



Univerza v Mariboru

MEDICINSKA FAKULTETA UNIVERZE V MARIBORU

**MINERALNA KOSTNA GOSTOTA PRI OTROCIH IN
MLADOSTNIKI S CELIAKIJO IN KRONIČNO VNETNO
ČREVESNO BOLEZNIJO**

**ŽAN FERANT
NEJC KOZAR**

MARIBOR, 2012



Univerza v Mariboru

MEDICINSKA FAKULTETA UNIVERZE V MARIBORU

**MINERALNA KOSTNA GOSTOTA PRI OTROCIH IN
MLADOSTNIKI S CELIAKIJO IN KRONIČNO VNETNO
ČREVESNO BOLEZNIJO**

**ŽAN FERANT
NEJC KOZAR**

Delo je pripravljeno v skladu s Pravilnikom o častnih nazivih, nagradah, priznanjih in pohvalah Medicinske fakultete Univerze v Mariboru pod mentorstvom red. prof. dr. Dušanke Mičetič Turk, dr. med. in asist. dr. Jerneja Dolinška, dr. med.

MARIBOR, 2012

IZVLEČEK

NAMEN. Kronične gastrointestinalne bolezni, kot sta celiakija in kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB), povzročajo spremembe v kostnem metabolizmu. Motena je mineralizacija kosti, lahko pa je ogrožena tudi mineralna kostna gostota (MKG). Zmanjšana MKG je dejavnik tveganja za osteoporozo in zlome kosti, ne le v kasnejših letih, ampak že tudi v otroštvu in adolescenci. Primerjali smo MKG in vitamin D pri različnih skupinah otrok. Preverili smo tudi uporabnost bioimpedančne preiskave v napovedovanju zmanjšane MKG.

HIPOTEZA. Predpostavljali smo, da je MKG pri bolnikih s celiakijo in KVČB pomembno nižja od tiste pri zdravih vrstnikih. Prav tako smo predpostavljali, da so vrednosti vitamina D pri bolnikih s celiakijo in KVČB pomembno znižane in predpostavili, da obstaja korelacija med izvidom bioimpedančne preiskave in MKG.

METODE. V prospektivni raziskavi, izvedeni med marcem 2011 in aprilom 2012, smo spremljali 114 otrok, starih med 10 in 18 let. Razdelili smo jih v tri skupine: otroci s celiakijo (n = 42, 18 fantov - 42,9 %), otroci s KVČB (n = 35, 19 fantov - 54,3 %) in kontrolno skupino zdravih otrok (n = 37, 19 fantov - 51,4 %). MKG smo izmerili z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo in rezultate izrazili kot vrednosti Z glede na lokalne referenčne vrednosti za spol in starost. Serumske nivoje vitamina D ter za celiakijo značilna antiendomizijska protitelesa (EMA) oz. protitelesa proti tkivni transglutaminazi (t-TG) smo izmerili s standardnimi laboratorijskimi metodami. Za določitev starosti kosti smo uporabili rentgensko slikanje levega zapestja in dlani in rezultate izrazili v obliki odstopanja kostne starosti od kronološke. Rezultate smo statistično obdelali s programom SPSS 16.0.1.

REZULTATI. Povprečje vrednosti Z za MKG, izmerjeno na ledveni hrbtenici, je bilo v skupini otrok s celiakijo - 0,2, kar je nekoliko višje kot v kontrolni skupini (- 0,3). Otroci s KVČB so imeli slabše rezultate, njihovo povprečje je bilo - 0,7 (p = 0,12). Povprečje vrednosti Z za MKG, izmerjeno na levem kolku, je bilo v skupini otrok s celiakijo - 0,4, kar je prav tako višje od kontrolne skupine (- 0,8). Rezultati pri otrocih s KVČB so bili primerljivi s kontrolno skupino (- 0,7, p = 0,29). Pri primerjavi otrok s celiakijo in KVČB ter kontrolno skupino je bila najdena statistično pomembna razlika v povprečnih vrednostih serumskega vitamina D (p < 0,01). Povprečna vrednost vitamina D v kontrolni skupini je bila znotraj referenčnega območja z 49,9 nmol/L. Pri otrocih s celiakijo je bila povprečna vrednost serumskega vitamina D 32,5 nmol/L, pri otrocih s KVČB pa 32,6 nmol/L, pri obeh skupinah izven referenčnega območja. Našli smo pomembno korelacijo med MKG in serumskimi vrednostmi t-TG

znotraj skupine serološko negativnih bolnikov s celiakijo. Višje vrednosti t-TG so bile povezane z nižjo MKG ($p = 0,05$).

ZAKLJUČKI. Pri otrocih in mladostnikih s celiakijo ali KVČB v raziskavi nismo ugotovili statistično pomembnega zmanjšanja MKG, kot smo predvidevali v hipotezi, vendar smo potrdili pomembno korelacijo med MKG in vrednostmi t-TG znotraj skupine t-TG negativnih otrok, kar potrjuje, da je strogo brezglutenske diete (BGD) izjemno pomembna. Glede nivoja serumskega vitamina D smo v raziskavi ugotovili pomembno znižanje vitamina D pri skupini s celiakijo in KVČB v primerjavi s kontrolno skupino, kar potrjuje drugo hipotezo.

Primerjava MKG in deleža telesne maščobe merjenega z bioimpedančno metodo ni pokazala pričakovane korelacije, torej ne moremo potrditi uporabne vrednosti te metode v napovedovanju znižane MKG.

KLJUČNE BESEDE

mineralna kostna gostota, celiakija, kronična vnetna črevesna bolezen, vitamin D, bioimpedanca, tkivna trasglutaminaza

ABSTRACT

PURPOSE. Chronic gastrointestinal diseases, such as celiac disease and inflammatory bowel disease (IBD), cause changes in bone metabolism. They impair bone mineralization and can also alter bone mineral density (BMD). Low BMD is a risk factor for osteoporosis and bone fracture, not only in later years, but also in childhood and adolescence. We compared BMD and vitamin D levels within different groups of children. We also evaluated usefulness of bioelectrical analysis in predicting low BMD.

HYPOTHESIS. We hypothesized that BMD is significantly lower in patients with celiac disease and IBD than in their healthy peers. We also hypothesized that vitamin D values are significantly lower in patients with celiac disease and IBD and that there is a correlation between BMD and bioelectrical impedance analysis.

METHODS. In this prospective study, conducted between March 2011 and April 2012, 114 children aged 10 to 18, were followed up. We divided them in three groups: patients with celiac disease (n = 42, 18 boys - 42,9 %), children with IBD (n = 35, 19 boys - 54,3 %) and control group of healthy children (n = 37, 19 boys - 51,4 %). We measured BMD with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and expressed results as Z scores standardized sex and age from local reference data. We measured serum vitamin D levels and serologic markers EMA and t-TG using standard methods. X-ray imaging of left wrist and hand was used to determine the bone age. These results were expressed as difference between bone and chronological age. We used computer program SPSS 16.0.1 to statistically analyze the results.

RESULTS. The mean lumbar spine BMD Z score of patients with CD was - 0.2, which is slightly higher than control group (- 0.3). Patients with IBD had worse results, their mean lumbar spine BMD Z score was - 0.7. The mean left hip BMD Z score of CD patients was -0.4, which was also higher than the score in control group (- 0.8). IBD patients had mean Z scores similar to control group (- 0.7). Differences in BMD between groups did not show statistical significance (significance levels for lumbar spine and left hip were $p = 0.12$ and $p = 0.29$, respectively). Significant difference ($p < 0.01$) in mean vitamin D levels was found in patients with CD and IBD when compared to the control group. Mean vitamin D level in control group was within the reference values with 49.9 nmol/L. The serum vitamin D levels were decreased with mean value of 32.5 nmol/L for CD patients and 32.6 nmol/L for IBD patients. We found correlation between BMD and serum t-TG values in seronegative celiac patients. Higher values of t-TG correlated with lower BMD ($p = 0.05$).

CONCLUSION. We did not found significant decrease in BMD in patients with celiac

disease and IBD, like we hypothesized. However, we did confirm the correlation between BMD and t-TG values in seronegative celiac patients, which confirms the importance of strict gluten-free diet. We found significant decrease in serum vitamin D levels in patients with celiac disease and IBD compared to the control group, which confirms our second hypothesis. Fat mass, measured with bioelectrical impedance did not correlate with BMD so we cannot confirm the value of this method in diagnosis of low BMD.

KEYWORDS

bone mineral density, celiac disease, inflammatory bowel disease, vitamin D, bioelectrical impedance, tissue transglutaminase

KAZALO

IZVLEČEK	3
ABSTRACT	5
KAZALO TABEL	9
KAZALO SLIK.....	9
1 UVOD.....	10
1.1 CELIAKIJA	10
1.1.1 Epidemiologija celiakije.....	10
1.1.2 Patogeneza celiakije.....	11
1.1.3 Diagnostika celiakije.....	11
1.1.4 Klinična slika celiakije.....	11
1.1.5 Serološke preiskave	12
1.1.6 Genetske preiskave	12
1.1.7 Histološke preiskave	12
1.1.8 MKG pri celiakiji.....	13
1.1.9 Zdravljenje celiakije.....	14
1.2 KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN.....	14
1.2.1 Epidemiologija KVČB.....	15
1.2.2 Patogeneza KVČB.....	15
1.2.3 Ulcerozni kolitis	15
1.2.4 Klinična slika ulceroznega kolitisa	17
1.2.5 Zdravljenje in prognoza ulceroznega kolitisa	17
1.2.6 Crohnova bolezen	18
1.2.7 Klinična slika Crohnove bolezni	18
1.2.8 Zdravljenje in prognoza Crohnove bolezni	18
2 NAMEN NALOGE IN HIPOTEZE.....	20
3 METODE.....	21
3.1 PREISKOVANCI	21
3.2 PREISKOVALNE METODE.....	22
3.2.1 Dvoenergijska rentgenska absorpcijometrija (DXA)	22
3.2.2 Kostna starost.....	22
3.2.3 Serološki markerji	22
3.2.4 Druge laboratorijske metode	22
3.2.5 Bioimpedančna preiskava	23
3.2.6 ITM - Indeks telesne mase.....	23
3.2.7 Statistične metode	23
3.2.8 Izjava Komisije za medicinsko etična vprašanja.....	23
4 REZULTATI	24
4.1 OSNOVNI PODATKI SODELUJOČIH V PREISKAVI.....	24
4.2 MKG PRI RAZLIČNIH SKUPINAH	27
4.3 KOSTNA STAROST	30
4.4 MKG V ODVISNOSTI OD BGD	31
4.4.1 Odvisnost MKG od nivoja protiteles t-TG	32
4.5 ITM PRI RAZLIČNIH SKUPINAH PREISKOVANČEV	35
4.6 BIOIMPEDANČNA PREISKAVA IN MKG	36

5 RAZPRAVA	40
5.1 PREISKOVANCI	40
5.2 MKG IN VITAMIN D PRI RAZLIČNIH SKUPINAH.....	40
5.3 MKG IN BGD PRI BOLNIKI S CELIAKIJO	42
5.3.1 MKG med serološko pozitivnimi in negativnimi bolniki s celiakijo	42
5.3.2 MKG znotraj skupine serološko negativnih bolnikov.....	42
5.4 BIOIMPEDANCA V DIAGNOSTIKI ZMANJŠANE MKG	43
5.4.1 ITM pri različnih skupinah	43
5.4.2 ITM in bioimpedanca	44
5.4.3 Bioimpedanca in MKG.....	44
6 ZAKLJUČEK.....	45
7 LITERATURA.....	47
8 ZAHVALA	55
9 ENOTE IN OKRAJŠAVE.....	56
10 PRILOGE.....	57

KAZALO TABEL

Tabela 1: Bolniki s celiakijo	24
Tabela 2: Bolniki s KVČB	25
Tabela 3: Kontrolna skupina	26

KAZALO SLIK

Slika 1: MKG ledvene hrbtenice pri različnih skupinah preiskovancev	27
Slika 2: MKG levega kolka pri različnih skupinah preiskovancev	28
Slika 3: Koncentracija vitamina D pri različnih skupinah preiskovancev	29
Slika 4: Kostna starost med različnimi skupinami preiskovancev	30
Slika 5: Delež t-TG pozitivnih otrok s celiakijo	31
Slika 6: MKG (levi kolk) pri skupinah t-TG pozitivnih in negativnih bolnikov s celiakijo	32
Slika 7: MKG ledvene hrbtenice pri skupinah t-TG pozitivnih in negativnih bolnikov	33
Slika 8: Korelacija med MKG in vrednostmi t-TG	34
Slika 9: ITM med različnimi skupinami preiskovancev	35
Slika 10: Odstotek telesne maščobe pri otrocih v različnih skupinah preiskovancev	36
Slika 11: Odstotek telesne maščobe ter MKG na levem kolku pri fantih	37
Slika 12: Odstotek telesne maščobe ter MKG na levem kolku pri dekletih	38
Slika 13: Odstotek telesne maščobe ter MKG ledvene hrbtenice pri fantih	38
Slika 14: Odstotek telesne maščobe ter MKG ledvene hrbtenice pri dekletih	39

1 UVOD

V literaturi je mogoče zaslediti povečan pojav incidence nižane MKG pri otrocih in mladostnikih s celiakijo ali KVČB, čeprav natančni patogenetski mehanizmi še niso povsem znani (1-6). Sprememba MKG je reverzibilen pojav, ki se izboljša ob zdravljenju bolezni, to je uživanju brezglutenske hrane pri celiakiji ter zdravljenju KVČB s specifičnimi zdravili (2-5). Namen raziskovalne naloge je bil raziskati pojavnost zmanjšane MKG med otroki in mladostniki s celiakijo ali KVČB v severovzhodni Sloveniji, kar smo razširili še z določanjem kostne starosti in vitamina D kot dejavnika tveganja za zmanjšano MKG (5). Raziskali smo tudi morebiten vpliv sestave otrokovega telesa (odstotek telesne maščobe) na pojavnost zmanjšane MKG, kar smo merili s pomočjo prenosne bioimpedančne preiskave. Želeli smo dokazati uporabnost praktične in pacientu prijazne metode v napovedovanju nižane MKG. Nekaj več pozornosti smo namenili tudi iskanju povezave med serološkimi označevalci celiakije (EMA in t-TG) in MKG ter s tem posredno ugotavljali pomen strogosti BGD v zdravljenju celiakije.

1.1 CELIAKIJA

Celiakija je kronična sistemska imunsko pogojena bolezen, povzročena z intoleranco na gluten pri genetsko obremenjenih posameznikih, ki se razvije po izpostavitvi gliadinom v pšenici in prolaminom, prisotnim v ječmenu in rži (5,7). Zanja je značilna kompleksna povezava med genetskimi in okoljskimi dejavniki in se običajno kaže kot imunsko pogojena enteropatija, povezana z malabsorpcijo mnogih hranil in vitaminov (8,9). Dokazano je bilo, da lahko nekateri gliadinski peptidi, odporni na popolno proteolitično presnovo, neposredno okvarijo črevesno celično strukturo in funkcijo z modulacijo ekspresije genov in oksidativnega stresa (10).

1.1.1 Epidemiologija celiakije

Med pediatrično populacijo Evrope in Združenih držav Amerike se delež celiakije približuje 1% celotne populacije (11,12). Tako v Evropi kot v ZDA so podatki zelo podobni, čeprav zadnje študije prikazujejo porast celiakije v Evropskih državah (13). V drugih državah sveta bolezen ni tako dobro diagnosticirana, vendar ocenjujejo

enak delež obolelih. Izjema je Podsaharska Afrika, kjer so poročali, da delež obolele populacije dosega tudi 5 % (14).

1.1.2 Patogeneza celiakije

Prisotnost glutena v tankem črevesu je kritična za povzročitev epitelijske poškodbe pri genetsko obremenjenih posameznikih. Peptidi, kot je gliadin, prodirajo med celičnim epitelijem, kjer se deamidirajo s pomočjo proste tkivne transglutaminaze (t-TG). Ta deamidacija omogoča vezavo na HLA-DQ2 in DQ8 receptorje na T limfocitih, ki aktivirajo citotoksične T celice in tako stimulirajo poškodbe epitelijske tvorbo za celiakijo značilnih protiteles (15).

1.1.3 Diagnostika celiakije

V diagnostiki celiakije se ravnamo po smernicah Evropskega združenja za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (ESPGHAN). Za razliko od starejših smernic je v zadnjih revizijah več poudarka na serologiji in genetiki, tako lahko diagnosticiramo celiakijo že samo na podlagi ustrezne simptomatike, nivoja protiteles anti t-TG, EMA in določanja zapisa za DQ2/DQ8. Biopsija sluznice tankega črevesa izgublja diagnostični pomen in se po novem za postavitev diagnoze uporabljajo le takrat, kadar serologija in genetika ne pokažeta jasnih rezultatov, ali pa le-ti ne sovpadajo s simptomatiko (16).

1.1.4 Klinična slika celiakije

Klinična slika celiakije je izjemno raznolika. Še vedno lahko vidimo klasično klinično sliko majhnega hipotoničnega nerazpoloženega otroka z velikim trebuhom in steatorejo, vendar se danes večina bolnikov predstavi z blagimi simptomi ali pa so diagnosticirani kot posledica presejanja (17).

Otroci se večinoma predstavijo z gastrointestinalnimi oziroma malnutricijskimi simptomi, vendar temu ni vedno tako. Ne samo koža, tudi jetra, možgani, pljuča in drugi organi lahko predstavljajo primarno prizadeti organ (18). Otroci se lahko predstavijo tudi z zunaj črevesno simptomatiko in simptomi, ki so lahko povezani z malabsorpcijo. Ti vključujejo zaostajanje v rasti, anemijo in zmanjšano MKG (19).

1.1.5 Serološke preiskave

Serološko testiranje je priporočeno za vse sorodnike bolnikov s celiakijo v prvem kolenu. Poleg tega se za te sorodnike priporoča tudi tipiziranje HLA kot dejavnika tveganja za celiakijo. Na ta način lahko predvsem odkrijemo in izločimo posameznike, ki ne potrebujejo dodatnih diagnostičnih preiskav (20). Trenutno se serološko presejanje uporablja primarno za identifikacijo tistih posameznikov, ki potrebujejo diagnostično endoskopsko biopsijo črevesne sluznice. V namene diagnostike, presejanja in kasneje tudi sledenja zdravljenja se primarno uporablja določanje nivojev protiteles proti t-TG, poleg tega se kot zelo občutljiva metoda uporablja tudi določanje antiendomizijskih protiteles (EMA), ki imajo zelo veliko napovedno vrednost za pojav celiakije (16,21,22). Protitelesa proti t-TG imajo po izsledkih raziskav občutljivost preiskave 93,1 %, specifičnost 77,3 % (23).

1.1.6 Genetske preiskave

Pojavnost celiakije med bližnjimi sorodniki je bistveno višja kot v splošni populaciji. Celiakija je gensko pogojena, njena pogostost je 10 % med sorodniki prvega kolena in 75 % med enojajčnimi dvojčki (24). Večina sorodnikov bolnikov ima atipično obliko bolezni in bi brez aktivnega iskanja in presejalne diagnostike lahko ostala spregledana (20). Celiakija je močno povezana z zapisom za HLA-DQ2 oz. HLA-DQ8 na kromosomu 6p21, saj oba genotipa predstavljata tveganje za razvoj bolezni (25). Encim t-TG spremeni molekule gliadina, kar povzroči nastanek kompleksa, ki se selektivno veže na HLA-DQ2 in HLA-DQ8. Ta interakcija sproži vnetni odgovor T celic. Odsotnost HLA-DQ2 in DQ8 z veliko gotovostjo pomeni odsotnost bolezni, medtem ko prisotnost genotipa še ne pomeni bolezni (26).

1.1.7 Histološke preiskave

Serološko presejanje je dobro za odkrivanje potencialnih bolnikov, vendar biopsija črevesne sluznice še vedno ostaja zlati standard diagnostike celiakije, čeprav jo serologija v zadnjih letih vedno bolj izpodriva. Po smernicah ESPGHAN iz leta 1970 je bilo potrebno pred dokončno postavitvijo diagnoze celiakije opraviti tri biopsije, vendar takrat seroloških testov še ni bilo na voljo. Leta 1990 so se pojavile nove smernice, kjer je bila poleg serologije IgA protiteles proti EMA in t-TG potrebna ena biopsija. Leta 2012 so bile sprejete nove smernice, po katerih lahko v primerih

konsistentne simptomatike, genetike in serologije v nekaterih primerih postavimo dokončno diagnozo brez biopsije črevesne sluznice (16).

Marsh je s sodelavci opisal širok spekter patoloških značilnosti (27):

Marsh tip 0: normalna mukoza

Marsh tip 1: povečano število intraepitelijskih limfocitov, navadno več kot 20 na 100 enterocitov

Marsh tip 2: proliferacije Lieberkuhnovih kript

Marsh tip 3: delna ali kompletna atrofija resic

Marsh tip 4: hipoplazija arhitekture tankega črevesa

Pojavljajo se tudi pacienti s pozitivno serologijo in negativnim histološkim izvidom. Histološka preiskava lahko pokaže le atrofijo resic, ki se pojavi v poznih stadijih bolezni (Marsh tip 3). Histološke preiskave lahko uporabimo tudi pri iskanju morebitnih zapletov celiakije (28).

1.1.8 MKG pri celiakiji

Zmanjšana MKG se pogosto pojavlja pri posameznikih z nezdravljeno celiakijo, verjetno zaradi zmanjšane absorpcije kalcija in vitamina D, sproščanja vnetnih citokinov, motenj funkcije paratiroidnega hormona (PTH) in neuravnotežene remodelacije kosti (29). Pri bolnikih s simptomatsko celiakijo je nizka MKG neposredno povezana s črevesno malabsorpcijo. V zadnjih dveh desetletjih se vpliv celiakije na MKG intenzivno proučuje (7,30).

Učinek malabsorpcije hranil, povzročen z nezdravljeno celiakijo, je dobro dokumentiran. Slaba absorpcija kalcija pri celiakiji je najverjetneje rezultat izgube črevesnih resic v proksimalnem delu črevesja, kjer se absorbira največ kalcija. Stroga BGD popravi histološke okvare v črevesni sluznici in izboljša absorpcijo (31).

Remodelacija je pod konstantnim endokrinim vplivom, zato pediatri namenjajo veliko pozornosti vlogi hormonov in specifičnih rastnih faktorjev pri vplivu na remodelacijo kosti. Sekundarni hiperparatiroidizem se lahko pojavi kot posledica hipokalcemije. Pri otrocih s celiakijo so ugotovili višje nivoje PTH kot pri kontrolni skupini, vendar so se normalizirali po pol leta BGD (32).

Garrote s sodelavci in Mora sta proučevala kompleksen sistem citokinov, vključenih v patogenezo celiakije v otroštvu in opisala določeno količino interferona gama v črevesni sluznici skupaj s povečano produkcijo IL-15, IL-18 in IL-21, povezano z

uživanjem glutena. Povečana tvorba citokinov bi lahko vplivala na ravnotežje metabolizma kosti pri otrocih in odraslih s celiakijo. Raziskave so sicer redke, vendar rezultati kažejo, da so vnetni dejavniki vključeni v patogenezi kostne mineralizacije (33,34).

1.1.9 Zdravljenje celiakije

Trenutno poznamo samo eno učinkovito zdravljenje celiakije, to je stroga vseživljenjska BGD. Ta vodi v hitro izboljšanje aktivnosti bolezni, zvišanje ITM in prispeva k izboljšanju mineralizacije kosti pri otrocih (29). Študije so potrdile izjemen pomen vzdrževanja BGD pri otrocih s celiakijo vse do konca mineralizacije tudi pri asimptomatskih bolnikih (4,5). Praktično nemogoče je vzdrževati dieto popolnoma brez glutena, saj je hrana pogosto kontaminirana z glutenom. Poleg tega je vsesplošna prisotnost pšenice in pšeničnega škroba v proizvodnih linijah vir kontaminacije žitaric in drugih prvotno brezglutenskih živil (35). Izredno težko je doseči popolno odsotnost glutena, zato se med brezglutensko prehrano štejejo tista živila, ki so tolerirana s strani večine bolnikov s celiakijo. S povečano občutljivostjo metod za določanje sledi glutena v prehrani se dovoljen prag vsebnosti spreminja. Po standardu Codex Alimentarius iz leta 2008 so brezglutenska živila tista, ki vsebujejo manj kot 20 mg/kg glutena. Na ta način bolniki na strogi dieti dnevno zaužijejo manj kot 10 mg glutena (36). Stroga BGD izboljša kostno mineralizacijo, medtem ko so izboljšanja ITM lahko vidna že v prvem letu po uvedbi BGD (3,37).

Bolnike s celiakijo je potrebno redno spremljati s kontrolnimi pregledi. Ob tem se spremljata rast in razvoj, opravi se telesni pregled in preveri upoštevanje diete. Za slednje se uporablja kontrola seroloških označevalcev EMA in t-TG. Nizki titri protiteles nakazujejo zadostno upoštevanje diete in s tem dobro zdravljenje. Priporočeno je preverjanje EMA in t-TG vsaj enkrat letno (38).

1.2 KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je skupina bolezni prebavil neznane etiologije. Zanj je značilen kroničen, običajno doživljenjski potek z akutnimi zagoni in vmesnimi remisijami. V skupino spadata bolezni ulcerozni kolitis ter Crohnova bolezen. Podobni sta si v kliničnem poteku, simptomatiki in znakih, v morfoloških značilnostih ter celo v odgovoru na protivnetna zdravila. Pri desetini pacientov s

KVČB razmejitev med boleznima ni možna. Takrat govorimo o intermediarnem kolitisu (39).

1.2.1 Epidemiologija KVČB

V Sloveniji je incidenca ulceroznega kolitisa 5/100.000, Crohnove bolezni pa 3,6/100.000 (39). KVČB zaznamuje bimodalna distribucija z zgodnjim začetkom med 10. in 20. letom, ter z drugim vrhom med 50. in 80. letom. Četrtnina pacientov zbolijo pred dvajsetim letom. Bolezen se pojavlja tudi že pri enem letu starosti, v zadnjem desetletju pa je zaznati povišano incidenco med otroci (predvsem na račun Crohnove bolezni, incidenca ulceroznega kolitisa je relativno konstantna) (40).

1.2.2 Patogeneza KVČB

V patogenezo KVČB so vključeni genetski in okoljski dejavniki. Tveganje za obolenje otroka je pri enem prizadetem staršu 7 - 30 %, pri obeh pa več kot 35 %. Genetske analize so identificirale vrsto dovzetnih lokusov, imenovanih IBD1 do IBD6. Lokus IBD1 kaže veliko povezavo in je poimenovan NOD2 oziroma CARD15. p-ANCA se pojavlja pri 70 % bolnikov z ulceroznim kolitisom ter v manj kot 20 % bolnikov s Crohnovo boleznijo in predstavlja označevalec genetsko nadzorovanih imunskih motenj. Približno 55 % bolnikov s Crohnovo boleznijo je pozitivnih za označevalec ASCA.

Okoljski dejavniki so pomembni pri patogenezi KVČB in lahko razložijo odstopanja med dvojčki ter med isto raso v različnih geografskih regijah; natančni faktorji ostajajo neznani. Posamezniki, ki migrirajo v bolj razvite dežele, so izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj KVČB. Kajenje je dejavnik tveganja za Crohnovo bolezen, paradokсно pa zmanjša pojavnost ulceroznega kolitisa. Najpomembnejša v patogenezi KVČB naj bi bila imunoregulacija črevesne sluznice. Črevesje je pod stalno imunološko stimulacijo s strani črevesnih mikroorganizmov. Črevesna sluznica se na to odzove s »fiziološkim« vnetjem. Mehanizem, ki to »fiziološko« vnetje nazdoruje ter omejuje, pri KVČB ne deluje pravilno ter dopusti patološko vnetje. Ni še znano, ali to predstavlja nenormalen odziv na običajne prebavne antigene, ali normalen odziv na do zdaj še neznan mikrob (40).

1.2.3 Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis praviloma prizadene le debelo črevo. Vnetje primarno prizadene le sluznico in v manjši meri sega še v submukozo. Globlji mišični sloji in seroza praviloma niso prizadeti. Sluznica postane makroskopsko edematozna, pordela, ranljiva in izgubi sijaj. Pojavijo se drobne pikčaste krvavitve, ki mezeče krvavijo. Histološko so značilne degenerativne spremembe črevesnega epitelija, infiltracija sluznice z nevtrofilci, izguba površinskih epiteljskih celic ter drobne ulceracije. Značilna je neogeneza žilja v sluznici, zaradi česar je povečana nagnjenost h krvavitvam.

Ob pogostejših ponavljajočih se zagonih boleznih pride tudi do fibrozacije submukoze, celotni kolon se skrajša. Skrajšanje longitudinalnega mišičnega sloja vodi v pozni fazi do cevastega, rigidnega in ahavstričnega (gladkega) kolona, kar je tudi radiološka značilnost poznega ulceroznega kolitisa (39).

1.2.4 Klinična slika ulceroznega kolitisa

Bolezen se običajno kaže s krvjo ob defekaciji ter z diarejo. Pogosti so tenezmi, urgenca ter trebušne kolike. Zunajčrevesni znaki, pogostejši pri ulceroznem kolitisu kot pri Crohnovi bolezni, so pioderma gangrenosum, sklerozantni holangitis, kronični hepatitis ter ankilozirajoči spondilitis. Pomanjkanje železa je lahko posledica kronične izgube krvi ali zmanjšane vnosa železa. Pomanjkanje folatov lahko nastopi pri otrocih, zdravljenih s sulfasalazinom. Kronično vnetje lahko ovira eritropoezo in vodi v anemijo. Sekundarna amenoreja je pogosta pri aktivni fazi bolezni pri starejših deklicah. Anoreksija, izguba teže in zaostanek v rasti so možni zapleti bolezni, vendar značilnejši za Crohnovo bolezen (40).

1.2.5 Zdravljenje in prognoza ulceroznega kolitisa

Z zdravljenjem poskušamo omejiti simptome ter zmanjšati možnost za relaps bolezni. Intenzivnost zdravljenja je odvisna od stopnje simptomov. Od 20 do 30 % bolnikov ima spontano izboljšanje simptomov. Prva skupina zdravil, ki jih uporabimo pri blagem kolitisu, so aminosalicilati. Priporočeno je, da aminosalicilate predpisujemo tudi v obdobju remisije. Otroke z zmernim do hudim (pan)kolitisom zdravimo s peroralnimi kortikosteroidi. Dolgotrajna uporaba kortikosteroidov se odsvetuje zaradi številnih stranskih učinkov: zaostala rast, supresija nadledvičnih žlez, osteopenija, možnost infekcije, aseptična nekroza glavice stegenice in glukozna intoleranca. Pri tistih, ki potrebujejo kortikosteroide dalj časa, se uporabijo imunomodulatorna zdravila, kot je azatioprin. Pri bolnikih, ki se ne odzivajo na ostale standardne oblike zdravljenja ali imajo prehude stranske učinke, pa uporabimo biološka zdravila, kot je infliximab.

Kirurško zdravljenje (kolektomija) je potrebno pri zapletih zdravljenja. Včasih je določena hrana potrebno nadomeščati s pomočjo parenteralne prehrane. Pomemben del terapije je tudi psihosocialna podpora, še posebej, če je pacient otrok (39,40).

Potek ulceroznega kolitisa je sestavljen iz zagonov in remisij. Večina otrok se takoj odzove na zdravljenje. Tisti z blagimi simptomi se še naprej dobro odzivajo na zdravila ter lahko ostanejo dolgo v remisiji s pomočjo aminosalicilatov.

1.2.6 Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je idiopatsko, kronično vnetje prebavil, ki lahko zajame katerikoli del prebavne cevi, od ust do anusa. Za razliko od ulceroznega kolitisa je pri Crohnovi bolezni vnetni proces segmenten, pogosto zajema zdravo sluznico med vnetimi področji. Pri Crohnovi bolezni je prizadeta celotna debelina prebavne cevi. To transmuralno uničenje je značilno za Crohnovo bolezen, pri ulceroznem kolitisu je prizadeta le sluznica. Pri otrocih s Crohnovo boleznijo se bolezen najpogosteje predstavi z vnetjem terminalnega ileuma in kolona (ileokolitis). Izolirano vnetje kolona je značilno pri otrocih, mlajših od 8 let (39,40).

1.2.7 Klinična slika Crohnove bolezni

Bolezen se začne z blago povišano telesno temperaturo, hujšanjem, krvavimi driskami, slabim počutjem in hitro utrujenostjo. Zaostanek rasti ter zakasnelo dozorevanje kosti se lahko pojavita 1 - 2 leti pred ostalimi simptomi. Vzroki zaostanka v rasti so nezadosten kalorični vnos, slaba absorpcija hranil vzdolž prebavne cevi, vpliv kroničnega vnetja na metabolizem kosti ter morebitno dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi. Pogosta je primarna ali sekundarna amenoreja ter perianalne bolezenske spremembe (abscesi, fistule). Zaradi brazgotinjenja uničenega tkiva prebavne cevi pride do zožitev in posledično do obstrukcij, predvsem v tankem črevesu. Te lahko povzročijo abdominalne kolike, predvsem med obroki (39,40).

1.2.8 Zdravljenje in prognoza Crohnove bolezni

Vnetje pri Crohnovi bolezni je slabše odzivno na aminosalicilate, zato so za doseganje remisij pomembni kortikosteroidi. V izogib dolgotrajnemu kortikosteroidnemu zdravljenju se kmalu po diagnozi začne zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili. Kot zelo učinkovita so se izkazala biološka zdravila (Infliximab). Kirurško zdravljenje je včasih potrebno, predvsem zaradi obstrukcij, abscesov ali hude simptomatike (41).

Psihosocialne težave pri otrocih s Crohnovo boleznijo so občutek drugačnosti, slaba samopodoba, nezmožnost sodelovanja v aktivnostih z vrstniki ter družinski konflikti, ki jih sproži dodani stres takšne bolezni. Otroci s psihosocialno podporo bolje obvladujejo svojo bolezen (40).

Crohnova bolezen ima nepredvidljiv potek. Simptomi nastanejo kljub zdravljenju in brez očitnega vzroka. Zaostanek v rasti ter izguba teže se običajno lahko popravita z zdravljenjem in pravilno prehrano. Zapleti vnetnega procesa se s časom povečujejo in vključujejo strikture, fistule in intra- ali retroabdominalne abscese. Skoraj vsi bolniki sčasoma potrebujejo operacijo zaradi zapletov bolezni; stopnja ponovne operacije je velika. Vsem zapletom navkljub pa veliko otrok s Crohnovo boleznijo živi polno, aktivno življenje (40).

2 NAMEN NALOGE IN HIPOTEZE

Namen naloge je bil:

- Primerjati mineralno kostno gostoto med pediatričnimi bolniki s celiakijo, KVČB in zdravo kontrolno skupino in tako ugotoviti vpliv bolezni in zdravljenja na MKG.
- Primerjati nivoje vitamina D med posameznimi skupinami otrok in ugotoviti vpliv vitamina D na MKG.
- Preveriti uporabnost bioimpedančne preiskave kot ekonomsko ugodne, praktične in neinvazivne metode v napovedovanju zmanjšane MKG.

Želeli smo preveriti naslednje tri hipoteze:

Prva hipoteza

MKG je pri bolnikih s celiakijo in KVČB pomembno nižja od tiste pri zdravih vrstnikih.

Druga hipoteza

Vrednosti vitamina D so pri bolnikih s celiakijo in KVČB pomembno znižane, kar se tudi ujema z manjšo MKG.

Tretja hipoteza

Obstaja korelacija med izvidom bioimpedančne preiskave in MKG, zato bi se lahko bioimpedančna preiskava izvajala rutinsko v namene presejanja bolnikov s celiakijo in KVČB pri iskanju zmanjšane MKG.

Poleg osnovnih hipotez smo želeli preveriti še:

- kakšen je ITM pri posameznih skupinah
- kako dobro se izvid bioimpedance ujema z ITM
- kolikšen delež pacientov s celiakijo se striktno drži BGD, merjeno s serološkimi označevalci (EMA in t-TG)
- kako MKG korelira s serološkimi označevalci za celiakijo (EMA in t-TG)
- kakšna je kostna starost bolnikov v različnih skupinah.

3 METODE

3.1 PREISKOVANCI

V tej prospektivni raziskavi, izvedeni med marcem 2011 in aprilom 2012, smo spremljali 114 otrok, starih med 10 in 18 let. Razdelili smo jih v tri skupine: otroci s celiakijo (n = 42, 18 fantov - 42,9 %), otroci s KVČB (n = 35, 19 fantov - 54,3 %) in kontrolno skupino zdravih otrok (n = 37, 19 fantov - 51,4 %) (Tabela 1-3). Vsi vključeni pediatrični pacienti s celiakijo so bili diagnosticirani skladno s starimi smernicami ESPGHAN iz leta 1990, ki poleg pozitivnih seroloških označevalcev upoštevajo tudi atrofijo resic v duodenalni sluznici (42). Vsi bolniki s celiakijo so zatrdili, da zadnjih 6 mesecev uživajo strogo BGD, vendar so serološki označevalci (EMA in t-TG) pokazali razliko v upoštevanju diete. Bolnikom je bilo ponujeno sodelovanje v raziskavi v sklopu njihovih kontrolnih obiskov. Nobeden izmed pacientov predhodno ni prejemal mineralnih ali vitaminskih nadomestkov.

Bolniki s KVČB so prejemali ustrezno terapijo in bili v stabilni remisiji. Po postavljeni diagnozi so začeli z dodajanjem kalcija in vitamina D. Nihče ni imel kostne simptomatike.

Kontrolna skupina je bila sestavljena iz otrok iste starostne skupine in istega geografskega področja. Sodelovanje jim je bilo ponujeno v času ambulantnega obiska zaradi lažjih akutnih obolenj. Za te paciente je bil izključen vsak sum na kronično obolenje prebavil. Nekaj otrok smo povabili v raziskavo tudi iz popolnoma zdrave populacije.

Z vsemi preiskovanci je bil opravljen razgovor, predstavljeno jim je bilo sodelovanje v raziskavi in pridobljeno soglasje staršev ali skrbnikov. Bolniki so bili izprašani o bolezni, nato je bil opravljen klinični pregled. Izmerili smo jim telesno težo in višino, odvzeli vzorce venske krvi za laboratorijsko diagnostiko, kjer so se določali nivoji vitamina D in železa. Sodelujočim smo z bioimpedančno preiskavo določili sestavo telesa. Preiskovance smo nato napotili na rentgensko slikanje levega zapestja in dlani v namene določanja kostne starosti in na DXA za določanje MKG.

3.2 PREISKOVALNE METODE

3.2.1 Dvoenergijska rentgenska absorpciometrija (DXA)

MKG je bila izmerjena na ledveni hrbtenici (L1-L4) in levem kolku z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (Hologic Explorer QDR). Naprava in sistem sta umerjena dnevno. Meritve so se izvajale na Kliniki za interno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Rezultati so izraženi kot vrednosti Z glede na lokalne referenčne vrednosti za spol in starost. Pri DXA je normalna MKG definirana kot Z vrednost ≥ -1 , osteopenija kot Z vrednost < -1 in $> -2,5$ in osteoporoza kot Z vrednost ≤ -2.5 (26).

3.2.2 Kostna starost

Poleg merjenja MKG smo želeli preveriti, ali kronično bolni otroci zaostajajo v kronološkem razvoju kosti. Odločili smo se za rentgensko slikanje levega zapestja in dlani, na podlagi katerega smo dobili kostno starost. To smo nato primerjali s kronološko starostjo in rezultate izrazili v obliki odstopanja kostne starosti od kronološke. Rentgensko slikanje in odčitavanje slik je bilo opravljeno s strani radiologov Oddelka za radiologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Mariboru.

3.2.3 Serološki markerji

Protitelesa proti tkivni transglutaminazi - t-TG

Protitelesa IgA proti t-TG smo določali na Oddelku za laboratorijsko diagnostiko Univerzitetnega kliničnega centra v Mariboru po uveljavljenih metodah (Luminex, AtheNA Multi-Lyte® Celiac Plus Assay, The Zeus Scientific).

3.2.4 Druge laboratorijske metode

Serumske nivoje vitamina D smo opravili s standardnimi metodami (Cobas, Roche) na Oddelku za laboratorijsko diagnostiko Univerzitetnega kliničnega centra v Mariboru.

3.2.5 Bioimpedančna preiskava

Odstotek telesne maščobe je bil izmerjen s pomočjo prenosne bioimpedančne preiskave (Bodystat QuadScan 4000). Naprava prav tako izračuna delež znotraj- in zunajcelične vode, delež vode v telesu, celično maso, suho maso in tekočino v tretjem prostoru. V naši raziskavi smo se osredotočili samo na delež telesne maščobe. Meritve smo opravljali v ambulanti za gastroenterologijo Klinike za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra v Mariboru. Upoštevali smo navodila proizvajalca in pri vseh preiskovancih uporabili isti postopek. Preiskovanci so bili primerno hidrirani. Meritev smo opravljali pri otrocih v ležečem položaju s štirimi elektrodami na roki in nogi.

3.2.6 ITM - Indeks telesne mase

Pri vseh bolnikih v gastroenterološki ambulanti se rutinsko opravlja merjenje telesne višine in teže. Na ta način smo pri vseh udeležencih raziskave po standardni formuli (telesna teža (kg) / višina² (m)) izračunali indeks telesne mase. Zaradi razlike v starosti udeležencev smo indeks telesne mase standardizirali glede na starost. Za pravilnejšo primerjavo smo udeležence klasificirali po percentilnih vrednostih glede na referenčne vrednosti in na ta način zagotovili primerljive podatke (40).

3.2.7 Statistične metode

Statistični program SPSS 16.0.1 je bil uporabljen za statistično analizo. Ugotavljali smo razlike v MKG, vitaminu D in odstotku telesne maščobe med različnimi skupinami. S programom smo tudi ugotavljali odvisnost vrednosti t-TG in MKG pri bolnikih s celiakijo. Z istim programom smo izrisali grafe. ANOVA test je bil uporabljen za izračun koeficientov in statistične pomembnosti.

3.2.8 Izjava Komisije za medicinsko etična vprašanja

22. 4. 2011 je Komisija za medicinsko etična vprašanja Univerzitetnega kliničnega centra Maribor izdala soglasje za izvedbo raziskave (priloga 1).

4 REZULTATI

4.1 OSNOVNI PODATKI SODELUJOČIH V PREISKAVI

Tabela 1: Bolniki s celiakijo

	Spol	Leto rojstva	Telesna maščoba (%)	ITM	Vitamin D (nmol/L)	Kostna starost (leta)	MKG ledveno (Z)	MKG levega kolka (Z)	tTG
1	M	1995	17,7	20,8	10,0	0,0	-0,6	-1,0	15
2	M	1994	4,1	20,2	34,5	2,5	1,1	1,7	19
3	M	1998	12,2	16,1	45,1	-0,8	/	/	27
4	M	1996	11,5	21,5	9,0	1,0	1,7	2,2	/
5	M	1998	12,2	21,2	47,9	1,0	-0,7	-0,8	29
6	M	1998	17,0	21,5	46,4	0,5	/	/	33
7	M	1997	12,1	21,6	40,7	0,0	-0,3	-0,6	42
8	M	1992	11,3	22,9	25,2	0,0	-1,0	-1,0	101
9	M	1996	9,0	19,0	27,7	0,0	-0,4	0,0	116
10	M	1995	/	27,4	51,9	0,5	/	/	122
11	M	1993	7,6	21,7	34,3	0,5	1,1	0,4	134
12	M	1993	15,2	20,1	23,3	0,0	-0,5	-0,4	229
13	M	2000	36,0	28,2	40,4	0,0	0,2	1,4	231
14	M	1994	/	18,3	18,1	0,0	/	/	392
15	M	1997	/	/	/	/	-0,6	-0,8	3
16	M	2002	/	/	/	/	0,9	-1,2	107
17	M	1996	/	/	/	/	-0,6	0,1	70
18	M	1999	/	/	/	/	-1,1	-1,0	50
19	Ž	1993	17,7	17,6	31,7	0,0	1,1	-0,2	4
20	Ž	2000	/	14,6	47,2	-1,5	/	/	5
21	Ž	1997	29,7	19,1	32,5	1,0	0,0	-0,1	20
22	Ž	2000	16,1	15,8	81,4	0,0	-0,2	0,2	24
23	Ž	1998	15,9	16,2	32,7	0,0	-0,1	0,5	27
24	Ž	2002	/	19,3	29,9	0,0	0,2	-1,3	33
25	Ž	1998	17,4	19,6	47,0	0,0	-2,0	-1,7	/
26	Ž	1992	/	19,7	9,0	0,0	/	/	51
27	Ž	1999	32,2	23,3	9,0	0,0	-0,2	-1,0	51
28	Ž	1997	15,5	18,1	20,3	1,0	/	/	64
29	Ž	1993	21,6	19,5	65,1	0,0	-0,2	-2,4	71
30	Ž	1997	18,2	16,8	17,9	0,0	-1,1	-0,4	92
31	Ž	1995	35,4	23,2	41,7	2,0	-0,6	-1,4	96
32	ž	2000	20,0	18,6	23,8	0,0	-0,2	-0,9	195
33	ž	2000	23,0	18,3	34,1	0,0	-0,2	-0,4	207
34	ž	2001	34,7	21,1	26,8	0,0	0,4	-0,2	230
35	ž	1994	24,9	22,5	13,5	0,0	0,0	-0,2	451
36	ž	2001	11,6	15,4	18,4	-1,0	0,7	-0,1	554
37	ž	2001	29,0	18,4	23,5	-1,0	-1,5	-0,7	569
38	ž	1997	13,0	16,9	45,6	1,0	-0,9	-1,2	590
39	ž	1994	/	/	/	/	-0,7	-0,1	15

	Spol	Leto rojstva	Telesna maščoba (%)	ITM	Vitamin D (nmol/L)	Kostna starost (leta)	MKG ledveno (Z)	MKG levega kolka (Z)	tTG
40	ž	1997	/	/	/	/	-1,0	-0,5	179
41	ž	1994	/	/	/	/	1,9	0,8	173
42	ž	1995	/	/	/	/	-0,6	-1,4	96

Tabela 2: Bolniki s KVČB

	Spol	Leto rojstva	Telesna maščoba (%)	ITM	Vitamin D (nmol/L)	Kostna starost (leta)	MKG ledveno (Z)	MKG levega kolka (Z)
43	m	1999	13,4	16,2	43,2	0,0	-0,9	-0,6
44	m	1993	8,4	19,9	49,1	0,0	-0,1	-0,3
45	m	1997	32,1	23,9	45,0	1,0	0,1	0,9
46	m	1994	15,5	19,8	12,8	0,0	-2,0	-1,4
47	m	1992	/	19,4	17,0	1,0	-0,3	-0,4
48	m	1993	/	20,4	50,4	/	-1,9	-1,9
49	m	2001	27,0	16,5	52,4	-1,0	-0,4	-0,6
50	m	1996	/	23,3	9,0	-1,0	-0,8	-0,1
51	m	1993	7,8	19,7	41,0	0,5	-0,4	-0,2
52	m	2000	33,6	27,4	33,5	0,0	-0,6	-1,7
53	m	1993	24,3	31,9	58,5	0,0	-0,7	-0,6
54	ž	1997	/	22,2	9,0	0,5	-0,5	-0,2
55	ž	1992	29,0	25,1	50,4	0,0	0,4	-1,0
56	ž	1999	30,2	18,7	9,0	1,2	-1,4	-1,6
57	ž	1993	25,9	26,2	10,0	0,0	1,0	0,1
58	ž	1996	35,7	26,3	52,7	0,0	-0,2	0,3
59	ž	1993	15,9	22,3	9,0	0,0	-0,4	-1,0
60	ž	1993	22,6	21,3	41,1	-1,5	-0,4	0,0
61	ž	1995	/	17,1	32,0	/	0,1	-0,9
62	m	1994	30,0	21,7	15,9	0,0	-0,2	-0,2
63	m	1995	17,1	19,1	40,4	0,0	-1,1	-1,5
64	m	1997	19,7	25,9	32,4	3,0	1,0	-0,3
65	m	1995	/	16,0	26,9	/	-3,2	-1,6
66	m	1993	7,5	20,6	24,7	0,0	-0,5	-0,8
67	m	1993	/	21,5	43,1	/	-0,3	-0,6
68	ž	1993	23,3	23,4	9,0	2,0	0,0	-1,0
69	ž	1994	/	25,6	30,2	/	-6,9	-3,7
70	ž	1998	/	14,6	26,1	/	/	/
71	ž	1996	36,0	27,7	27,3	0,0	-0,8	-0,2
72	ž	1996	26,9	21,5	53,4	-1,3	-0,8	-0,9
73	ž	1995	37,0	23,3	48,1	-1,3	-0,5	-0,8
74	ž	1999	24,1	18,9	35,3	/	0,3	0,5
75	m	1998	32,9	25,7	52,1	0,0	-1,1	-0,6
76	m	1995	19,9	24,5	29,1	0,0	0,8	1,5
77	ž	2000	15,6	15,8	21,9	0,4	-0,9	-1,5

Tabela 3: Kontrolna skupina

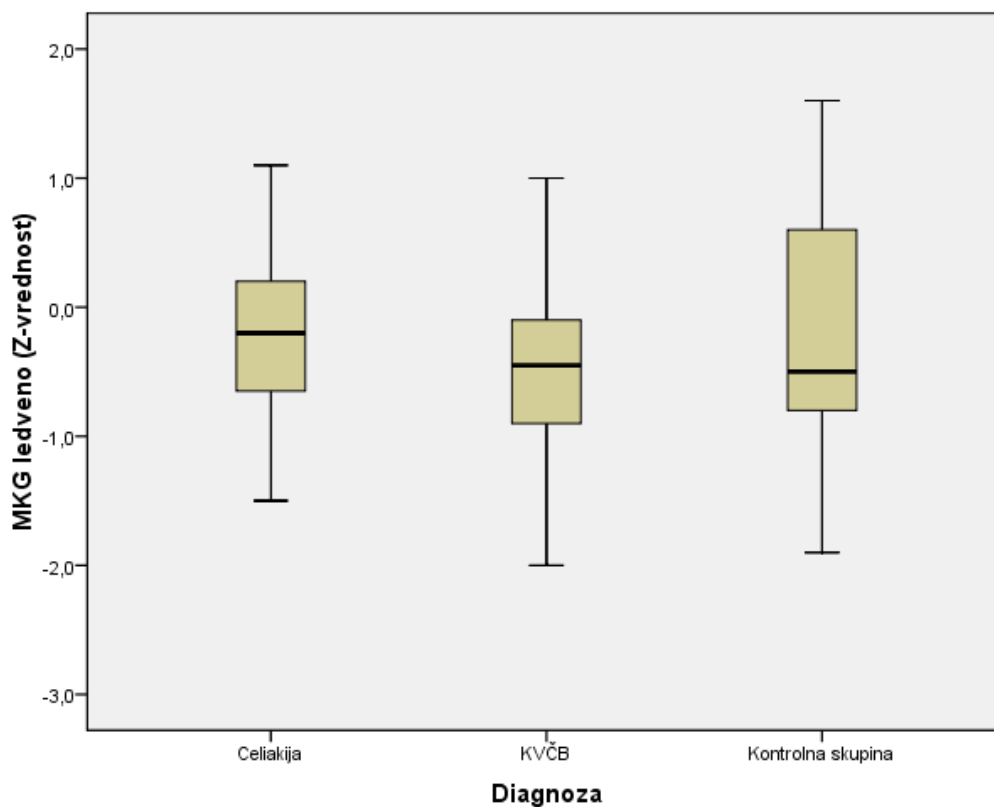
	Spol	Leto rojstva	Telesna maščoba (%)	ITM	Vitamin D (nmol/L)	Kostna Dstarost (leta)	MKG ledveno (Z)	MKG levega kolka (Z)
78	m	2000	27,2	24,3	36,2	1,0	-0,2	-0,8
79	m	1997	23,8	24,5	49,1	0,0	-0,7	0,0
80	m	1997	22,1	19,5	18,6	1,9	/	/
81	m	1996	17,3	19,6	63,6	0,0	0,7	0,1
82	m	2000	10,6	15,9	54,6	0,5	-1,5	-1,4
83	m	1994	10,3	23,3	23,0	0,0	0,9	0,2
84	m	2000	10,8	16,8	70,2	0,0	-0,6	-0,9
85	m	1997	20,2	27,6	47,2	0,1	-0,5	-1,4
86	m	1997	12,2	18,1	73,0	0,0	-1,7	-1,9
87	m	1998	23,7	23,6	67,0	0,2	1,2	-0,2
88	m	2001	28,1	20,3	30,0	0,0	-1,9	-1,6
89	m	2000	13,2	14,8	81,1	0,0	-1,4	-1,9
90	m	2000	20,4	19,5	57,7	0,0	/	/
91	m	1994	7,7	21,4	41,4	0,0	/	/
92	m	1997	33,3	27,6	19,5	0,0	-1,5	-1,8
93	m	1995	26,0	24,8	43,7	0,0	1,6	1,5
94	m	1997	20,1	20,9	68,9	0,0	0,7	0,7
95	m	1997	12,5	17,7	82,0	-0,8	-0,8	-1,3
96	m	1996	2,3	19,3	58,0	0,0	0,3	1,4
97	ž	1998	20,7	17,6	48,5	0,0	0,6	-0,9
98	ž	2001	22,4	16,3	45,1	0,0	0,9	-0,1
99	ž	1998	14,6	19,8	92,2	2,0	0,6	-0,5
100	ž	1997	25,3	17,0	27,3	0,5	/	/
101	ž	1996	38,9	21,5	25,1	0,0	-0,5	-1,3
102	ž	1997	35,1	23,2	38,3	-0,5	-1,0	-1,9
103	ž	1997	14,7	19,3	75,3	1,0	-0,1	-0,2
104	ž	2001	33,8	22,8	51,5	0,0	/	/
105	ž	1994	20,2	15,9	51,2	0,0	0,0	-1,4
106	ž	1995	22,8	21,8	83,0	0,0	-0,6	-1,2
107	ž	1993	21,9	22,7	28,6	0,0	/	/
108	ž	1996	28,3	20,3	62,6	0,0	/	/
109	ž	1998	26,4	24,9	35,2	1,5	/	/
110	ž	1995	31,0	21,0	68,8	0,5	-1,4	-1,2
111	ž	2001	30,5	21,3	38,3	0,0	-0,8	-1,7
112	ž	2000	24,7	17,3	35,5	/	0,0	-0,4
113	ž	1994	38,2	30,5	31,3	0,0	0,5	-0,2
114	ž	1996	28,3	22,1	22,1	1,0	-0,6	-1,5

4.2 MKG PRI RAZLIČNIH SKUPINAH

Povprečje vrednosti Z za MKG, izmerjeno na ledveni hrbtenici, je bilo v skupini otrok s celiakijo - 0,2, kar je rahlo višje kot v kontrolni skupini (- 0,3). Otroci s KVČB so imeli slabše rezultate, njihovo povprečje je bilo - 0,7 (Slika 1).

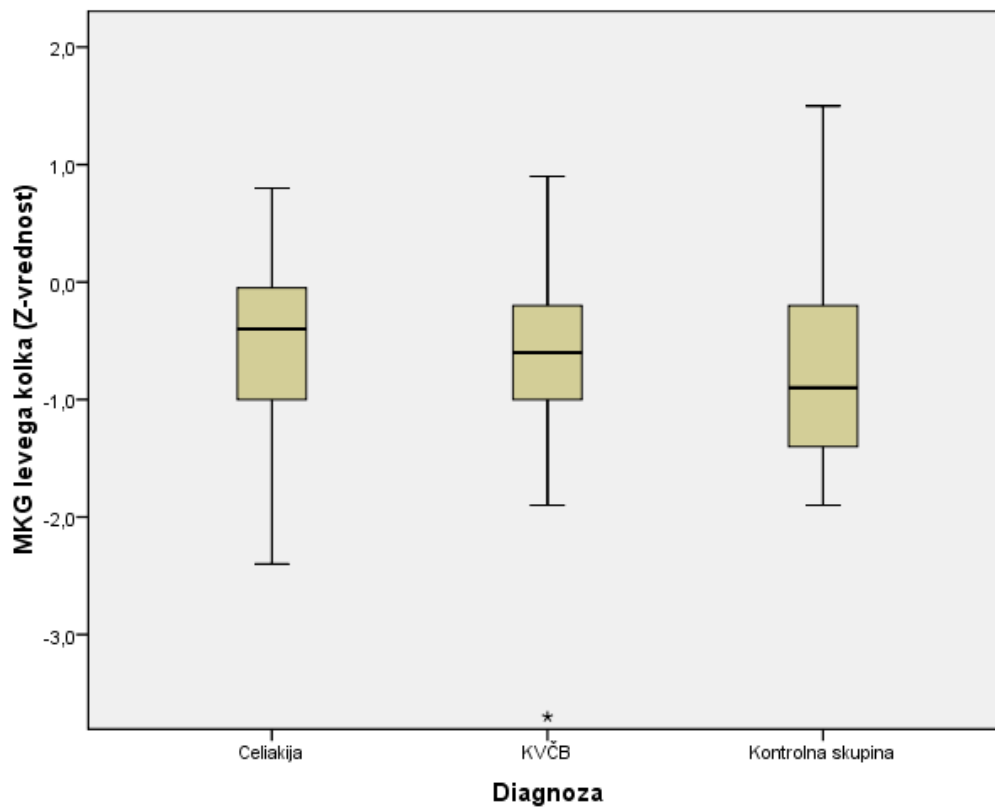
Povprečje vrednosti Z za MKG, izmerjeno na levem kolku, je bilo v skupini otrok s celiakijo - 0,4, kar je tudi višje od kontrolne skupine (- 0,8). Otroci s KVČB so imeli rezultate podobne kot kontrolna skupina (- 0,7, prikazano v Sliki 2). Vrednosti Z za MKG so bile izmerjene pri vseh pacientih s celiakijo, ne glede na to, koliko so se držali BGD. Razlike v MKG med skupinami niso pokazale statistične pomembnosti (statistična pomembnost je bila $p = 0,12$ za meritve na ledveni hrbtenici ter $p = 0,29$ za meritve na levem kolku).

Slika 1: MKG ledvene hrbtenice pri različnih skupinah preiskovancev



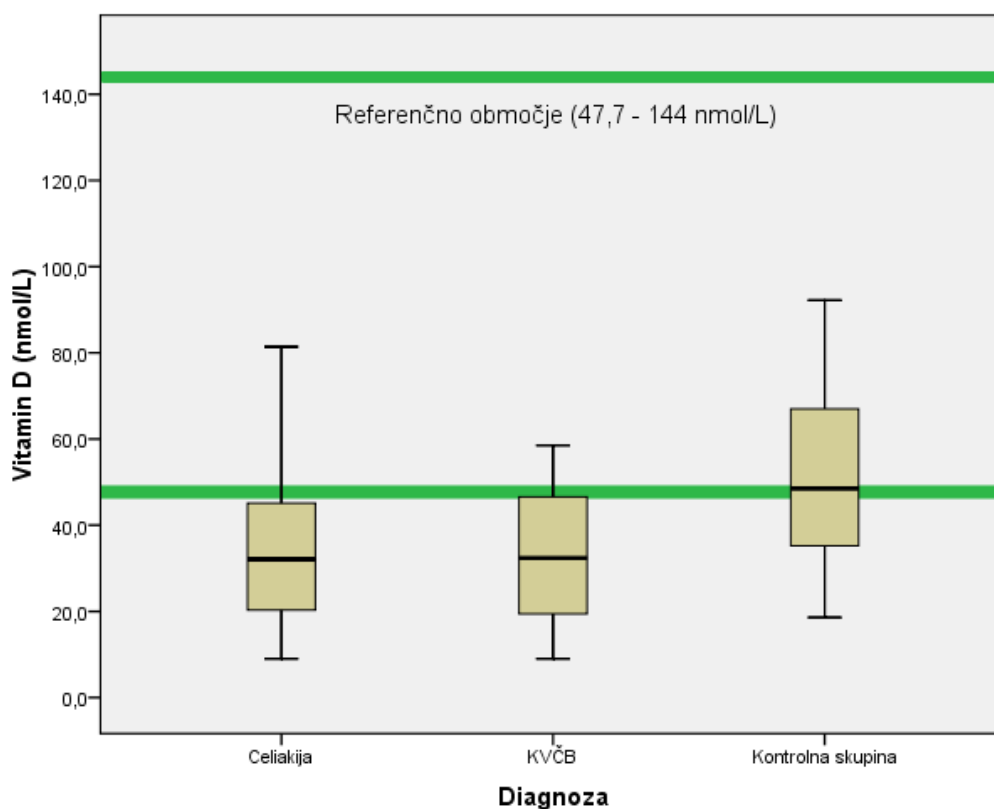
Med vrednostmi MKG, izmerjenimi na ledveni hrbtenici pri otrocih s celiakijo, otrocih s KVČB in kontrolni skupini ni statistično pomembne razlike ($p = 0,12$).

Slika 2: MKG levega kolka pri različnih skupinah preiskovancev



Med vrednostmi MKG, izmerjenimi na levem kolku pri otrocih s celiakijo, otrocih s KVČB in kontrolni skupini ni statistično pomembne razlike ($p = 0,29$).

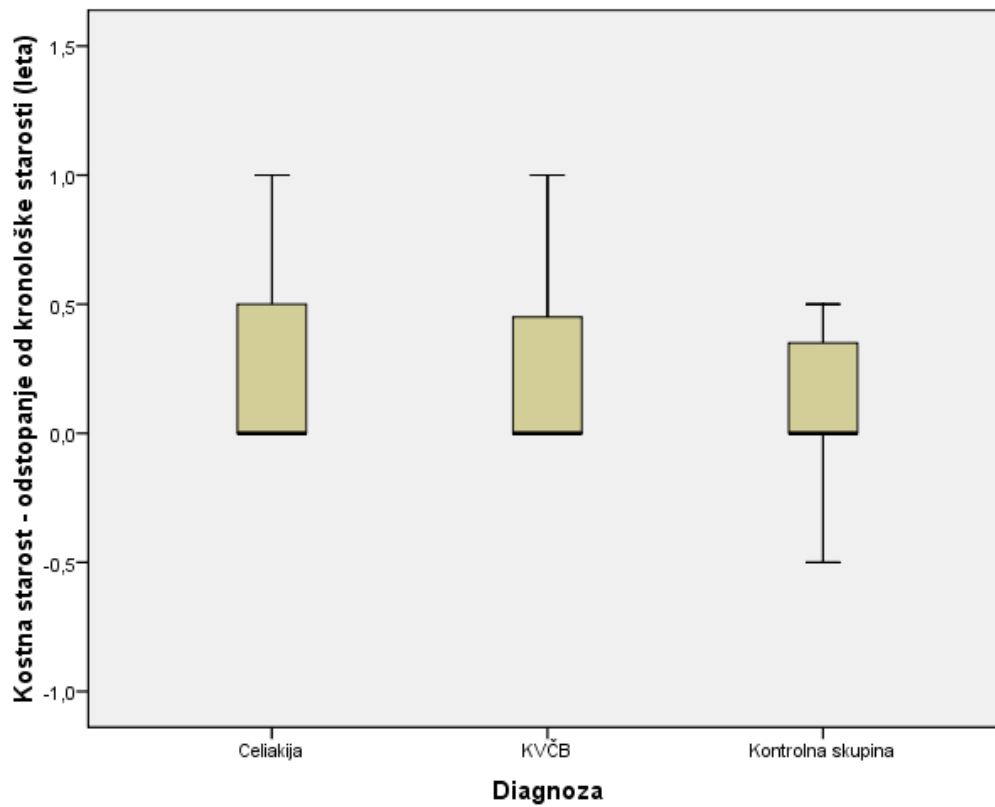
Slika 3: Koncentracija vitamina D pri različnih skupinah preiskovancev



Pri primerjavi otrok s celiakijo in KVČB in kontrolne skupine je bila najdena statistično pomembna razlika ($p < 0,01$) v povprečnih vrednostih serumskega vitamina D. Povprečna vrednost vitamina D v kontrolni skupini je bila znotraj referenčnega območja z 49,9 nmol/L. Pri otrocih s celiakijo je bila povprečna vrednost serumskega vitamina D 32,5 nmol/L, pri otrocih s KVČB pa 32,6 nmol/L, oboje izven referenčnega območja.

4.3 KOSTNA STAROST

Slika 4: Kostna starost med različnimi skupinami preiskovancev

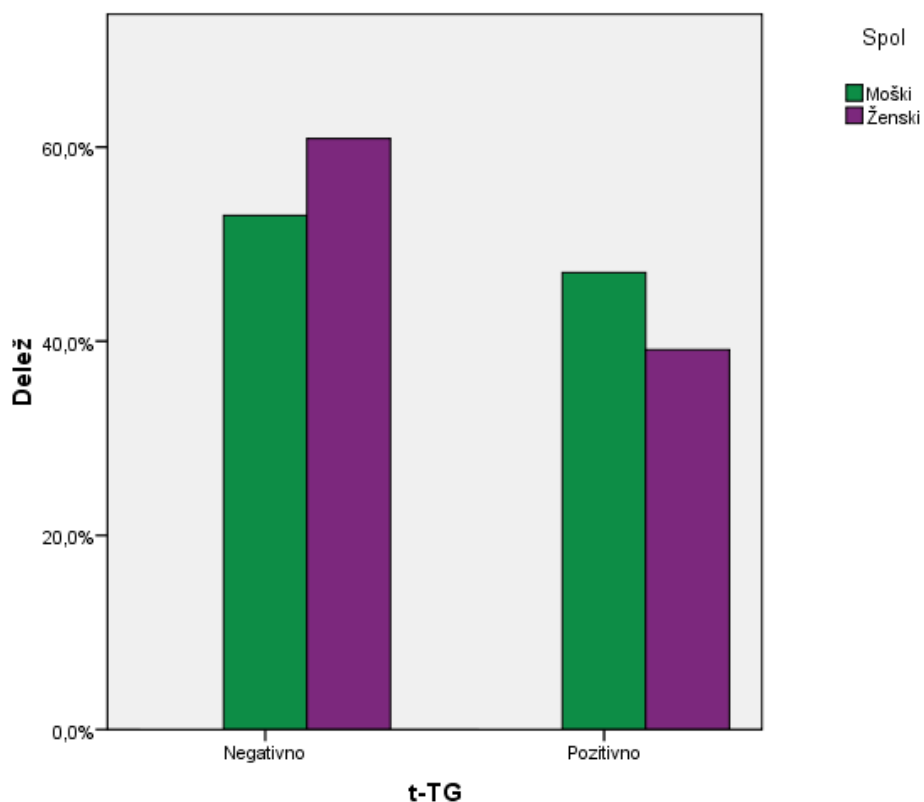


Med primerjavo kostne starosti med različnimi skupinami nismo opazili statistično pomembne razlike ($p = 0,82$).

4.4 MKG V ODVISNOSTI OD BGD

Čeprav so vsi bolniki s celiakijo in njihovi starši trdili, da se držijo stroge BGD najmanj zadnjih 6 mesecev, smo odkrili povišane nivoje t-TG protiteles pri 42 % otrok, kar lahko ocenimo kot prekrške v upoštevanju BGD.

Slika 5: Delež t-TG pozitivnih otrok s celiakijo

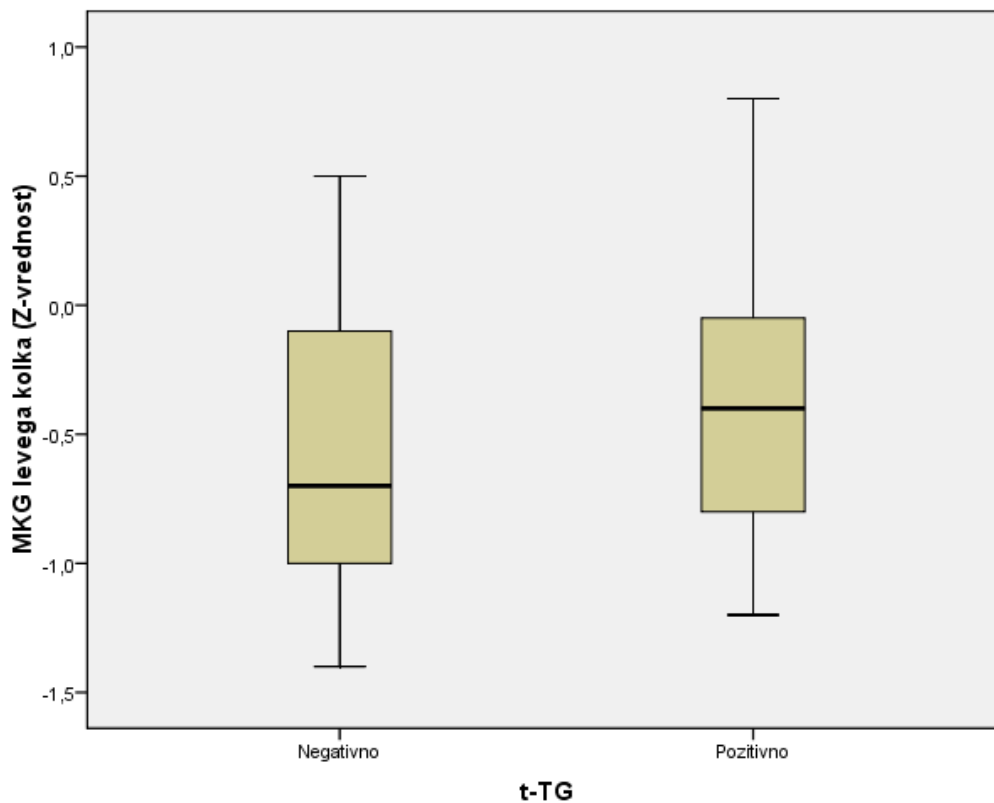


Merili smo nivoje protiteles t-TG in ugotovili 39 % pozitivnih pri deklicah in 47 % pri dečkih.

4.4.1 Odvisnost MKG od nivoja protiteles t-TG

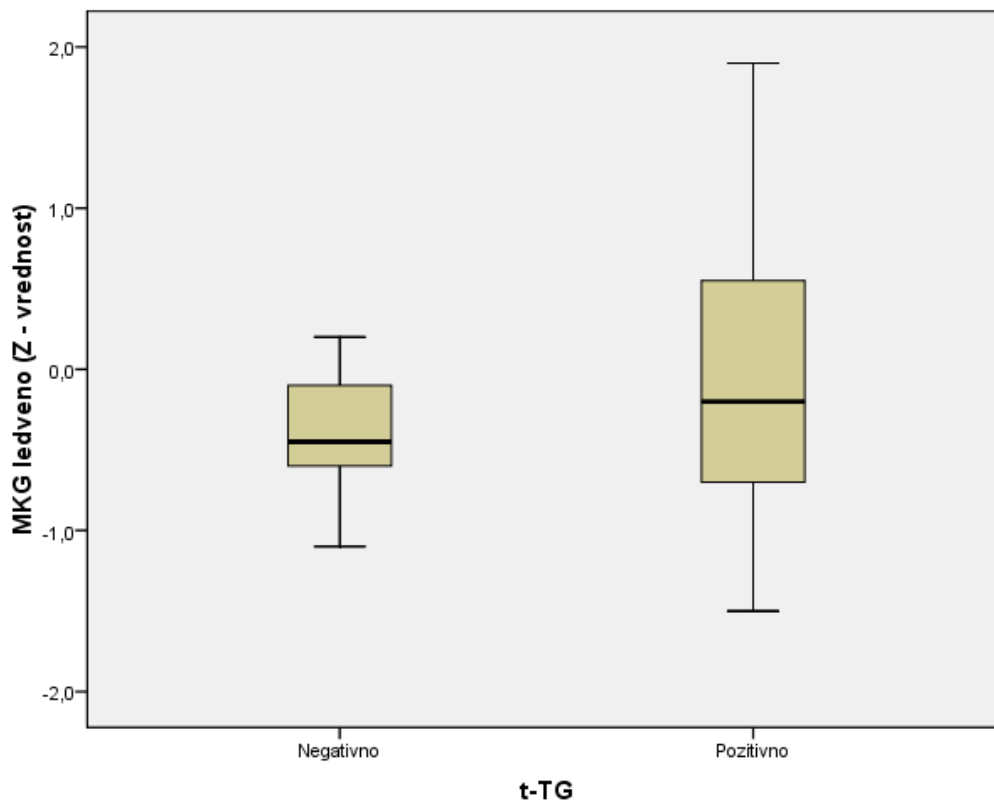
Iskali smo korelacijo med MKG in nivojem protiteles t-TG. Primerjali smo vrednosti MKG med pozitivnimi in negativnimi bolniki s celiakijo. Ugotovljena razlika ni bila statistično pomembna.

Slika 6: MKG (levi kolk) pri skupinah t-TG pozitivnih in negativnih bolnikov s celiakijo



Primerjava MKG levega kolka med t-TG pozitivno in negativno skupino bolnikov s celiakijo ni pokazala statistično pomembne razlike ($p = 0,34$).

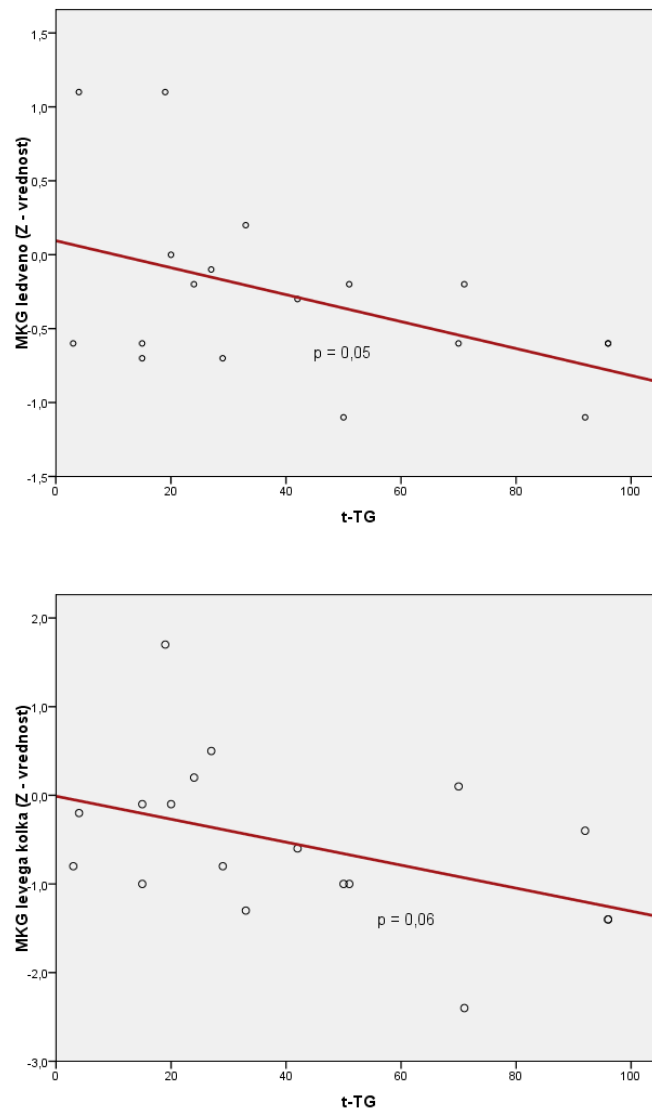
Slika 7: MKG ledvene hrbtenice pri skupinah t-TG pozitivnih in negativnih bolnikov



MKG smo merili tudi na ledveni hrbtenici in tudi ti rezultati se med t-TG pozitivno in negativno skupino bolnikov s celiakijo niso pomembno razlikovali ($p = 0,20$).

Poleg primerjave med posameznimi skupinami smo poskušali ugotoviti ali obstaja povezava med MKG in kvantitativnimi vrednostmi t-TG, kjer smo proti pričakovanju opazili pomembno korelacijo znotraj skupine bolnikov z negativnimi vrednostmi t-TG.

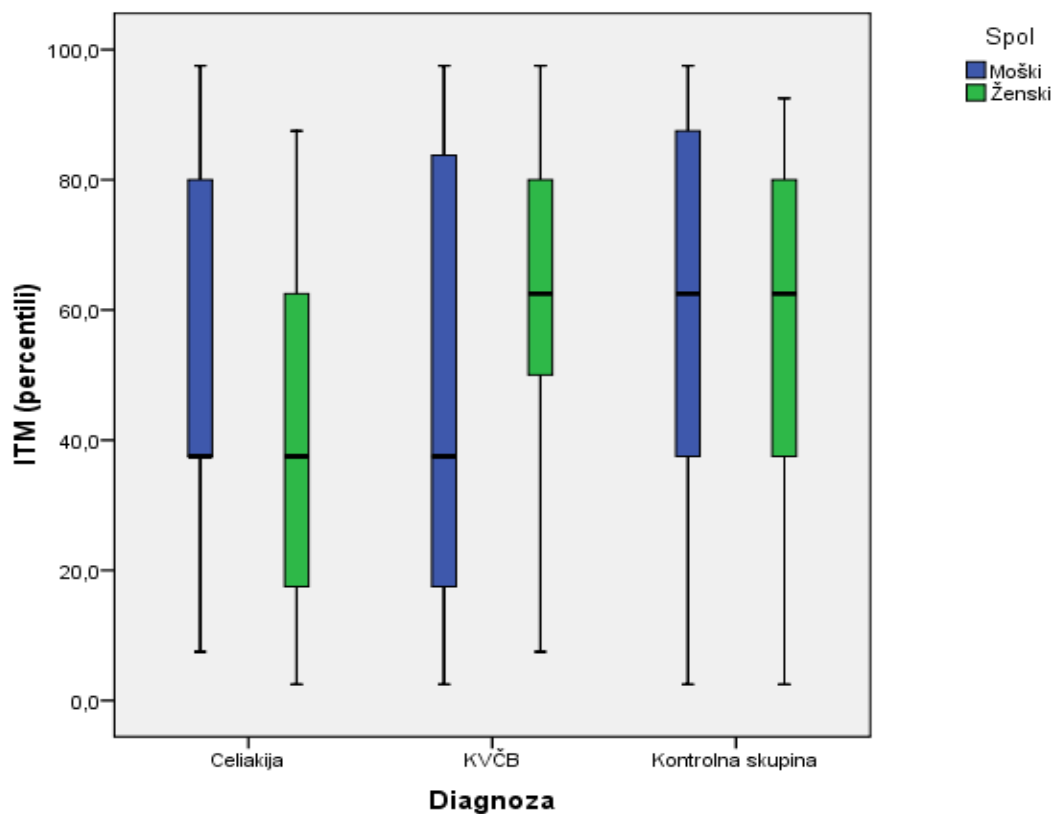
Slika 8: Korelacija med MKG in vrednostmi t-TG



Na sliki lahko vidimo statistično pomembno korelacijo med MKG ledvene hrbtenice in vrednostmi t-TG ($p = 0,05$). Tudi na grafu, ki prikazuje povezavo med MKG levega kolka in vrednostmi t-TG se nakazuje odvisnost, vendar v tem primeru tega statistično nismo mogli potrditi ($p = 0,06$).

4.5 ITM PRI RAZLIČNIH SKUPINAH PREISKOVANCEV

Slika 9: ITM med različnimi skupinami preiskovancev



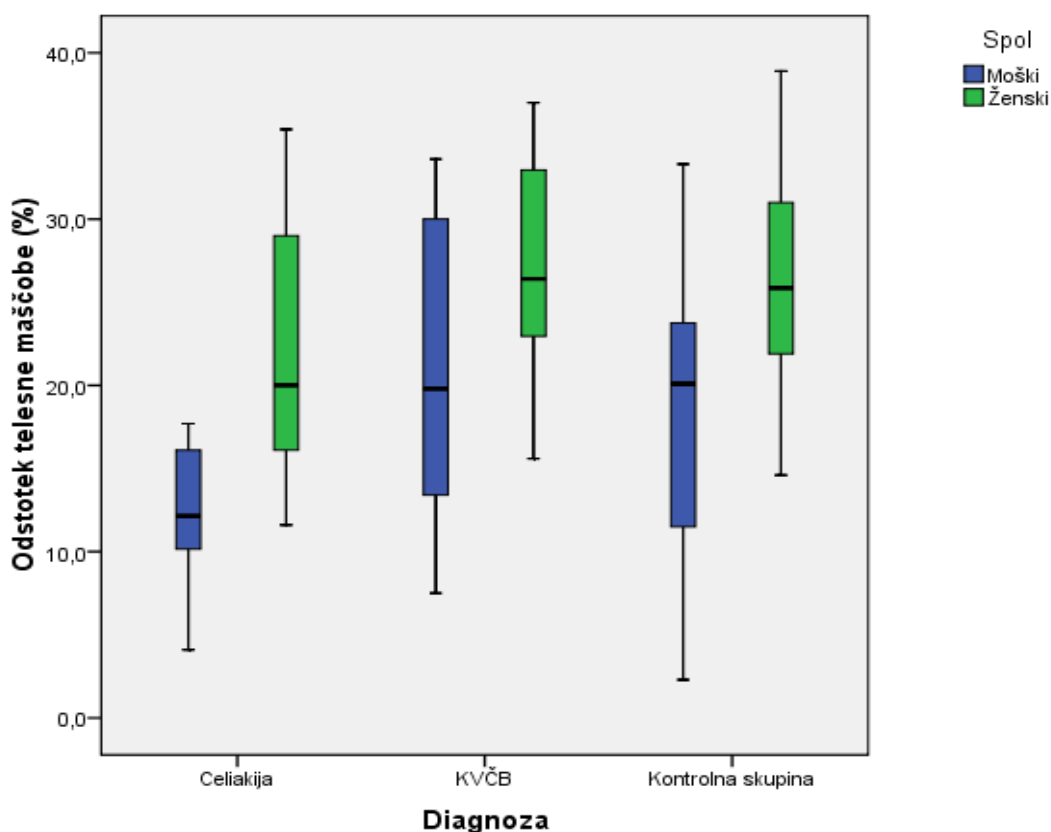
Vidimo lahko nakazano razliko v ITM med različnimi diagnozami predvsem pri dekletih, kjer ima skupina s celiakijo nižje vrednosti od KVČB in kontrolne skupine, vendar razlika ni statistično pomembna ($p = 0,07$). Med fanti razlika ni bila opazna ($p = 0,55$).

4.6 BIOIMPEDANČNA PREISKAVA IN MKG

Z bioimpedančno preiskavo smo izmerili odstotek telesne maščobe. Namen je bil ugotoviti, ali je s to metodo izmerjen odstotek telesne maščobe zanesljiva metoda za ugotavljanje slabše MKG. Trenutno se za merjenje MKG uporablja dvoenergijska rentgenska absorpciometrija in glede na to metodo je bioimpedančna preiskava hitrejša, enostavnejša in cenejša.

Bolnike in kontrolno skupino smo znotraj njihovih skupin razdelili glede na spol. Fantje s celiakijo so imeli povprečje odstotka telesne maščobe 13,8 (n = 12), fantje s KVČB 20,7 (n = 14) in fantje v kontrolni skupini 18,0 (n = 19). Dekleta s celiakijo so imela povprečne vrednosti odstotka telesne maščobe 22,1 (n = 17), dekleta s KVČB 26,9 (n = 12) ter dekleta iz kontrolne skupine 26,5 (n = 18).

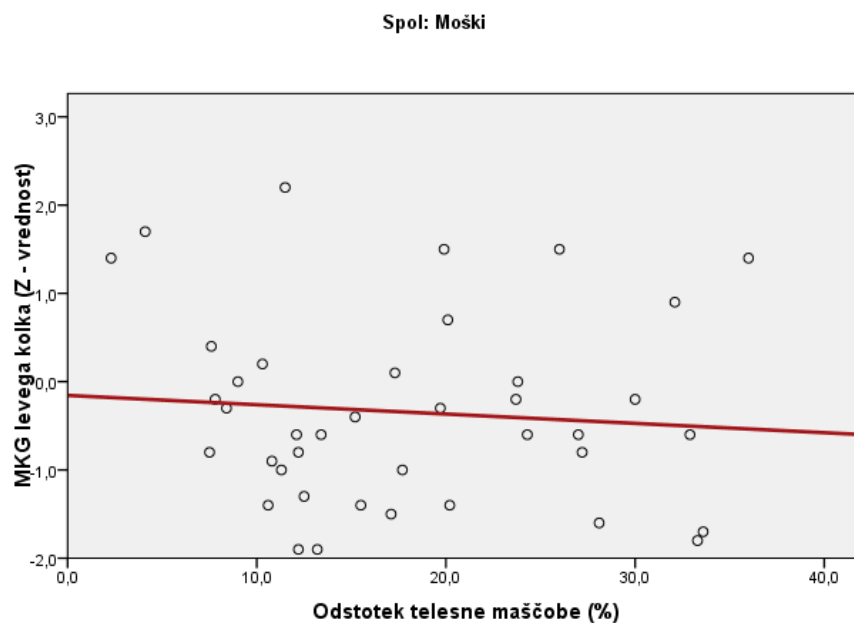
Slika 10: Odstotek telesne maščobe pri otrocih v različnih skupinah preiskovancev



Odstotek telesne maščobe se med skupinami ne razlikuje pomembno ($p = 0,14$ pri fantih in $p = 0,13$ pri dekletih).

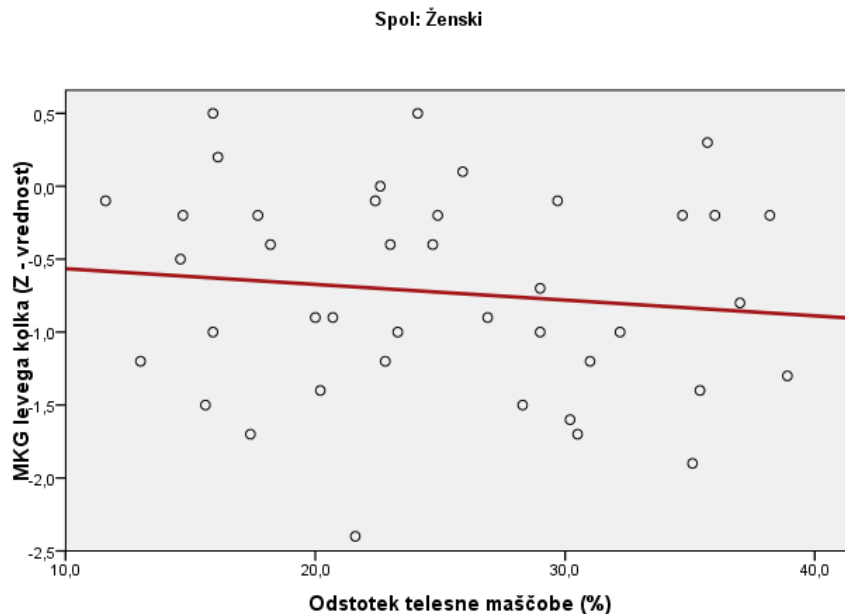
Iskali smo tudi povezavo med odstotkom telesne maščobe, izmerjenim z bioimpedančno preiskavo ter MKG. Fante iz vseh skupin smo združili v eno samo skupino ($n = 45$), enako smo naredili pri dekletih ($n = 47$).

Slika 11: Odstotek telesne maščobe ter MKG na levem kolku pri fantih



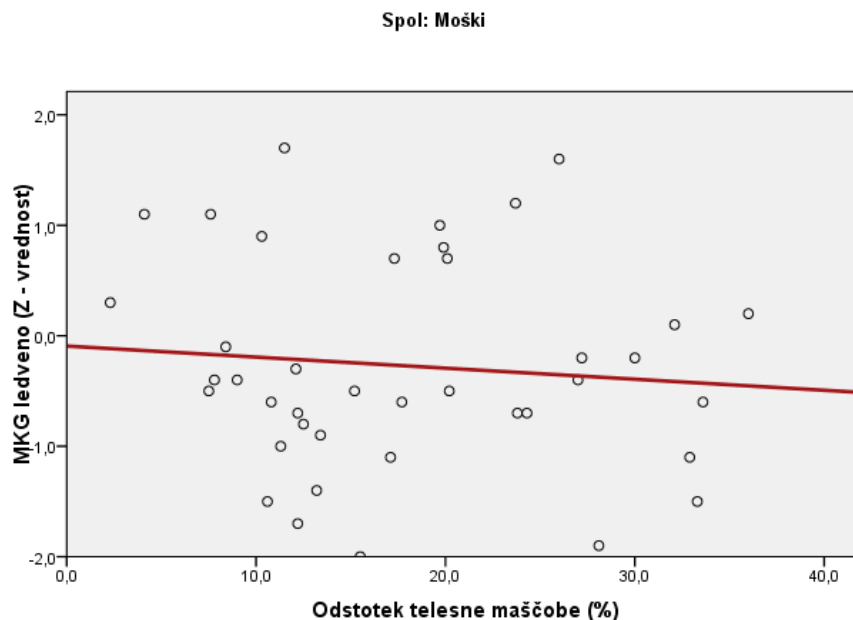
Graf prikazuje povezanost odstotka telesne maščobe z MKG na levem kolku pri fantih, ki ni statistično pomembna ($p = 0,587$).

Slika 12: Odstotek telesne maščobe ter MKG na levem kolku pri dekletih



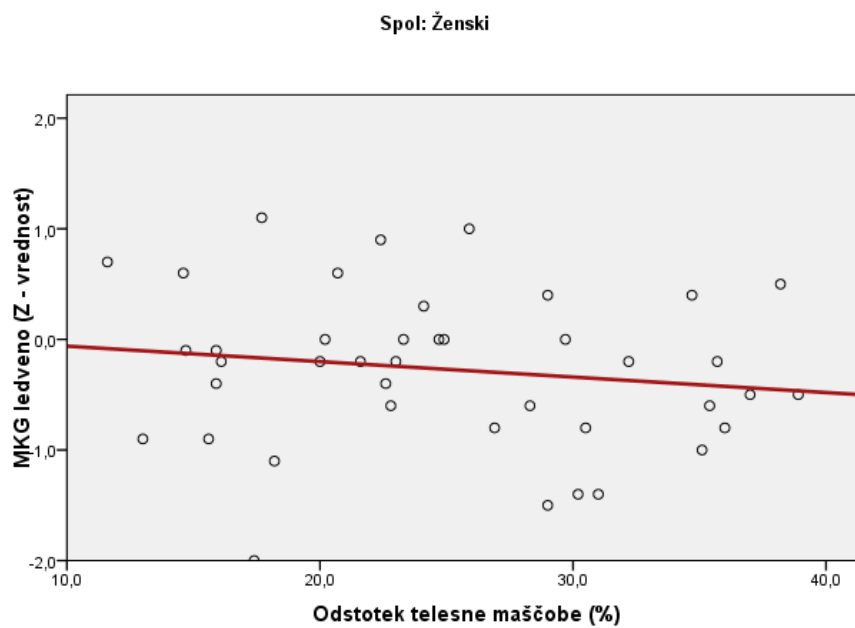
Graf prikazuje povezanost odstotka telesne maščobe z MKG na levem kolku pri dekletih, ki ni statistično pomembna ($p = 0,459$).

Slika 13: Odstotek telesne maščobe ter MKG ledvene hrbtenice pri fantih



Graf prikazuje povezanost odstotka telesne maščobe z MKG izmerjeno na ledveni hrbtenici pri fantih, ki ni statistično pomembna ($p = 0,561$).

Slika 14: Odstotek telesne maščobe ter MKG ledvene hrbtenice pri dekletih



Graf prikazuje povezanost odstotka telesne maščobe z MKG izmerjeno na ledveni hrbtenici pri dekletih, ki ni statistično pomembna ($p = 0,339$).

5 RAZPRAVA

5.1 PREISKOVANCI

V raziskavo smo vključili 114 otrok, ki smo jih razdelili v tri približno enake skupine glede na postavljeno diagnozo. Poskušali smo doseči karseda homogeno skupino, zato smo uvedli starostno omejitev med 10 in 18 let. Nismo želeli vključiti celotne pediatrične populacije, saj so razlike med dojenčki in najstniki tolikšne, da bi jih težko primerjali med seboj. Poskušali smo doseči enako porazdelitev po spolu, kar nam je v veliki meri tudi uspelo, saj smo imeli med bolniki s celiakijo (n = 34, 15 fantov - 44,1 %), med bolniki s KVČB (n = 35, 19 fantov - 54,3 %) in med kontrolno skupino (n=37, 18 fantov - 48,6 %). Vzorci niso bili veliki, poskušali smo pridobiti čimveč otrok, vendar smo se omejili glede na število pacientov, ki so obiskovali gastroenterološko ambulanto. Bolnike s celiakijo in KVČB smo v raziskavo povabili med rednim kontrolnim obiskom v ambulanti. Pri vključevanju bolnikov s celiakijo v raziskavo smo upoštevali veljavne smernice ESPGHAN (16). Bolnike z utemeljenim sumom, vendar še v postopku diagnosticiranja, v raziskavo nismo vključevali. Prav tako nismo povabili bolnikov, ki so poleg celiakije ali KVČB imeli še druge kronične bolezni. Vsi bolniki so bili v času raziskave že diagnosticirani in zdravljeni. Le pri nekaterih udeležencih raziskave nismo mogli opraviti vseh želenih preiskav. Kontrolna skupina je bila sestavljena iz popolnoma zdravih otrok in otrok, ki so obiskovali gastroenterološko ali pulmonološko ambulanto zaradi blažjih akutnih težav. Med najpogostejšimi diagnozami so bile abdominalne bolečine in okužbe dihal, pri vseh pa so bila izključena kronična obolenja.

5.2 MKG IN VITAMIN D PRI RAZLIČNIH SKUPINAH

Znižana MKG je dobro opisana najdba pri bolnikih z gastrointestinalnimi boleznimi, kot sta celiakija in KVČB. Vendar so nekatere študije pokazale, da lahko zdravljeni bolniki s celiakijo dosežejo normalno kostno mineralizcijo in kostno maso (43-46). Presenetljivo smo najvišjo MKG izmerili pri bolnikih s celiakijo in ne v kontrolni skupini, kot bi to pričakovali. To lahko razložimo s tezo, da otroci in mladostniki s celiakijo, ki uživajo strogo BGD, jedo bolj zdravo kot njihovi vrstniki v kontrolni skupini. Lahko, da zaužijejo več beljakovin živalskega izvora, ki tudi vsebujejo več kalcija, ki je pomemben faktor pri zdravju kosti, ter imajo na splošno boljše znanje

in skrb za pravilno in uravnoteženo prehrano. Rezultati so vzpodbudni, saj kažejo, da smo uspešni v preprečevanju osteoporoze in zmanjševanju dolgoročnega tveganja za zlome kosti. Naši bolniki s celiakijo niso jemali prehranskih dodatkov kalcija ali vitamina D, zato se zdi, da je zadostovala le stroga BGD.

Zdravje kosti, vključno z MKG pri otrocih s celiakijo, je ob času diagnoze pogosto oslabiljeno (44,47-51), a se izboljša po uvedbi BGD in dodajanju kalcija in vitamina D (43-46,48,50,51). V eni izmed študij razlike v MKG pri otrocih s celiakijo niso odkrili, so pa ugotovili nižjo MKG pri adolescentih s celiakijo v primerjavi z zdravimi kontrolami (52).

Naši rezultati prikazujejo tudi, da je MKG pri pacientih s KVČB (v stabilni remisiji) primerljiva z MKG kontrolne skupine. Z rezultati smo lahko zadovoljni, saj je normalno MKG navadno težje doseči pri pacientih s KVČB kot pri pacientih s celiakijo (45,46,53,54). Rezultati podpirajo rutinsko nadomeščanje kalcija in vitamina D pri pacientih s KVČB.

Vrednosti serumskega vitamina D pri otrocih s celiakijo in KVČB so bile pomembno nižje v primerjavi s kontrolno skupino, kar je skladno s prejšnjimi študijami (43,55,56). Tako otroci s celiakijo kot otroci s KVČB so imeli vrednosti vitamina D izven referenčnega območja, kar lahko razložimo z malabsorpcijo in gastrointestinalnim izgubljanjem (oboje je posledica vnetega črevesja) in morebitno manjšo izpostavljenostjo sončnim žarkom (56,57). Zmanjšan vnos in slabo upoštevanje nadomeščanja z vitaminom D pri pacientih s KVČB lahko tudi prispevata k nižji ravni vitamina D v tej skupini bolnikov. Če primerjamo povprečne vrednosti vitamina D naše kontrolne skupine z nekaterimi drugimi Evropskimi državami, opazimo slabše rezultate (49,9 nmol/L v primerjavi s 57,1 nmol/L drugih Evropskih držav) (58), kar lahko pripišemo drugačni prehrani (manj zaužite hrane, bogate z vitaminom D, npr. mastne ribe), manj izpostavljenosti sončnim žarkom in spreminjanje koncentracije vitamina D v različnih letnih časih.

V eni izmed študij niso našli povezave med MKG in serumsko koncentracijo vitamina D pri otrocih s Crohnovo boleznijo (56). Potrebno se je vprašati, ali je bilo pomanjkanje vitamina D vzrok za stanje bolezni, ali pa zgolj posledica osnovne bolezni (59).

Učinek nadomeščanja vitamina D in kalcija na MKG pri otrocih s specifičnimi kroničnimi boleznimi je potrjen, saj se je MKG z nadomeščanjem izboljšala, medtem ko se brez nadomeščanja ni izboljšala (56). Adolescenti s celiakijo, ki se zdravijo že od zgodnjih let, imajo vrednosti MKG podobne vrstnikom (44). Primerna prehrana je zelo pomembna pri teh bolnikih, saj imajo brezglutenski izdelki nizke vrednosti

vitaminov B, kalcija, železa, cinka, magnezija, vlaken in vitamina D (1,60). Nadalje, študija prehranskih navad slovenskih otrok in adolescentov je pokazala primeren vnos kalcija pri fantih in premajhen vnos kalcija pri dekletih (61). Zato svetujemo dodajanje kalcija in vitamina D pri pediatričnih bolnikih, tako pri tistih s celiakijo, kot pri tistih s KVČB. Za preverjanje ustreznosti bolnikove prehrane so zelo pomembni tudi redni kontrolni obiski.

Pri zdravljenju adolescentov s KVČB se srečujejo s težavami, kot so slabo jemanje predpisanih zdravil, zastoj v rasti in tvegano vedenje, kar otežuje zdravljenje teh bolnikov (62). S podobnimi izzivi se srečujemo pri zdravljenju bolnikov s celiakijo, še posebej, če se otroci ne držijo BGD in ob tem nimajo težav. Če ni simptomov, je več možnosti, da ne bodo sledili BGD. Zatorej je pomembno zagotoviti pravilno terapijo in sledenje dieti.

5.3 MKG IN BGD PRI BOLNIKI S CELIAKIJO

5.3.1 MKG med serološko pozitivnimi in negativnimi bolniki s celiakijo

V raziskavi smo poskušali opredeliti vpliv BGD na MKG pri otrocih s celiakijo, pri tem smo dodatno preučili, kako strogost diete, ocenjena s serološkimi označevalci (t-TG), vpliva na metabolizem kosti. Rezultati so bili do neke mere presenetljivi, saj smo pri bolnikih s celiakijo odkrili višje vrednosti MKG kot pri kontrolni skupini. Čeprav razlika ni dosegla statistične pomembnosti, je rezultat ohrabrujoč, ker nakazuje, da naši bolniki s celiakijo niso izpostavljeni večjim tveganjem za razvoj osteoporoze in nadaljnjim zapletom. Boljšo MKG pri bolnikih s celiakijo bi lahko razložili z dobro in uravnoteženo prehrano, kar je morda posledica uživanja BGD, boljšega ozaveščanja in skrbi za primerno prehrano. Verjetno je to rezultat velikega truda, ki ga vlagamo v izobraževanje bolnikov s celiakijo o njihovi bolezni z veliko poudarka predvsem na pomenu prehrane, telesne aktivnosti in zdravega življenjskega sloga.

5.3.2 MKG znotraj skupine serološko negativnih bolnikov

Naslednji presenetljiv rezultat je bila korelacija med MKG in vrednostmi t-TG znotraj skupine t-TG sicer negativnih bolnikov s celiakijo. Ugotovili smo, da je vrednost MKG nekoliko nižja pri tistih, ki imajo vrednosti t-TG na zgornji meji normalnih vrednosti. Pacienti so bili na videz dobro zdravljeni, sledili so strogi BGD, redno so obiskovali

ambulanto za gastroenterologijo in obiskovali osebnega pediatra. Glede na to smo pričakovali, da bodo imeli ti pacienti normalno MKG. Vendar smo med njimi ugotovili statistično pomembno korelacijo med MKG in nivojem protiteles t-TG, kar nakazuje, da pri bolnikih, ki se stroge BGD ne držijo dosledno lahko pričakujemo negativen dolgoročni učinek na mineralizacijo kosti.

Ti rezultati nam kažejo, da ni pomembna samo dieta, ampak tudi njena strogost. Vplivi se primarno morda lahko vidijo na sami MKG, zaradi česar lahko sumimo, da se kasneje pojavljajo tudi drugod. Tveganje za razvoj poznih zapletov celiakije je tako zelo verjetno povezano s strogostjo BGD v veliko večji meri, kot smo pričakovali. To lahko služi kot dobra vzpodbuda za težnjo k najstrožjemu upoštevanju BGD in najnižjim vrednostim seroloških označevalcev. Samo na ta način lahko pacientom zagotovimo najboljše možno zdravljenje.

5.4 BIOIMPEDANCA V DIAGNOSTIKI ZMANJŠANE MKG

5.4.1 ITM pri različnih skupinah

Indeks telesne mase predstavlja zelo pomemben podatek za ocenjevanje prehranjenosti človeka, poleg tega je zelo preprost za izračunavanje in praktičen ter v medicinski praksi zelo dobro uveljavljen. Odločili smo se vključiti ITM v našo raziskavo in ga postaviti ob bok veliko bolj sofisticirani biimpedančni metodi. S pomočjo bioimpedance merimo delež maščobe v telesu, zato predvidevamo, da bo rezultat najverjetneje dobro sovpadal z ITM. Na ta način smo nekako tudi poskušali preveriti rezultate bioimpedance in ugotoviti, kako dobro nam ti dve popolnoma različni metodi prikažeta isti rezultat, to je stopnjo prehranjenosti človeka. Istočasno smo tudi primerjali ITM med posameznimi skupinami, saj predvidevamo, da kronična bolezen prebavil lahko vpliva na stanje prehranjenosti in s tem na sestavo telesa.

Rezultati niso potrdili naših pričakovanj, saj med otroki različnih skupin ni statistično pomembne razlike, kot bi morda pričakovali. Sploh v moški populaciji so bile razlike majhne. Čeprav bi z grafa lahko sklepali na višji ITM v kontrolni skupini, tega s statističnimi metodami nismo mogli potrditi ($p = 0,550$). Podobna situacija je pri dekletih. Tudi tu nam ni uspelo dokazati nobene statistično pomembne razlike, vendar je na grafu razvidno, da se vseeno nakazuje razlika, kjer ima skupina s celiakijo nižje vrednosti ITM tako v primerjavi s kontrolno skupino kot s KVČB, čeprav nam tega statistično ni uspelo potrditi ($p = 0,068$). Iz tega lahko sklepamo, da

pomembnih razlik med skupinami ni, torej so otroci iz različnih skupin primerno prehranjeni, morda celo prekomerno, kar ponovno govori v prid uspešnosti zdravljenja, ne pa toliko v prid osveščenosti splošne populacije o pomenu zdrave prehrane in zdravega načina življenja otrok.

5.4.2 ITM in bioimpedanca

Primerjali smo tudi korelacijo deleža telesne maščobe in ITM, saj smo s tem želeli podkrepiti rezultate bioimpedance in jih dopolniti z alternativno metodo. Pričakovali smo močno korelacijo in jo tudi dokazali ($p < 0,01$) tako pri moških kot ženskah, ki smo jih zaradi splošno znane razlike v sestavi maščevja obravnavali ločeno. Ta rezultat sicer potrjuje uspešno in pravilno merjenje deleža telesne maščobe, vendar ne potrjuje uporabnosti bioimpedančne preiskave v klinični praksi, saj se lahko vprašamo, koliko dodatnih podatkov na ta način sploh pridobimo.

5.4.3 Bioimpedanca in MKG

Nižji odstotek telesne maščobe pri fantih in dekletih s celiakijo je pričakovan, tako zaradi posledic bolezni, kot tudi prehrane (63,64). Odstotek telesne maščobe se sicer poveča z uvedbo BGD (64,65), a mehanizmi za to še niso povsem razjasnjeni (66). Študije o sestavi telesa oz. deležu telesne maščobe pri otrocih s KVČB navajajo tako znižane kot tudi zvišane vrednosti (67,68), kar je vidno tudi v naših rezultatih.

Ena izmed hipotez raziskovalne naloge je bila potencialna uporabnost bioimpedance kot metode za določanje povečanega tveganja za zmanjšano mineralno kostno gostoto. Bioimpedanca je privlačna preiskava predvsem zato, ker je lahko dostopna, tako naprava kot elektrode ne predstavljajo visokih stroškov, enostavna je za uporabo, izvede jo lahko ena sama usposobljena oseba v minimalno opremljenem okolju, potrebuje namreč samo podlago za namestitev pacienta v ležeč položaj in prostor za odložiti napravo. Preiskava traja samo nekaj minut, hkrati pa je zelo pomembno, da je za pacienta popolnoma neinvazivna in neboleča. Glede na vse te prednosti bi bilo smiselno razširiti indikacije za uporabo metode in jo v največji meri izkoriščati. Nekatere študije nakazujejo, da je ocena telesne sestave tesno povezana s MKG, zato smo poskušali potrditi korelacijo z namenom, da bi lahko uporabili rezultat bioimpedančne preiskave in nato sklepali o MKG (69). Rezultati niso pokazali statistično pomembne korelacije med odstotkom telesne maščobe in MKG pri naših otrocih. Tudi znotraj posameznih skupin korelacije nismo našli.

Večina študij, ki so se ukvarjale s povezavo MKG in odstotkom telesne maščobe, je telesno sestavo svojih pacientov izmerila s pomočjo DXA, saj nekatere naprave tovrstno merjenje omogočajo. Z uporabo prenosne bioimpedančne preiskave za primerjanje odstotka telesne maščobe in MKG je bilo narejenih le manjše število študij. Med temi je ena izmed študij pokazala negativno korelacijo med odstotkom telesne maščobe in MKG pri mlajših ženskah, medtem ko so avtorji drugih študij ugotovili pozitivno korelacijo pri pred- in pomenopavzalnih ženskah, oziroma pri odraslih moških in ženskah (69-71). V eni izmed nedavnih študij so odkrili pozitivno korelacijo med odstotkom telesne maščobe in MKG pri predpubertetnih deklicah (72). Študije, ki bi raziskovala vpliv odstotka telesne maščobe na MKG pri otrocih in mladostnikih s celiakijo ali KVČB, pa vse do tega trenutka še nismo uspeli zaslediti.

Zaradi svoje praktičnosti ima metoda velik potencial v klinični praksi, vendar bo potrebno zadevo še boljše preučiti. Telesna sestava je odvisna od mnogih dejavnikov. Predvsem v pediatrični populaciji imamo izredno heterogeno skupino otrok, ki se razlikujejo po starosti, spolu, telesni višini, teži in stopnji razvoja določenih organskih sistemov ter aktivnosti endokrinih sistemov. Predvidevamo, da se bo bioimpedančna preiskava prej uveljavila med odraslo, bolj homogeno populacijo, nato bomo z več raziskavami in več podatki uporabo razširili na različne starostne skupine bolnikov.

6 ZAKLJUČEK

Vse kronične vnetne bolezni, ne glede na etiologijo, povzročajo spremembe v kostnem metabolizmu preko vnetne poti. Zgodnja diagnoza in pravilno zdravljenje sta nadvse pomembna pri preprečevanju zaostankov v rasti, osteoporoze in zlomov kosti, predvsem kasneje v življenju. Praktično normalne vrednosti MKG v naši skupini zdravljenih bolnikov s celiakijo in KVČB se ne skladajo popolnoma z izsledki nekaterih tujih raziskav in kažejo, da naši bolniki nimajo povečanega tveganja za zmanjšano MKG. Tudi izsledki kostne starosti sovpadajo z ugotovitvami o MKG in ne kažejo razlike med posameznimi skupinami. Na tem mestu bi izpostavili nujnost ustreznega zdravljenja celiakije in KVČB. Poudariti je potrebno pomen svetovanja o pravilni prehrani in izpostavljanju soncu ter preventive za znižanje MKG v obliki nadomeščanja kalcija in vitamina D.

Primerno zdravljeni pacienti s celiakijo nimajo povečanega tveganja za pojav zmanjšane MKG. Kot najpomembnejše na področju celiakije ta raziskava izpostavlja izreden pomen stroge BGD pri otrocih s celiakijo. Tudi znotraj skupine primerno zdravljenih otrok s celiakijo obstajajo razlike v upoštevanju strogosti BGD, kar pomembno vpliva na MKG in najverjetneje tudi na druge organske sisteme, kar še enkrat poudarja izreden pomen stroge BGD kot edinega do sedaj uveljavljenega načina zdravljenja celiakije. Naši izsledki nam govorijo, da cilj zdravljenja celiakije ne sme biti samo upoštevanje BGD in doseganje negativnih nivojev seroloških označevalcev, pač pa tendenca k najstrožji BGD. Samo na ta način lahko našim bolnikom zagotovimo ustrezno dolgoročno kvaliteto življenja.

Čeprav korelacije med MKG in odstotkom telesne maščobe z našo raziskavo nismo uspeli dokazati, na tem področju vidimo veliko potenciala, saj prenosna bioimpedančna preiskava predstavlja ekonomsko ugodno in pacientu prijazno metodo. Kljub temu pa bo v prihodnosti za dokaz uporabnosti bioimpedančne metode potrebnih še več raziskav.

7 LITERATURA

1. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Lizza F. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:198025.
2. Kalayci AG, Kansu A, Girgin N, Kucuk O, Aras G. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics.* 2001;108(5):E89.
3. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltik IN, Gürakan F, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(4):434-6.
4. Heyman R, Guggenbuhl P, Corbel A, Bridoux-Henno L, Tourtelier Y, Balençon-Morival M, et al. Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(2):109-14.
5. Blazina S, Bratanic N, Campa AS, Blagus R, Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone.* 2010;47(3):598-603.
6. Tau C, Mautalen C, De Rosa S, Roca A, Valenzuela X. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a Gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(3):358-63.
7. Snyder CL, Young DO, Green PHR, Taylor AK. Celiac Disease. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. *GeneReviews* 2008.
8. Holtmeier W, Caspary WF. Celiac disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:3.
9. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10:13.

10. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Saturni L. Celiac disease, inflammation and oxidative damage: a nutrigenetic approach. *Nutrients*. 2012;4(4):243-57.
11. Malamut G, Cellier C. Celiac disease. *Rev Med Interne*. 2010;31(6):428-33.
12. Greco L, Timpone L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Bouguerrà F, et al. Burden of celiac disease in the Mediterranean area. *World J Gastroenterol*. 2011;17(45):4971-8.
13. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9):1217-25.
14. Catassi C, Cobellis G. Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world. *Dig Liver Dis*. 2007;39(10):908-10.
15. Schuppan D, Hahn EG. Gluten and the gut - lessons for immune regulation. *Science* 2002;297:2218-20.
16. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
17. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):969-71.
18. Wahab PJ, Meijer JW, Dumitra D, Goerres MS, Mulder CJ. Coeliac disease: more than villous atrophy. *Rom J Gastroenterol*. 2002;11(2):121-7.
19. Turner J, Pellerin G, Mager D. Prevalence of metabolic bone disease in children with celiac disease is independent of symptoms at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(5):589-93.

20. Dolinsek J, Urlep D, Karell K, Partanen J, Micetić-Turk D. The prevalence of celiac disease among family members of celiac disease patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2004;116 Suppl 2:8-12.
21. Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac disease: risk assessment, diagnosis and monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2008;12(5):289-98.
22. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O, Solcia E, Corazza GR. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev.* 2012.
23. Samaşca G, Iancu M, Farcău D, Butnariu A, Pop T, Pîrvan A, et al. IgA anti-tissue transglutaminase antibodies, first line in the diagnosis of celiac disease. *Clin Lab.* 2011;57(9-10):695-701.
24. McGough N, Cummings JH. Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. *Proc Nutr Soc.* 2005;64(4):434-50.
25. Tjon JM, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics.* 2010;62(10):641-51.
26. Esposito C, Caputo I, Troncone R. New therapeutic strategies for coeliac disease: tissue transglutaminase as a target. *Curr Med Chem.* 2007;14(24):2572-80.
27. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* 1992.102(1):330-54.
28. Kav T, Sivri B. Is enteroscopy necessary for diagnosis of celiac disease? *World J Gastroenterol.* 2012;18(31):4095-101.
29. Capriles VD, Martini LA, Arêas JA. Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutr Rev.* 2009;67(10):599-606.
30. Sánchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, Matoso D, Vázquez H, González A, et al. Risk of fracture in celiac disease: gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol.* 2011;17(25):3035-42.

31. Molteni N, Bardella MT, Vezzoli G, Pozzoli E, Bianchi P. Intestinal calcium absorption as shown by stable strontium test in celiac disease before and after gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(11):2025-8.
32. Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, Martelossi S, Not T, Ventura A. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr*. 2008;153(2):262-5.
33. Garrote JA, Gómez-González E, Bernardo D, Arranz E, Chirido F. Celiac disease pathogenesis: the proinflammatory cytokine network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47 Suppl 1:S27-32.
34. Mora S. Celiac disease in children: impact on bone health. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(2):123-30.
35. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):160-6.
36. Codex alimentarius (2008) Codex standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten—Codex Stan 118-1979.
37. Prevention and management of osteoporosis: Report of a WHO Scientific Group. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis 2000: Geneva, Switzerland;2003.
38. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):1-19.
39. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, editors. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta; 2005.

40. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007
41. Sciaudone G, Di Stazio C, Limongelli P, Guadagni I, Pellino G, Riegler G, et al. Treatment of complex perianal fistulas in Crohn disease: infliximab, surgery or combined approach. *Can J Surg.* 2010;53(5):299-304.
42. Walker Smith JA, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child.* 1990;65(8):909-11.
43. García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol.* 2012;8-9(47):927-36.
44. Younes M, Ben Youssef H, Safer L, Fadoua H, Zrour S, Bejia I, Touzi M, Najjar MF, Saffar H, Bergaoui N. Prevalence of bone loss in adult celiac disease and associated factors: a control case study. *Tunis Med.* 2012;90(2):129-35.
45. Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(3):477-81.
46. Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr.* 2001;139(4):516-21.
47. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Waszczuk E, Jakubowska J. Low bone mineral density in adult patients with coeliac disease. *Endokrynol Pol.* 2012;63(4):270-6.
48. Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Mora S. Longitudinal changes in bone metabolism and bone mineral content in children with celiac disease during consumption of a gluten-free diet. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(1):148-54

49. Jatla M, Zemel BS, Bierly P, Verma R. Bone mineral content deficits of the spine and whole body in children at time of diagnosis with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(2):175-80.
50. Mager DR, Qiao J, Turner J. Vitamin D and K status influences bone mineral density and bone accrual in children and adolescents with celiac disease. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(4):488-95.
51. Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Hozyasz KK. Biochemical markers of bone turnover in children with celiac disease on gluten-free diet. *Med Wieku Rozwoj.* 2005;9(4):675-83.
52. Carvalho CN, Sdepanian VL, de Moraes MB, Fagundes Neto U. Celiac disease under treatment: evaluation of bone mineral density. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(4):303-8.
53. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut.* 1998;42(2):188-94.
54. Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):123-32.
55. El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56(3):825-9.
56. 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. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(12):1162-74.
57. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih MC, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics.* 2006;118(5):1950-61

58. González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr.* 2012;107(5):755-64.
59. Raman M, Milestone AN, Walters JR, Hart AL, Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(1):49-62.
60. Friedrich M, Podlaszewska G, Kuchlewska M. Evaluation of eating habits and nutritional behaviors of women in the perimenopausal period with the diagnosed celiac disease. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2012;63(1):99-104.
61. Fidler MN, Kobe H, Štimec M, Kržišnik C. Dietary habits of Slovenian adolescents. *Med. Razgl.* 2009;48(3):126.
62. Lu Y, Markowitz J. Inflammatory bowel disease in adolescents: what problems does it pose? *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2691-5.
63. Duerksen DR, Leslie WD. Longitudinal evaluation of bone mineral density and body composition in patients with positive celiac serology. *J Clin Densitom.* 2011;14(4):478-83.
64. Barera G, Mora S, Brambilla P, Ricotti A, Menni L, Beccio S, et al. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1):71-5.
65. Carbone MC, Pitzalis G, Ferri M, Nenna R, Thanasi E, Andreoli A, et al. Body composition in coeliac disease adolescents on a gluten-free diet: a longitudinal study. *Acta Diabetol.* 2003;40 Suppl 1:171-3.
66. Rea F, Polito C, Marotta A, Di Toro A, Iovene A, Collini R, et al. Restoration of body composition in celiac children after one year of gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23(4):408-12.
67. Wiskin AE, Wootton SA, Hunt TM, Cornelius VR, Afzal NA, Jackson AA, et al. Body composition in childhood inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2011;30(1):112-5.

68. Sylvester FA, Leopold S, Lincoln M, Hyams JS, Griffiths AM, Lerer T. A two-year longitudinal study of persistent lean tissue deficits in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):452-5.
69. Ngai HH, Cheung CL, Yao TJ, Kung AW. Bioimpedance: can its addition to simple clinical criteria enhance the diagnosis of osteoporosis? *J Bone Miner Metab*. 2009;27(3):372-8.
70. Arimatsu M, Kitano T, Kitano N, Inomoto T, Shono M, Futatsuka M. Correlation between forearm bone mineral density and body composition in Japanese females aged 18-40 years. *Environ Health Prev Med*. 2005;10(3):144-9.
71. Zhao HY, Liu JM, Ning G, Zhang LZ, Xu MY, Chen JL. The relationship between body composition measured with bioelectric impedance analysis and bone mass in female. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004;43(7):506-9.
72. Rhie YJ, Lee KH, Chung SC, Kim HS, Kim DH. Effects of body composition, leptin, and adiponectin on bone mineral density in prepubertal girls. *J Korean Med Sci*. 2010;25(8):1187-90.

8 ZAHVALA

Zahvaljujema se mentorici prof. dr. Dušanki Mičetić-Turk, dr. med. za vztrajno vzpodbudo in vestno usmerjanje, saj brez nje raziskovalna naloga ne bi ugledala luč sveta.

Zahvaljujema se tudi asist. dr. Jerneju Dolinšku, dr. med. za mnoge ure, ki jih je neutrudno posvetil nastajanju naloge.

Zahvaljujemo se osebju Klinike za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra v Mariboru za vso pomoč pri izvedbi raziskovalnega dela.

Zahvaljujemo se tudi osebju Oddelka za endokrinologijo in diabetologijo Klinike za interno medicino Univerzitetnega kliničnega centra v Mariboru za pomoč pri meritvah DXA.

Prav tako bi se radi zahvalili kolegu Kristijanu Jejčiču, dr. med. za posredovanje evidence bolnikov, ki nam je bila v veliko pomoč.

Zahvalo dolgujemo tudi mag. Evgeniji Homšak, mag. farm., spec. med. biokem. za pomoč pri laboratorijski diagnostiki.

9 ENOTE IN OKRAJŠAVE

KVČB - kronična vnetna črevesna bolezen

MKG - mineralna kostna gostota

BGD - brezglutenska dieta

ITM - indeks telesne mase

EMA - anti endomizijska protitelesa

t-TG - protitelesa proti tkivni transglutaminazi

IBD - inflammatory bowel disease (kronična vnetna črevesna bolezen)

BMD - bone mineral density (mineralna kostna gostota)

ESPGHAN - Evropsko združenje za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano

HLA DQ2 - humani levkocitni antigeni DQ2

HLA DQ8 - humani levkocitni antigeni DQ8

IgA - imunoglobulin A

PTH - paratiroidni hormon

IL - interlevkin

IBD1-6 - proteini kronične vnetne črevesne bolezni 1-6

NOD2 - nukleotid vezavni oligomerizacijski domenski protein 2

CARD15 - kaspaza rekrutirajoči domenski protein

p-ANCA - perinuklearna anti-nevtrofilna citoplazemska protitelesa

ASCA - anti-Saccharomyces cerevisiae protitelesa

DXA - dvoenergijaska rentgenska absorpciometrija

10 PRILOGE

Priloga 1: Izjava Komisije za medicinsko etična vprašanja

Komisija za medicinsko etična vprašanja
UKC MARIBOR

Ljubljanska 5
2000 MARIBOR

Datum: 22.4. 2011
Štev.: 1/11

Gospod
Žan Ferant in Nejc Kozar
Klinika za pediatrijo
UKC MARIBOR

Ljubljanska 5
2000 MARIBOR

Spoštovani!

Komisija za medicinsko etična vprašanja UKC Maribor je ponovno obravnavala vašo prošnjo za oceno protokola raziskave z naslovom »**Mineralna kostna gostota pri otrocih in mladostnikih s celiakijo in kronično vnetno črevesno boleznijo**«.

Komisija je sedaj ocenila, da je študija z etičnega vidika sprejemljiva in Vam s tem izdaja soglasje.

S spoštovanjem.

V imenu Komisije za medicinsko etična vprašanja



Prof. dr. Tadej Strojnik, dr. med.