hrvatskoj - rezultati ultrazvučne denzitometrije petne kosti. Liječ Vjesn 2007;1129:123-9.
138. Cvijetić S, Colić-Barić I, Bolanča S, et al. Ultrasound bone measurement in children and adolescents. Correlation with nutrition, puberty, anthropometry and physical activity. J Clin Epidemiol 2003;56:591-97.
139. Vignolo M, Parodi A, Mascagni A, et al. Longitudinal assessment of bone quality by quantitative ultrasonography in children and adolescents. Ultrasound Med&Biol 2006;32(7):1003-10.
140. Van den Bergh JP, Noordam X, Ozylimaz A, et al. Calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adolescents: relation of the ultrasound parameters BUA and SOS to age, body weight, height, foot dimensions and pubertal stage. Osteoporos Int 2000;11(11):967-76.
141. Mughal MZ, Ward K, Oayyum N, Langton CM. Assessment of bone status using the contact ultrasound bone analyser. Arch Dis Child 1997;76:535-6.
142. Jaworski M, Lebiedowski M, Lorenc RS, et al. Ultrasound bone measurements in pediatric subjects. Calcif Tissue Int 1995;56:368-71.
143. Mughal MZ, Langton CM, Utrech G, et al. Comparison between broad-band ultrasound attenuation of the calcaneum and total body bone mineral density in children. Acta Pediatr 1996;85(6):663-5.
144. Fries W, Dinca M, Luisetto G, et al. Calcaneal ultrasound bone densitometry in inflammatory bowel disease-a comparison with double x-ray densitometry of the lumbar spine. Am J Gastroenterol 1998;93(12):2339-44.
145. Fielding KT, Nix DA, Bachrach LK. Comparison of calcaneus ultrasound and dual X-ray absorptiometry in children at risk of osteopenia. J Clin Densitom 2003;6(1):7-15.
146. Schwartz DA, Connolley CD, Koyama T, et al. Calcaneal ultrasound bone densitometry is not a useful tool to screen patients with inflammatory bowel disease at high risk for metabolic bone disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11(8):749-54.
147. Jahnsen J, Falh JA, Mowinckel P, Aadland E. Ultrasound measurements of calcaneus for estimation of skeletal status in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1999;34(8)790-7.
148. 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.

149. Dubner SE, Shults J, Baldassano RN, et al. Longitudinal assessment of bone density and structure in an incident cohort of children with Crohn's disease. Gastroenterology 2009;136(1):123-30.
150. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. Review. Osteoporos Int 2000;11:281-94.
151. Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. Clin Biochemistry 2006;39:561-8.
152. Tobiume H, Kanzaki S, Hida S, et al. Serum bone alkaline phosphatase isoenzyme levels in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency: A potential marker for bone formation and response to GH therapy. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(7):2056-61.
153. Farley J, Baylink DJ. Skeletal alkaline phosphatase activity in serum. Clin Chem 1995;41(11):1551-3.
154. Crofton PM, Evans N, Taylor MRH, et al. Serum crosslaps: Pediatric reference intervals from birth to 19 years of age. Clin Chemistry 2002;48:671-3.
155. Crofton PM, Wade JC, Taylor MRH, Holland CV. Serum concentrations of carboxy-terminal propeptide of type I procollagen, amino-terminal propeptide of type III procollagen, cross-linked carboxyl-terminal telopeptide of type I collagen and their interrelationships in schoolchildren. Clin Chemistry 1997;43:1577-81.
156. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, et al. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. J Clin Endocrinol 2007;92(2):443-9.
157. 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.
158. 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.
159. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, et al. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998;114:902-11.
160. Shamir Tuchman S, Thayu M, Shults J, et al. Interpretation of biomarkers of bone metabolism in children: Impact of growth velocity and body size in healthy children and chronic disease. J Pediatr 2008;153(4):484-90.

161. Sylvester FA, Davis PM, Wyzga N, et al. Are activated T cells regulators of bone metabolism in children with Crohn disease? J Pediatr 2006;148(4):461-6.
162. Dresner-Pollak R, Karmeli F, Eliakim R, et al. Increased urinary N-telopeptide cross-linked type 1 collagen predicts bone loss in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95(3):699-704.
163. Lopes LHC, Sdepanian VL, de Morais MB, Fagundes-Neto U. Risk factors for low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2008:53:2746-53.
164. 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;40:295-00.
165. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. Pediatrics 2006;118(5):1950-61.
166. 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.
167. Abrams SA, O'Brien KO. Calcium and bone mineral metabolism in children with chronic illnesses. Annu Rev Nutr 2004;24:13-32.
168. Cowan FJ, Parker DR, Jenkins HR. Osteopenia in Crohn's disease. Arch Dis Child 1995;73:255-6.
169. Andreassen H, Rix M, Brot C, et al. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1998;33:1087-93.
170. Mezquita Raya P, Munoz Torres M, Lopez Rodriguez F, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in population at risk for osteoporosis: impact on bone integrity. Med Clin (Barc) 2002;119:85-9.
171. Haderslev KV, Jeppesen PB, Sorensen HA, et al. Vitamin D status and measurements of markers of bone metabolism in patients with small intestinal resection. Gut 2003;52:653-8.
172. Scharla SH, Minne HW, Lempert UG, et al. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). Exp Clin Endocrinol 1994;102:44-9.
173. Silvennoimen J. Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. J Intern Med 1996;238;131-7.

174. Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. Review. Inflamm Bowel Dis 2006;12(12):1162-74.
175. Sentongo Ta, Semeao EJ, Stettler N, et al. Vitamin D status in children, adolescents and young adults with Crohn's disease. Am J Clin Nutr 2002;76:1077-81.
176. Issenman RM, Atkinson Sa, Radoja C, et al. Longitudinal assessment of growth, mineral metabolism, and bone mass in pediatric Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17:401-6.
177. Tajika M, Matsuura A, Nakamura T, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. J Gastroenterol 2004;39:527-33.
178. Sylvester FA. Effects of inflammatory bowel diseases on bone metabolism. IBMS 2009;6(11):420-8.
179. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, et al. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13:416-23.
180. Hyams JS, Wyzga N, Kreutzer DL, et al. Alterations in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease: an in vitro study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;24:289-95.
181. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Gronowicz GA. Effects of Crohn's disease on bone metabolism in vitro: a role for interleukin-6. J Bone Miner Res 2002;17(4):695-02.
182. Byrne FR, Morony S, Warmington K, et al. CD4+CD45RBHi T cell transfer induced colitis in mice is accompanied by osteopenia which is treatable with recombinant human osteoprotegerin. Gut 2005;54(1):78-86.
183. Petit AR, Ji H, von Stechow D, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. Am J Pathol 2001;159:1689-99.
184. Sylvester FA. IBD and skeletal health: Children are not small adults! Inflamm Bowel Dis 2005;11(11):1020-3.
185. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. Gut 2005;54:479-87.
186. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemelä SE, et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1995;37:71-6.

187. Compston JE, Judd D, Crawley EO, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1987;28:410-5.
188. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel 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.
189. Semeao EJ, Jawad AF, Stouffer NO, et al. Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. J Pediatr 1999;135(5):593-600.
190. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis and management. An Intern Med 1990;112:352-64.
191. Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis 2008;2(3):202-7.
192. 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.
193. De Jong DJ, Mannaerts L, van Rossum LG, Corstens FH, Naber AH. Longitudinal study of bone mineral density on patients with Crohn's disease. Dig Dis Sci, 2003;48(7):1355-9.
194. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13(1):4250.
195. Herzog D, Bishop N, Glorieux F, Seidman EG. Interpretation of bone mineral density values in pediatric Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1998;4(4):261-7.
196. Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. J Clin Endo Metabol 2000;85(6):2122-6.
197. 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.
198. Shoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. Gastroenterol 2000;119;1203-8.
199. Andreassen H, Hylander E, Rix M. Gender, age and body weight are the major predictive factors for bone mineral density in Crohn's disease: a case-control cross-sectional study of 113 patients. Am J Gastroenterol 1999;94(3):824-8.
200. Tirpitz C, Pischulti G, Klaus J, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease–prevalence and risk factors. Z Gastroent 1999;37(1):5-12.

201. Schoon EJ, Wolffenbuttel BHR, Stockbrugger RW. Osteoporosis as a risk in inflammatory bowel disease. Drugs of Today 1999;35(Suppl.A):17-28.
202. Van Hogezans RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 2006;243:59-64.
203. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1997;112:1710-3.
204. Persad R, Jaffer I, Issenman RM. The prevalence of long bone fractures in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:597-602.
205. Sylvester FA. Do bones crack under the effects of inflammatory bowel disease in children? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:563-5.
206. Herzog D, Bishop N, Glorieux F, et al. Interpretation of bone mineral density values in pediatric Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1998;4:261-7.
207. 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.
208. Gupta A, Paski S, Issenman R, Webber C. Lumbar spine bone mineral density at diagnosis and during follow-up in children with IBD. J Clin Densitom 2004;7(3):290-5.
209. Lloyd T, Andon MB Rollings N, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. JAMA 1993;270:841-4.
210. Winzenberg T, Shaw T, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children. Meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2006;333:775-81.
211. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. N Engl J Med 1992;327:82-7.
212. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann Intern Med 1990; 112:352-64.
213. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. N Engl J Med 1993;328:1747-52.
214. 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.
215. Abitbol V, Mary JY, Roux C, et al. Osteoporosis in inflammatory bowel disease: effect of calcium and vitamin D with or without fluoride. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(5):919-27.

216. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, et al. Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long term oral vitamin D supplementation. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:609-14.
217. de Jong DJ, Corstens FHM, Mannaerts L, et al. Corticosteroid-induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? Am J Gastroenterol 2002;97:2011-6.
218. Dawson-Hughes B, Harris S, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in men and women 65 years or older. N Engl J Med 1997;337:670-6.
219. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. British Society of Gastroenterology. Gut 2000;46(suppl I):iI-i8.
220. Benchimol EI,Ward LM, Gallagher JC, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45(5):538-45.
221. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: A clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:15-27.
222. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? N Engl J Med 2003;349:423-6.
223. Grissom LE. Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. Pediatr Radiol 2003;33:226-9.
224. WHO growth reference charts. Weight for age Z-scores. http://www.who.int/growthref/who2007_weight_for_age/en/
225. WHO growth reference charts. Height for age Z-scores. http://www.who.int/growthref/who2007_height_for_age/en/
226. WHO growth reference charts. BMI for age Z-scores. http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/
227. Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford, UK: Blackwell, 1962.
228. Hyams JS, Ferry GD, Mandel PS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12(4):439-47.
229. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: A prospective multicenter study. Gastroenterol 2007;133(2):423-32.
230. Tietz NW. Clinical guide to laboratory tests. 2nd ed. WB Saunders Co, 1990.

231. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81.
232. Gao P, Scheibel S, D'Amour PD, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: Implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. J Bone Mineral Res 2001;16(4):605-13.
233. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, et al. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). 2nd ed. London: Academic Press, 1983.

11. ŽIVOTOPIS

- Rođena u Zagrebu 1964. godine
- Diplomirala na Medicinskom fakultetu 1988. godine
- Pripravnički staž od 1989. do 1990. godine
- Znanstveni novak Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pri Klinici za pedijatriju KBC Zagreb od 1991. do 1993. godine
- Specijalizacija iz pedijatrije u KBC-u Zagreb, Rebro 1993. godine
- Medicinski nostrifikacijski ispit Sjedinjenih Američkih Država, 1995 godine
- Dio specijalizacije u Sjedinjenim Američkim Državama, Hasbro Children's Hospital, Sveučilište Brown, 1996. godine
- Specijalistički ispit 1997. godine
- Odjelni specijalist u Zavodu za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, KBC Zagreb od 1998. godine
- Poslijediplomski studij „Pretklinička farmakologija“ 1991. godine
- Magistarski rad: „Učinci somatostatina na eksperimentalne lezije jetre“ 1991. godine
- Poslijediplomski studij „Klinička pedijatrija“ 1995. godine
- Edukacija iz pedijatrijske gastroenterologije: poslijediplomski tečajevi iz dijagnostičke endoskopije i ultrazvuka, drugi domaći i međunarodni tečajevi, stručni i znanstveni boravak u Münchenu, Njemačka, 2003. godine
- Izabrana za znanstvenog asistenta Katedre za pedijatriju 2004. godine
- Stekla naziv primarijus i priznat status užeg specijalista iz područja pedijatrijske gastroenterologije 2008. godine
- Članica Hrvatskog pedijatrijskog društva Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog i Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu
- Izabrana za tajnicu Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju i za tajnicu Katedre za pedijatriju 2009. godine
- Autor i koautor više stručnih i znanstvenih radova
- Sudjelovala u više stručnih i znanstvenh skupova u zemlji i inozemstvu
- Uže područje interesa: kronična upalna bolest crijeva i poremećaji prehrane u djece