

Csontvesztéssel társuló bélbetegségek

Doktori értekezés

Dr. Lőrinczy Katalin Georgina

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Miheller Pál, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Holló Péter, egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Rosztóczy András, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szalay Ferenc, egyetemi tanár, az
orvostudományok doktora,
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Székely György, osztályvezető főorvos,
Ph.D.
Dr. Dezsőfi Antal, egyetemi tanársegéd,
Ph.D.

Budapest
2013

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	1
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
CSONTVESZTÉSEL TÁRSULÓ BÉLBETEGSÉGEK.....	5
1. BEVEZETÉS.....	5
1.1. CSONTVESZTÉSEL GYAKRAN TÁRSULÓ HASMENÉSES KÓRKÉPEK	7
1.1.1. Gyulladásos bélbetegség	7
1.1.2. Coeliakia.....	13
1.2. SPECIÁLIS BETEGCSOPORTOK	16
1.2.1. Mikroszkópos colitis	16
1.2.2. Dermatitis herpetiformis.....	17
1.3. A CSONTANYAGCSERÉRŐL ÁLTALÁBAN.....	18
1.4. CSONTANYAGCSERE VÁLTOZÁSOK HASMENÉSES KÓRKÉPEKBEN.....	23
1.4.1. Gyulladásos bélbetegség	23
1.4.2. Coeliakia.....	27
1.5. CSONTRITKULÁS VIZSGÁLATA EMÉSZTŐRENDSZERT ÉRINTŐ KÓRKÉPEKBEN.....	29
1.6. CSONTRITKULÁS KEZELÉSE CSONTVESZTÉSEL GYAKRAN TÁRSULÓ HASMENÉSES KÓRKÉPEKBEN	31
1.6.1. Gyulladásos bélbetegség	31
1.6.2. Coelaiakia	34
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	35
3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	37
3.1. BETEGEK	37
3.2. DENZITOMETRIA	40
3.3. LABORATÓRIUMI MÉRÉSEK.....	40
3.4. EGYÉB	41
3.5. STATISZTIKAI ELEMZÉS.....	42
4. EREDMÉNYEK	43
4.1. AZ „A” JELŰ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI	43
4.2. A „B” JELŰ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI	47
4.3. A „C” JELŰ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI	53
4.3.1. Csonttörési kockázat gyulladásos bélbetegekben.....	54
4.3.2. Gyulladásos bélbetegek D-vitamin ellátottsága.....	59
5. MEGBESZÉLÉS	64
5.1. CSONTANYAGCSERE-VÁLTOZÁSOK MIKROSZKÓPOS COLITISBEN.....	65
5.2. CSONTANYAGCSERE-VÁLTOZÁSOK DERMATITIS HERPETIFORMISBAN	68
5.3. CSONTTÖRÉSI KOCKÁZAT GYULLADÁSOS BÉLBETEGEKBEN	71
5.4. GYULLADÁSOS BÉLBETEGEK D-VITAMIN ELLÁTOTSÁGA.....	77
6. KÖVETKEZTETÉS.....	83

7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	87
MAGYAR NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÁS.....	87
ANGOL NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÁS	88
8. IRODALOMJEGYZÉK	89
9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE:.....	112
DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK:.....	112
DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK:.....	114
10. KÖSZÖNET NYILVÁNÍTÁS.....	116

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

bCL	beta-CrossLaps
BMD	bone mineral density – csontsűrűség
bmd-FRAX	csontsűrűséget figyelembe vevő törési kockázat
BMI	testtömeg index
Ca	kalcium
CC	collagen colitis
CD	Crohn-betegség
CeD	coeliac disease - glutén szenzitív enteropathia
Cl	klór
D2	ergocalciferol
D3	cholecalciferol
DEXA	dual x-ray absorptiometry - kettős röntgensugár elnyelés
DH	dermatitis herpetiformis
EIM	extraintestinal manifestation - emésztőrendszeren kívüli megjelenés
EMA	endomysium ellenes antitest
FN	femur nyak
FRAX	fracture risk assesement tool - törési kockázat számítási program
GFD	gluten free diet - gluténmentes étrend
HC	healthy control - egészséges kontrol
HLA	human leukocyte antigen - human leukocytá antigén
HR	hazard ratio - kockázati arány
HRT	hormon replacement therapy - hormonpótló kezelés
IBD	inflammatory bowel disease - gyulladósos bélbetegség
IEL	intraepithelial lymphocyte - intraepitheliális lymphocyták
IFN	interferon
IgA,G	immunoglobulin A,G
IL	interleukin
INF-γ	interferon gamma
k-FRAX	csontsűrűséget figyelembe nem vevő, klinikai törési kockázat számítás
L1-4	1-4 gerinc csigolya
LC	lymphocytás colitis

MC	mikroszkópos colitis
MO	Marsh-Oberhuber klasszifikáció
mRANKL	membránhoz kötött receptor aktivátor nuklearis faktor kappa B ligand
Na	Nátrium
NE	nemzetközi egység
NF-κB	nuklearis faktor kappa-B
NO	nitrogén monoxid
NOD2/CARD15/IBD1	nukleotid olimerizációs domain
NS	nem szignifikáns
Ob	osteoblast
Oc	osteoclast
OC	osteocalcin
OPG	osteoprotegerin
p	szignifikancia
PTH	parathormon
R	radius
RANK	receptor aktivátor nuklearis faktor kappa B
RANKL	nuklearis faktor kappa-B receptor aktivátor liganddal
sRANKL	szolubilis receptor aktivátor nuklearis faktor kappa B ligand
TG	transzglutamináz
Th	helper T sejt
TNFR	tumor nekrozis faktor receptor
TNF-α	tumor nekrozis faktor alfa
UC	colitis ulcerosa
VDR	D-vitamin receptor
WHO	World Health Organisation

CSONVESZTÉSEL TÁRSULÓ BÉLBETEGSÉGEK

1. BEVEZETÉS

Számos emésztőrendszert érintő betegséget kísér csökkent csont ásványianyag tartalom. Ezek egy része bélbetegség, más részük pedig a legnagyobb emésztőrendszeri parenchymas szerv, a máj betegsége.

Mivel a vékonybél megfelelő működése elengedhetetlen a csontfelépüléshez szükséges tápanyagok és nyomelemek felszívódásához, ezért a vékonybél betegségét kísérő tartós felszívódási zavar következtében különböző mértékben mindig kialakul csontvesztés. Némely bélbetegség azonban nem okoz közvetlen felszívódási zavart, hanem a betegség kóroka – mely leggyakrabban idült gyulladás – és a csontvesztés kóroki tényezői között vannak átfedések.

Csontvesztéssel leggyakrabban társuló bélbetegségek a coeliakia (glutén szenzitív enteropátia – CeD) és a gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease – IBD). Az ezekhez a bélbetegségekhez társuló csontvesztés etiológiáját és epidemiológiáját széles körben vizsgálták már. Sokkal kevesebb azonban az adat a társuló csontvesztés kórtanával kapcsolatban. Ennél is kevesebb az adat anem egyöntetűen besorolható speciális bélbetegségben (pl. *microscopos colitis* (MC), tünetmentes CeD-hoz társuló *dermatitis herpetiformis* (DH)) szenvedőkben észlelt csontvesztés gyakoriságával és kórtanával kapcsolatban.

Korábban magukra a nem klasszikus gasztroenterológiai kórképekre is a kelletténél ritkábban gondoltunk. A nem kórismézett esetek többsége az irritabilis bél szindróma diagnózisával stigmatizálódott. Újabbban azonban egyre gyakrabban diagnosztizáljuk a MC kialakulását. A jellegzetes tünete a főleg idősebb nőkben előforduló, tartós, vizes hasmenés, mely lehet átmeneti, de gyakran elhúzódó, akár hiánytünetekhez is vezethet. A MC és a klasszikus IBD-k rokonságára jó néhány adat utal. Több betegcsoportban megfigyelték, hogy MC-ből klasszikus IBD is kialakulhat. Újabb adatok szerint MC betegek rokonainak 12%-a valamilyen bélbetegségben (IBD, CeD) vagy MC-ben szenved(1). Hosszabb ideje fennálló MC esetén megfigyelték *granulomatous* gyulladás kialakulását(2). IBD betegek vastagbél-biopsziás mintáiban leírtak az MC-re jellegzetes *intraepithelialis lymphocyt*a szaporulatot, illetve kollagén felszaporodást (3, 4). Figyelembe véve a klinikai megjelenést és az epidemiológiai

sajátságokat, lehetséges, hogy MC az IBD vagy CeD kialakulását megelőző állapot. A MC-ben szenvedő betegek csontanyagcseréjét és csonttrikulását máig nem vizsgálták.

Korábban nem történt jelentős vizsgálat a CeD-val kórtani rokonságot mutató, emésztőszervi panasszal ritkábban kísért, a gyakran a CeD-ra jellemző bélboholykárosodással járó, alapvetően bullosus bőrtüneteiről ismert(5) DH-hoz társuló csontvesztéssel kapcsolatban sem. A DH leggyakrabban CeD-s betegekben fordul elő, mintegy a CeD glutén-szenzitív extraintesztinális manifesztációja. Az ilyen betegek egy részében nemcsak hasi panaszok, de vékonybél elváltozások és felszívódási zavar is tapasztalható, bár ez a CeD-s betegekénél kisebb mértékű. Jelenleg csak néhány ellentmondásos tanulmány áll rendelkezésünkre, ami a DH-ban szenvedő páciensek csont-anyagcseréjéről szolgáltatna információt.

Mivel a csontvesztés végpontja a csonttörés, ezért célszerű lenne olyan módszereket kifejleszteni, amelyek bizonyos objektív klinikai vagy egyéb módszerek megfelelő súlyozásával a csonttörés kockázatát meg tudják becsülni. Ilyen módszer pillanatnyilag nem áll rendelkezésre az emésztőszervi betegségekhez kapcsolódó csontvesztés, és a következményes törés valószínűségének felméréséhez.

Az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium(6) és a Brit Gasztroenterológiai Társaság(7) IBD-hez társult csontvesztés kivizsgálási, kezelési és követési ajánlásai majdnem tíz évesek, főként a csontsűrűség mérésén és egy-egy kockázati tényező meghatározásán alapulnak. Az IBD-ben szenvedőkre a csontanyagcsere változásokkal kapcsolatos általános diagnosztikus definíciók és terápiás lépések csak jelentős fenntartással alkalmazhatók. Nagy szükség lenne egy olyan módszerre, amely a csonttörésnek valószínűségét pontosan meghatározná(8). Erre alkalmas lehet Kanis és mtsai. által kifejlesztett FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) rendszer.(9) A FRAX bizonyos klinikai paraméterek (kor, nem, magasság, testsúly, dohányzási szokások, alkoholfogyasztás, előző törések, anyai törési anamnézis, szteroid használat, ismert másodlagos osteoporosis, társuló rheumatoid arthritis) alapján képes az egyén törési kockázatát meghatározni 10 évre előre (klinikai-FRAX: k-FRAX). Ez kiegészíthető a BMD mérés eredményével (bmd-FRAX). A két módszer kórjóslati pontosságának viszonya az eredetileg megcélzott postmenopausas osteoporotikus népességben sem teljesen ismert, speciális gasztroenterológiai betegcsoportokban pedig a két érték validitása, egymáshoz való viszonya még bizonytalanabb.

Ismert, hogy a D-vitamin a csontanyagcsere kulcsfontosságú tényezője, de legalább ilyen fontos a normális immunműködéshez is. Hazai adat alig állt rendelkezésre a csontvesztéssel is járó, alapvetően szerv-specifikus immunbetegségnek tekinthető IBD-ben szenvedők D-vitamin ellátottságáról, illetve ennek a csontok és a betegség rövid- és hosszútávú lefolyásának viszonyáról.

Vizsgálataink egy része a fent felsorolt, nem klasszikus hasmenéses kórképekhez kapcsolódó csont-anyagcsere változások megismerését célozta, más részük pedig arra kereste a választ, hogy az ismert csontvesztéssel járó gyulladásos bélbetegségekben milyen határok és korlátok között alkalmazható a postmenopausas betegcsoport törési kockázatának becslésére kifejlesztet FRAX rendszer, illetve hogy a denzitometriával kiegészített bmd-FRAX vagy a klinikai tényezőkön alapuló k-FRAX számítása. Végül pedig vizsgáltuk az IBD-ben szenvedő betegek D-vitamin-szintjét, és ezt összevetettük a csontanyagcsere-paramétereikkel és az alapbetegség klinikai statusával.

1.1. CSONTVESZTÉSEL GYAKRAN TÁRSULÓ HASMENÉSES KÓRKÉPEK

1.1.1. Gyulladásos bélbetegség

A gyulladásos bélbetegségek heterogén betegségcsoport, klasszikus képviselői a colitis ulcerosa (ulcerative colitis - UC), és a Crohn-betegség (Crohn's disease - CD). Az esetek 10%-ában a diagnosztikus fegyvertár teljes kihasználása ellenére sem sikerül a betegséget a két klasszikus kórkép valamelyikébe sorolnunk, ilyenkor osztályozatlan (unclassified) colitisről beszélünk.

A klasszikus IBD előfordulási gyakorisága földrajzi régióként eltérő. A korábban megfigyelt különbség, mely szerint észak-déli és nyugat-keleti irányban csökken az előfordulási gyakoriság – mára elsimulni látszik. A CD incidenciája 100000 lakosra vonatkoztatva Magyarországon egy Veszprém megyében végzett tanulmány alapján az utóbbi időben 0.41-ről 4.64-re, a UC pedig 1.66-ról 11.01-re növekedett(10). Ez a növekedés tapasztalható a dél- és kelet-európai országokban is(11, 12). A fejlettebb országokban az újonnan diagnosztizált UC esetek száma inkább stagnál, a CD pedig

emelkedik. A betegség kezdete általában a 20-35. életév, a második életkori csúcs a hatvanas életévekben jelentkezik.

A klasszikus IBD genetikailag hajlamos egyénben környezeti tényezők hatására, a bélhámsejtek és az immunreguláció zavara miatt kialakuló krónikus gyulladás.

Családi halmozódás a betegek 10-20%-ban van, ami az örökletes hajlamra utal(13). Ikertanulmányokban a konkordanciája kifejezettebb CD-ben, mint UC-ben (30-40% vs.6-14%) így valószínű, hogy UC kialakulásában a környezeti tényezők nagyobb szerepet játszanak(14). Az első genetikai eltérés, amelyet sikerült CD-vel összefüggésbe hozni a 16. kromoszómán lévő NOD2/CARD12/IBD1 gén bizonyos mutációja, amely szoros kapcsolatot mutat a betegség ilealis lokalizációjával és szűkületet okozó viselkedési formájával?(15).Az elmúlt évtizedben további IBD asszociált géneket fedeztek fel, amelyek főként az epithelialis barriert és az immunrendszert befolyásoló fehérjéket kódolnak, de többnek még ma sem ismerjük a fehérje termékét.

Legvalószínűbb, hogy valamilyen fel nem ismert, vagy esetleg saját flórához tartozó mikroorganizmussal szemben kialakuló túlzott immunválasz okozza a betegséget, de néhány környezeti tényező káros vagy jótékony hatását is megfigyelték. Sok vizsgálat irányult arra, hogy meghatározzák a betegséget okozó esetleges mikroorganizmust, de idáig nem sikerült ilyen kórokozót izolálni. Manapság inkább a normál flóra szerepét emelik ki, ugyanis IBD-ben megnövekedett a bélflóra egyes tagjai elleni antitestek mennyisége a mucosában(16).

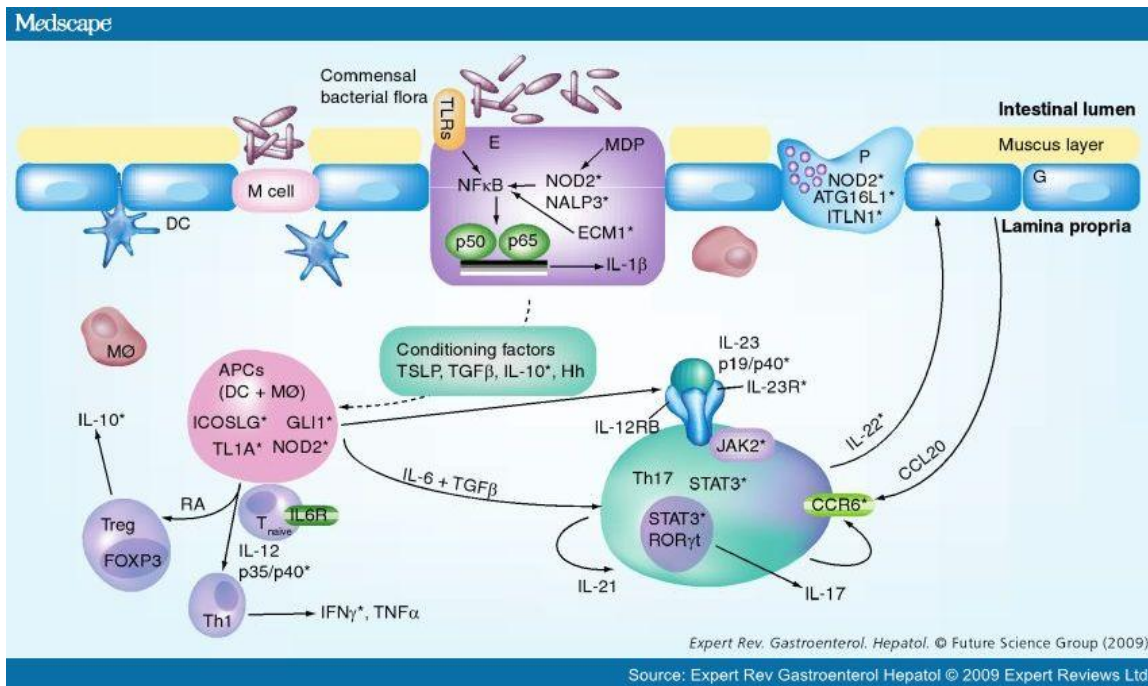
A környezeti tényezők közül az egyik legfontosabb a dohányzás. Crohn-betegségben (főleg nőkben) növeli a relapszusok, a szövődmények és a műtétek számát, a szükséges immunszuppresszáns gyógyszerek mennyiségét. Colitis ulcerosában viszont csökkenti a kórházi bennfekvés idejét, a relapszusok számát, a szükséges steroid mennyiségét és kitolja a betegség megjelenésének idejét(17).

Számos epidemiológiai adat alátámasztja azt a megfigyelést miszerint a korai (20 éves kor alatti)appendectomy – amennyiben az appendicitis miatt történt - véd az UC kialakulásával szemben.

A betegség kórtanában központi szerepet játszik a bélben lévő antigénekkal szemben kialakuló kóros immunválasz. A bélszatornában folyamatosan jelenlévő ártalmatlan baktériumok és táplálkozási antigének folyamatos, ún. kontrollálthelyi gyulladást tartanak fenn, amely tovaterjedését számos folyamat gátolja. Gyulladásos bélbetegségben romlik a bélfal barrier funkciója és a normális mucosalis immuntolerancia is sérül - szisztémás gyulladásos folyamatot eredményezve.

A veleszületett immunitás sejtjei közül az antigén prezentációban meghatározó dendritikus sejtek játszanak jelentősszerepet az IBD kórtanában. Gyulladásos bélbetegségben nem csak a számuk, hanem az általuk termelt gyulladásos citokinek mennyisége is megnő.

Az adaptív immunválasz solubilis elemei közül az IL-23-as citokin, a sejtes elemek közül pedig T helper (Th) sejtek szerepe meghatározó. Crohn-betegségben a Th1 típusú lymphocyták és citokinek (TNF- α , IFN- γ , IL-2 és -12), míg UC-ban a Th2 típusú sejtek és citokinek (IL-5, -6, -10, -13) túlsúlya jellemző. Mindkét esetben önálló útvonalon a Th17 típusú sejtek IL-17 termeléssel fokozzák a gyulladást. Összeségében elmondható, hogy a proinflammatorikus és antiinflammatorikus (IL-10) citokinek egyensúlya a gyulladás felé tolódik el (1. Ábra) (18).



1. Ábra: Gyulladásos bélbetegségek kórtana(18).

Bár az egyes betegségekben más és más gyulladásos mediátor-családok és eltérő fehérvérsejt populációk aktívak, a TNF- α működése mindkét betegségben kifejezett és kulcsfontosságú. TNF- α növeli az intestinális permeabilitást a vastagbélben(19), növeli a sejtdhéziós molekulák kifejeződését a hámsejteken(20) és az aktivált leukocytákon egyaránt, fokozza a neutrophylek és eosinophylek aktivitását(21) elősegíti az aktivált T-sejtek programozott sejthalálát(22).

Mindkét betegség vezető klinikai tünete a hasi fájdalommal és néha sürgető székelési ingerrel jelentkező krónikushasmenés, amely UC-ban véres, CD-ben inkább nyákos jellegű. Étvágytalanság és láz mellett hosszan tartó betegség esetén gyakroriak a felszívódási zavar okozta hiánytünetek (anaemia, hypalbuminaemia, fogyás). Crohn-betegségben az esetek egy részében perianális tályog, sipoly vagy bélben kialakuló szűkületek jelentkeznek első panaszként.

A Crohn-betegség az emésztőtraktus bármely részét érintheti, ritkán a gyomorban és a nyelőcsőben is kialakulhat. Klinikai megjelenést többféle típusra oszthatjuk. A legelterjedtebb osztályozási rendszer az úgynevezett bécsi és a montreáli klasszifikáció (1. Táblázat) (23, 24).

1. Táblázat: Crohn-betegség bécsi és montreáli beosztása.

	Bécsi	Montreáli
<i>Életkor a diagnóziskor</i>	A1<40 év	<17 év
	A2>40év	17-40 év
		>40év
<i>Betegség lokalizációja</i>	L1: terminális ileum	L1: terminális ileum
	L2: colon	L2: colon
	L3: ileum és colon	L3: ileum és colon
	L4: felsőbb emésztőrendszeri megjelenés	L4: felsőbb emésztőrendszeri megjelenés
<i>Betegség természete</i>	B1: gyulladásos	B1: gyulladásos
	B2: szűkülettel szövődött	B2: szűkülettel szövődött
	B3: penetráló	B3: penetráló
		P: peri-anal

A gyulladásszerű (B1) típusban elsősorban a bélfal gyulladásszerű elváltozásai dominálnak. Az esetek kétharmad részében a vékonybél érintett, leggyakrabban a terminális ileum. Ezen esetek felében csak a vékonybél, másik felében pedig a vastagbél is beteg. A penetráló (B3) típusú betegségben külső és belső sipolyjáratok (fisztulák) alakulnak ki. A külső sipolyok közé soroljuk a végbéltáji és a bőrfelszín felé törő enterocutan fisztulákat, míg a belső sipolyok betörhetnek szomszédos parenchymas vagy üreges szervek (méh, bél, húgyhólyag) felé.

Crohn-betegekben a beteg nyálkahártya-területeket ép szakaszok határolják. Jellemző korai jele az aphtoid lézió, melyek később mély fekélyekké folynak össze. A hegesedés és gyulladás jellemző utcaő-rajzolatot hozhat létre a bélben. A szűkületes típusban (B2) a falban fibrózis alakul ki, merevvé válik, alumen beszűkül.

A CD legspecifikusabb szövettani jele az el nem sajtosodó granuloma, ami azonban a műtétilag eltávolított bélszakaszok teljes szövettani feldolgozása után is csak 36-50%-ban mutatható ki(24). Jellemző a fekélyek alapján megfigyelhető plasmocytosis, lymphocytosis és hystiocytosis.

Colitis ulcerosában a gyulladás kiterjedésétől függően megkülönböztetünk disztális (E1: rectum-sigma), bal oldali (E2: flexura lienalis-ig) és kiterjedt (E3) formát. Ha a gyulladás az egész vastagbelet érinti – pancolitisről beszélünk. Az esetek nagyobb részében (40-60%) disztális típusal találkozunk.

Az endoszkópos kép kezdetben finoman granulált, petechiás nyálkahártyát mutat, amely később oedemássá, térképszerűen ulcerálttá válik és már enyhe nyomásra is vérzés alakul ki. Hosszabb ideje fennálló betegség esetén a gyulladás és nyálkahártya regeneráció miatt ún. pseudopolypoid képletek jelennek meg.

Szövettanára jellemző, hogy a betegség csak a nyálkahártyát érinti és crypta abscessusok láthatóak jelentős mennyiségű neutrophil granulocytval. Emellett megfigyelhető a kehelysejtek számának csökkenése, nyákdepláció és a felületi hám károsodása is.

Mind CD-ben, mind UC-ban előfordulnak úgynevezett emésztőszerven kívül megjelenési formák (extraintestinal manifestation - EIM)(2. Táblázat). Néhány kialakulása jellemzően kíséri a bélbetegség aktivitását(perifériás arthritis, episcleritis, stomatitis aphtosa, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum) mások a bélbetegség

aktivásától függetlenül, akár azt megelőzve is kialakulnak (spondylitis ankylopoetica, sacroileitis, anterior uveitis, primaer sclerotisáló cholangitis, osteoporosis).

2. Táblázat: A gyulladással társuló extraintestinális tünetek osztályozása *Greenstein és mts.*(25) alapján.

<i>Colitisszel összefüggő manifesztációk</i>
Ízületi manifesztációk: „colitises arthritis”, polyarthritus, spondylitis, kombinációk. Bőrmanifesztációk: erythema nodosum, pyoderma gangraenosum. Szájmanifesztációk: stomatitis aphthosa, Behçet-szindróma, Stevens–Johnson-szindróma. Szemgyulladás: conjunctivitis, uveitis, episcleritis, iritis, iridocyclitis.
<i>Vékonybéllel összefüggő manifesztációk</i>
Malabsorptio. Epekő. Genitourinális manifesztációk: vesekő, hydronephrosis, fistula.
<i>Nem specifikus komplikációk</i>
Osteoporosis, hepatobiliaris szövődmények, amyloidosis, peptikus fekély

Egy hazai felmérés szerint CD-ben a betegek mintegy 36%-a, UC-ben pedig 15%-a szenved ilyen kísérőbetegségtől(26). Az EIM öröklésében is nagyfokú (83%) konkordancia fedezhető fel, mely feltételezi a genetikai tényezők fontos kóroki szerepét(27). Az EIM formákra jellegzetes, hogy gyakrabban fordulnak elő a colont érintő CD-ben.

A gyulladással társuló bélbetegségeket egyik leggyakrabban kísérő betegség a csontanyagcsere megváltozása következtében kialakuló osteopenia vagy osteoporosis.

1.1.2. Coeliakia

A CeDgenetikailag hajlamos egyénben az élelmiszerekben megtalálható glutén hatására kialakuló autoimmun betegség, amely következtében a vékonybél és más szervek károsodása alakul ki. Glutén megvonásra a tünetek megszűnnek és a bélbolyhok károsodása leáll.

Korábban a betegséget gyermekbetegségnek tartották, a modern diagnosztikus módszerek elterjedésével azonban a nem jellegzetes klinikai formák sem maradnak észrevétlenül. Jelenlegi ismereteink szerint az európai lakosság legalább 1%-át érinti, tünetmentes véradókat vizsgálva úgy tűnik, hogy ez csak a jéghegy csúcsa és ennek többszöröse (3-20x) is lehet az érintettek száma(28, 29).Magyarországi prevalencia gyermekekben 1.4% (30).

A klinikai tünetek a gluténfogyasztás megkezdése után bármely életkorban kialakulhatnak, de tünetmentesen is hosszú ideig fennállhat a betegség. A többi autoimmun megbetegedéshez hasonlóan a nőkben gyakoribb (31, 32).

A betegséget a kalászos gabonák glutén fehérjéinek (búza-glutén, rozs-secalin, árpa-hordein) fogyasztása váltja ki és tartja fenn (33, 34).A betegség háttérében jelentős genetikai fogékonyság áll, amely érzékenyebbé teszi a szervezet immunrendszerét a táplálékkal bevitt gluténnal szemben.Egypetjű ikrekben a konkordancia majdnem 100%-os (35). Gyakori a családi halmozódás is, hazai felmérés alapján a CeD betegek családtagjaiban a betegség prevalenciája 24%-os(31). A betegek nagy részében megtalálhatóak a sejtfelszíni válaszban résztvevő, humán leukocytá antigén(HLA)-asszociált fehérjéket kódoló gének (95%-ban HLA-DQ2 fehérjét kódoló DQA1*0501/DQB1*0201 allélek, valamint 5%-ban megtalálhatóak a HLA-DQ8 fehérjét kódoló DQA1*0501/DQB1*0201 allélek).HLA-identikus testvérekben 30%-os konkordancia figyelhető meg (35).

A transzglutamináz (TG) központi szerepet játszik a glutén intolerancia kialakulásában. A TG módosítja a glutén alkoholban oldódó formáját, a gliadint és inaktiválja a transforming grow factor β -t (TGF- β). A TGF- β villous nyálkahártya differenciálódásához elengedhetetlen(36). A módosult gliadin, a TG és a kettő által alkotott komplex autoantigénként viselkedik, könnyen kötődik az antigén prezentáló sejtek HLA-DQ2 molekuláihoz, amelyek T-sejt stimuláción keresztül gyulladást

reakciót váltanak ki (37-39). A gyulladásos reakció Th1 (TNF- α , IFN- γ , IL-2 és IL-12) és Th2 (IL-5, IL-10) típusú citokinek egyensúlyának eltolódása jellemzi. Az aktivált B-sejtek monoklonális immunoglobulin A és G (IgA, IgG) típusú autoantitesteket termelnek a gliadin, a TG és ezek komplexei ellen. Az antitesttel fedett molekulakomplexek különböző szövetekben lerakódva további gyulladásos reakciót váltanak ki (40).

Coeliakia klinikai megjelenési forma szerint igen változatos képet mutathat a súlyos hasmenéssel, hasi fájdalommal, felszívódási zavarokkal és fogyással járó esetektől a tünetmentes páciensekig (3. Táblázat). A típusos emésztőrendszeri megjelenési formák azonban csak a betegek kis részénél alakulnak ki. A betegségnek számos egyéb (nem-gasztrointesztinális) megjelenési formája is létezik. A leggyakoribb klinikai megjelenési forma a szekunder laktóz emésztési zavar, vashiányos vérszegénység, fogyás és az osteoporosis, de emellett megtalálhatjuk neurológiai- vagy pszichés tünetek, infertilitás vagy krónikus fáradékonyság hátterében is. Igen gyakori, hogy más autoimmun betegséggel együtt (1-es típusú diabetes mellitus, pajzsmirigybetegségek, Sjögren szindróma) jelenik meg (41-43).

3. Táblázat: Coeliakia klinikai megjelenési formái (44).

1 Manifeszt (szimptomás) CeD:	
	a. Teljes, minden anyagra kiterjedő malabszorpcióval járó forma a vékonybél diffúz boholyatrófiájával.
	b. Részleges, esetleg egy anyag izolált malabszorpciója többé-kevésbé kifejezett boholykárosodással
2	Latens CeD: Olyan betegek, akik életük során előfordul boholyatrophia, ami regenerálódik diétára. A jejunum-nyálkahártya normális marad glutént tartalmazó étrend mellett is.
3	Silent CeD: boholykárosodás klinikai jelek nélkül

A diagnózis a felső-panendoszkópos vizsgálat során vett többszörös mintavételszöveti elemzésén alapul. Jellegzetes elváltozás a vékonybélbolyhok crypta hyperplasiája, boholyatrophiaja (boholy/crypta arány <2), valamint az

intraepitheliális lymphocyták (IEL) számának növekedése (70-140/100 (normál 6-20/100) epithel sejt). A mintákat Marsh-Oberhuber féle klasszifikáció (MO) szerint osztályozzák az enyhébb elváltozásoktól a súlyosabb formákig (4.Táblázat)(45).

4. Táblázat: Coeliakia szövettani megjelenési formái.

Stádium	Leírás
Marsh 0	Normál szövettani kép
Marsh 1	Emelkedett az IEL szám (>40/100 epithel sejt)
Marsh 2	Emelkedett az IELszám, Crypta hyperplasia
Marsh 3	Emelkedett az IELszám, Crypta hyperplasia és
	a: Parciális villus atrophia
	b: Középsúlyos villus atrophia
	c: Szubtotális, Totális villus atrophia
Marsh 4	totális mucosa atrophia

Coeliakiában a gluténmentes étrend (gluten free diet/GFD) képezi a kezelés alapját. A búza (liszt, búzacsíra, korpa, rozs, árpa, durum búza, maláta, sör) és a többkomponensű élelmiszerek (konzervek, levesporok, instant kávé, kakaó, praliné, egyes felvágottak) tiltottak. Gluténmentesnek minősül az az étel, amely kevesebb, mint 20 mg/kg glutént tartalmaz. A GFD hatására a tünetek mintegy két héten belül megszűnnek, de a bélbolyhok csak évek alatt regenerálódnak teljesen(46).

A gliadint lebontó enzimektől, a TG gátlásán keresztül a barrier funkció javításáig számos kísérlet irányult a betegség gyógyszeres kezelésére, de ezek úgy tűnik inkább csak kiegészítő kezelésként alkalmazhatók majd a későbbiek során(47).

1.2. SPECIÁLIS BETEGCSOPORTOK

1.2.1. Mikroszkópos colitis

A mikroszkópos colitis tartós és/vagy visszatérő vizes hasmenést okozó betegségcsoport. Két fő csoportja a lymphocytás colitis (LC) és a collagen colitis (CC).

Svédországi(48, 49) és amerikai (50)felmérések szerint előfordulási gyakorisága megegyezik a klasszikus IBD incidenciájával (3-6/100000), habár a klinikai gyakorlatban eza diagnózis alulreprezentált. Ez minden bizonnyal annak köszönhető, hogy az endoszkópia során a nyálkahártya teljesen épnek mutatkozik, ezért a szövettani mintavétel legtöbbször elmarad. Sem a laboratóriumi paraméterek (fehérvérsejt szám, C-reactiv protein, süllyedés), sem radiológiai vizsgálat nem kórjelzők. A betegség jellemzően a 60 év körüli, vagy annál idősebb nőket érinti, de előfordulhat fiatalabbakban és férfiakban is. J elsősorban a nőket. Bizonyos tanulmányok szerint az „ismeretlen” eredetű krónikus hasmenések közel 10%-ban ez a betegség áll a háttérben(51, 52). Bár koránt sem áll rendelkezésre hasonló mennyiségű tanulmány, mint a klasszikus IBD-ben, az észak-dél grádiens ebben a csoportban is megfigyelhető.

MC kialakulását a klasszikus IBD-hez hasonlóan genetikai, környezeti tényezők egyaránt befolyásolják.

Genetikai hátterét kutatva a HLA-asszociált fehérjéket kódoló gének bizonyos típusaival és a TNF- α polimorfizmusokkal találtak összefüggést (53).A gyulladás hátterében főleg Th1 típusú, INF- γ , TNF- α az IL-15 mediálta reakció áll (54). Az epitheliumban főleg CD8+ T lymphocyták, a lamina propriában főleg CD4+ T lymphocyták található(55).

CC-ben a nagyobb kollagénszintet a myofibroblastok megnövekedett kollagén szintézise és a lebontás zavara együttesen okozza(56).

A kórtan kiegészítő tényezői lehetnek az epithelialis sejtkárosodás miatt csökkent Na és Cl ion felszívódás, a táplálék ozmotikus hatása(57, 58), az epesavak felszívódási zavara (CC-ben 27%-44%-ban, LC-ben 9%-60%-ban(59, 60)), illetve a bél nitrogén monoxid szintjének megnövekedése(61). Ez utóbbi tényező terápiás célponttá is válhat (62).

Mindkét típusra jellemző a krónikus, vízszerű, nem véres hasmenés, amit hasi fájdalom, diszkomfort és testsúlycsökkenés kísérhet. MC-hez gyakran társulnak autoimmun kórképek, mint a diabetes mellitus, pajzsmirigy betegség vagy a reumatoid arthritis. Bizonyos tanulmányok arról számolnak be, hogy a MC klasszikus IBD-vé alakulhat át (főleg UC-vá) (63-65).

Diagnózis a normális endoszkópos kép mellett észlelt kóros szövettani lelet alapján állítható fel. LC-ben az intraepitheliális lymphocyták száma megnövekedett ($\geq 20/100$ epithel sejt) illetve plazma sejtek infiltrálják a lamina propriát is. Az epithelsejtek felszíne ellaposodik, csökken a mucintermelés(66). CC-ben ehhez társul a subepitheliális kollagén réteg megvastagodása, ami a normális 3 μm -hez képest több mint 10 μm . Ez az elváltozás gyakoribb a proximális vastagbélben, a sigmától distálisan hiányozhat is. Ritkán a gyomor, a duodenum és a terminális ileum is érintett(67, 68).

1.2.2. *Dermatitis herpetiformis*

Dermatitis herpetiformis(DH), vagy Dühring-kór egy glutén szenzitív krónikus, bullosus bőrbetegség.

DH prevalenciája az utóbbi évtizedekben egyre nő (1.2-75.3/100000)(32, 69, 70), főként a nyugat-európai országokban fordul elő. A tünetek leggyakrabban a harmadik-negyedik életévtizedben jelennek meg. Gyakrabban fordul elő férfiak esetében (1.4:1), míg CeD-re épp az ellenkezője jellemző (férfi:nő arány=1:2)(32).

A DH is glutén szenzitív kórkép, azonban az enteropathia ritkábban fordul elő és kisebb mértékű (71). Dermatitis kórtana hasonló a CeD-ban tapasztaltakhoz. Coeliakia fő autoantigénje a szöveti TG, számos szervben és szövetben megtalálható, ezzel szemben a DH-ban a domináns autoantigén az epidermális TG. Az epidermális TG enzimatikusan aktív doménje homológ a szöveti TG-zal, és az epidermis integritásának fenntartásában játszik szerepet. Az epidermális TG expressziója korlátozottabb, mint a szöveti TG-é, és elsősorban a bőrben, kisebb mennyiségben a vékonybélben található. Ez magyarázza a főként bőrre lokalizálódó tüneteket és a kisebb mértékű vékonybél károsodást(72, 73).

DH és a coeliákia előfordulása az elsőfokú rokonok esetében megközelítőleg 15-ször gyakoribb, mint az átlag populációban. DH a coeliakiához hasonlóan szoros kapcsolatot mutat HLA-DQ2 és HLA-DQ8 (72, 74) haplotípussal.

Dermatitis herpetiformis bullosus bőrbetegségek csoportjába tartozik. Jellemző rá a térdhajlatban, a farpofákon és az alkar feszítő oldalán csoportokban jelentkező, víztiszta folyadékkal telt hólyagok kétoldali megjelenése(5).

A fent említett antigén-antitest komplexek granuláris IgA-depozitumokként jellegzetesen a bőr dermalis papilláinak csúcsán rakódnak le. Diagnózis alapja ezen IgA depozitumok immunfluorescens módszerrel történő kimutatása.

Coeliakiához hasonlóan a kezelés alapja a GFD. A bőrelváltozások és a viszketés lassan reagálnak a diétára, glutén expozíció ismételt a tünetek kialakulásához vezet. Szájon át alkalmazott dapson kezelés gyulladáscsökkentő és baktériumölő hatásával gyorsabbjavulást érhetünk el.

1.3. A CSONTANYAGCSERÉRŐL ÁLTALÁBAN

A csontszövet a szervezet belső váza, a kollagénrostok és a szerves sók igen ellenálló, kemény, ugyanakkor rugalmas rendszere. Vázképző feladatán kívül megfelelő környezetet biztosít a haemopoetikus sejtszámára, aktívan részt vesz a szervezet Ca egyensúlyának biztosításában és más ásványanyagokat is raktároz. Jellemzően két szerkezeti elem alkotja: a kortikális- és a trabekuláris állomány.

A csontszövet sejtes állománya három alapvető elemből, az osteoblastokból (Ob), osteocytákból és osteoclastokból (Oc) áll. Az Ob mesenchymalis progenitor sejtéből alakul ki és jelentős mennyiségű, a mátrix kalcifikációját alapvetően befolyásoló enzimet, a csont-specifikus alkalikus foszfatázt termel. Fő feladata az intercelluláris állomány termelése, mely során a sejtek fokozatosan beletemetkeznek a körülöttük felhalmozódó szerves állományba (osteoid). Nyúlványaik révén vékony csatornácskákon keresztül továbbra is kapcsolatban maradnak egymással. Munkája végeztével az Ob osteocytává alakul.

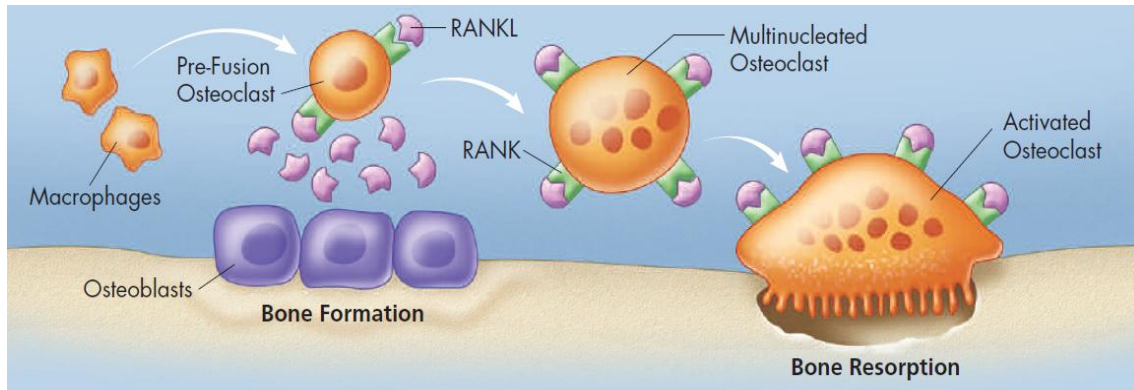
Az Oc-k speciális, többmagvú óriássejtek. A monocyta-makrofág-phagocita rendszer tagjai, a myeloid precursor sejtéből fejlődnek ki. Fő feladatuk a csontszövet bontása. Az Oc a csontfelszín felé eső lemezszerűen tagolt felszínére csontbontó

enzimeket szekernál. Itt alakul ki az ún. resorptios lacuna, amely később a csontépítés helye lesz.

A csontszövet intercelluláris állománya szerves és szervetlen részre oszlik. A szerves állományt 90%-ban kollagén rostok alkotják, melyek I-es típusú kollagénből állnak. A szervetlen állomány nagy részét alkotó kálciumfoszfát tartalmú hidroxipatit kristályokhoz csontspecifikus fehérjék osteocalcin (OC) és az osteopontin kapcsolódnak, mindkettőt az Ob-ok termelik, szintézisüket D-vitamin serkenti.

A csontépítés és csontbontás folyamata legtöbbször dinamikus egyensúlyban, egymáshoz kötöten zajlik. Bármely változás, ami az egyik folyamatot érinti, a másikra is hat, ezt a kapcsoltságot angol kifejezéssel „coupling”nak, a kapcsoltság megbomlását pedig „uncoupling”nak nevezzük.

Az Oc csontbontó aktivitását az Ob szabályozza, a sejtek fejlődéséhez szükséges a közvetlen sejt-sejt kapcsolat. A csontanyagcsere sejt szintű szabályozásáért felelős cytokin-csoport a TNF és TNF receptor (TNFR) család tagjai. Ezek közül kiemelendő a TNF α -t kötő TNFR1 és 2, valamint a csontanyagcserét befolyásoló receptor aktivátor NF- κ B ligandot (RANKL) kötő RANK és az osteoprotegerin (OPG). A praeosteoclast felszínén elhelyezkedő RANK és ligandjának (RANKL) kapcsolódása működésbe hozza az NF- κ B-t, amely különböző gének promoter régióihoz kötödvé megindítja bizonyos fehérjék átíródását. Az így képzödő molekulák olyan szabályozó funkcióval rendelkeznek, amelyek elősegítik az Oc precursor sejt érett Oc sejté történő differenciálódását - ezáltal a csontbontást. A RANKL előfordulhat membránhoz kötött (mRANKL) és szabad (sRANKL) formában is. A jelátvivő molekulák csoportjának harmadik tagja a RANKL szolubilis csapdareceptora, az osteoprotegerin (OPG), amely kötödéssel gátolja a fenti folyamatot. A RANKL a RANK és OPG molekulákhoz egyaránt képes kötödni. OPG-RANKL kötödéssel kevesebb RANKL kapcsolódik a RANK-hoz, ezáltal kevesebb Oc precursor differenciálódik, így csökken a csontbontó kapacitás. Tehát RANKL-RANK kötössel esetén a csontbontás fokozódik, OPG-RANKL kötössel esetén pedig gátlódik (2. Ábra).



2. Ábra: A TNF α családba tartozó OPG és RANKL lokális egyensúlya által szabályozott osteoclast működés. Forrás: <http://www.healthplexus.net/article/bone-biology-and-role-rankrankl-opg-pathway> Robert G. Josse Bone Biology and the Role of RANK/RANKL/OPG Pathway. 2009

Felnőttekben a csontformáció és a csontresorpció kapcsoltsága az OPG, RANK és a RANKL rendszer által szabályozott. A rendszer tagjainak vizsgálatával megfelelő képet kapunk a csontanyagcsere szabályozás aktuális állapotáról. A helyi csontlebontás mértékét tehát a RANKL:OPG arány határozza meg. Ezt az arányt számos molekula befolyásolja.

Az 5. Táblázatból jól látható, hogy a OPG/RANK/RANKL, D-vitaminhoz hasonlóan nem csak a csontanyagcserében játszanak fontos szerepet, hanem az immunrendszert és a vaszkuláris rendszert is befolyásolják.

5. Táblázat: Az OPG, RANK és RANKL-t termelő sejtek és szövetek.

Molekula	Sejt	Szövet
OPG	Csontvelői stromalis sejt, dendritikus sejt, lymphoid sejtek, endothel, fibroblast, monocyta	Artériás simaizom, csont, csontvelő, agy, szív, bélrendszer, vese, máj, tüdő, placenta, prosztatata, bőr
RANKL	Csontvelői stromasejt, fibroblast, endothel, epithel, osteoblast, osteoclast, T-lymphocyta	Artériás simaizom, csont, csontvelő, agy, szív, vese, tüdő, nyirokcsomók, vázizom, lép, thymus, pajzsmirigy
RANK	Dendritikus sejt, endothel, fibroblast, B és T-lymphocytak, osteocalstok	Csont, csontvelő, agy, szív, vese, máj, tüdő, vázizom, bőr

Miheller P. A csontsejtek előalakjai és fejlődésük. PhD dolgozat 2007; 19.

Az OPG képződését elősegíti az ösztrogén, a növekedési hormon (75, 76); ezzel szemben PTH, 1,25(OH)D-vitamin és a glukokortikoidok a RANKL képződését növelik (77-79). RANK expresszióját inkább immunsejtek szabályozzák: DC-ek CD40 kifejeződésével és T-lymphocytak a T-sejt receptorokon (TCR) keresztül. Bizonyos cytokinek, mint a TNF- α és az IL-1, indirekt módon serkentik a M-CSF képződését (ezzel növelve az Oc precursorok számát), direkt úton pedig növelik a RANKL expressziót (80).

A csontanyagcserét alapvetően befolyásoló hormonok a pajzsmirigy által termelt calcitonin és a mellékpajzsmirigy által termelt parathormon (PTH), valamint a vesékben aktívvá váló D-vitamin.

A mellékpajzsmirigyek által elválasztott PTH az Oc sejtek működésének fokozásával a csontokból Ca-t szabadít fel és a vér Ca-koncentrációját emeli. Ezzel egyidőben D-vitamin jelenlétében fokozza a bélből a Ca-felszívást és a vesében a Ca-visszaszívását. A calcitonin a PTH mindhárom hatásának ellenkezőjét fejt ki.

A szolubilis faktorok közül a csontok kalcifikációjához elengedhetetlen D-vitaminnak van a legösszetettebb hatása(81). A D-vitamin valójában egy szteroid hormon. Számos előalakja közül a cholecalciferol (D3) és az ergocalciferol (D2) kiemelendő. Mivel kevés táplálék tartalmazza a bélből felszívódó ergocalciferolt, ezért a D-vitamin legnagyobb részét (95%-át) a bőrben napfény (UV B) hatására fotolitikus átalakulással képződő D3 adja. Szérumkoncentrációjának élettani tartománya függ a napsütéses órák számától és a táplálkozási szokásoktól. A metabolikusan aktív hormon (calcitriol/1,25(OH) D-vitamin) képződéséhez két hidroxiláció szükséges. Az első hydroxiláció a májban történik a 25-ös szén atomon. Az így képződött 25 hydroxi-colecalciferol (25(OH)D-vitamin) a legnagyobb mennyiségben keringő metabolit, arányos a szervezet D-vitamin ellátottságával, ezért a gyakorlatban ezt mérik. A második hydroxiláció főként a vese proximális tubulusában történik meg. Az így keletkezett D-vitamin autokrin és parakrin módon befolyásolja a sejt működést (82, 83).

A vesében keletkezett aktív forma felelős a vitamin endokrin hatásaiért. Jól ismert a Ca homeosztázisban és a csontanyagcserében betöltött szerepe, de számos más élettani hatása is ismert: a pancreas beta sejtjeiben növeli az inzulin kiáramlását(84), valamint csökkenti a renin termelését, a vérnyomást és megelőzi a szívizom fibrotikus átalakulását(85).

Az aktív 1,25(OH) D-vitamin a sejtmagban kötődik a D-vitamin receptorhoz (VDR). A VDR más receptorokkal heterodimert alkotva és a D-vitamin érzékeny fehérjékhez kötődve módosítja bizonyos gének (Ca-kötő fehérje, epitheliális calcium csatorna, 25(OH)D 24-hydroxiláz, alkalikus foszfatáz, prosztata-specifikus antigén és PTH gén) átíródását. Szerepének sokrétűségét jellemzi, hogy több mint 2000 gén működését szabályozza(86).

A D-vitamin hatása a Ca és csontanyagcserére igen összetett. Növeli a Ca szintet, fokozza a Ca és P felszívódását a bélből és a veséből. Az osteoclastogenesis és osteoclast-aktivitás serkentésével serkenti a csontbontást. Emellett segíti csontmátrix fehérjéinek termelését és az ásványianyagok beépülését a csontszövetbe. Gátolja az osteoblastok apoptosist, PTH képződését - így összességében serkenti a csontképzést.

D-vitamin kezelés esetén a csont ásványianyag tartalma nem nő számottevően, de a csont minőség megváltozik (87) és az izomerő-fokozódik (88) ennek köszönhetően az esések száma és a törések száma mégis nagymértékben csökken(89).

Mára nyilvánvalóvá vált, hogy a D-vitamin nem csak a klasszikus csontanyagcsere hatása és Ca homeostasisban betöltött szerepe miatt jelentős, hanem számos egyéb tulajdonsággal rendelkezik.

Több ponton is csökkenti tumor képződést és terjedését befolyásoló gének kifejeződését és a sejtciklust a szaporodás irányából a differenciálódás felé tolja el (90, 91). Számos tanulmányban igazolódott a kapcsolat az alacsony D-vitamin szint és különböző szervek (prosztata, tüdő és a colon) rákos megbetegedései között (92,93).

Optimális szérumszintje szükséges a normális immunfunkcióhoz és jelentős szerepe van a saját antigénnel szembeni tolerancia kialakulásában és megtartásában. Serkenti a makrofágok antibakteriális és tumorelles aktivitását(94), fokozza az intracelluláris kórokozók elölését (tuberkulózis, influenza és felső légző rendszert érintő vírusinfekciók). Növeli a regulatorikus T-sejtek számát és javítja funkciójukat. D-vitamin csökkenti a dendritikus sejtek differenciációját és antigén prezentáló képességét, így csökkenti a Th1-es és 17-es sejtek számát és citokin termelését, amelyek közül a legfontosabbak az IL-2, IFN- γ és TNF- α (95). Serkenti a tolerancia kialakulásához elengedhetetlen sejt felszíni molekulák kifejeződését (96) és a Th 2-es típusú antiinflammatorikus citokinek (IL-4, 5, 13) termelődését. Összességében

a veleszületett immunválaszt serkenti, a szerzettet pedig gátolja, a Th1-es típusú reakció irányából a 2-es típusú reakció felé tolja el az immunválaszt.

D-vitamin hiányban nő az autoimmun betegségek előfordulási gyakorisága (97). Több vizsgálat igazolta szerepét sclerosis multiplex, szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, 1-es típusú diabetes mellitus és IBD kialakulásában (98, 99).

1.4. CSONTANYAGCSERE VÁLTOZÁSOK HASMENÉSES KÓRKÉPEKBEN

1.4.1. Gyulladásos bélbetegség

Az IBD-t kísérő csökkent csontsűrűség pontos előfordulási gyakoriságának megbecslése nehéz. Ennek jórészt módszertani okai vannak. Annak ellenére, hogy az IBD két fő típusának (CD, UC) előfordulása és patogenezise eltér egymástól, a legtöbb korai tanulmány kumulatív epidemiológiai adatokat dolgoz fel. A csontok ásványianyag tartalmát röntgensugárral működő osteodensitometriás készülékkel mérik, és g/cm^2 -ben határozzák meg, majd az összehasonlíthatóság kedvéért különböző számított értékekkel jellemzik. T-score-nak nevezzük az azonos neműekben, fiatal felnőtt korban mért csúcs-csonttömegtől való eltérést standard deviációban, míg a Z-score az azonos nemű és korú egészséges populációhoz hasonlított, standard deviációban megadott eltérését jelenti. A World Health Organisation (WHO) az osteoporosis és osteopenia meghatározásánál a 30 éves korban elért csúcs-csonttömeghez viszonyított, standard deviációban kifejezett eltérést, vagyis a T-score értéket veszi alapul (100). Ezek alapján az osteoporosist a -2.5 alatti értékkel, az osteopeniat pedig a -1 és -2.5 közötti értékkel határozza meg. Az IBD betegek jelentős része azonban ennél a referencia kornál fiatalabb, a betegség megállapításakor legtöbbjük még nem érte el a csúcs csonttömeget. Néhány szerző a Z-score, mások pedig a WHO ajánlásának megfelelően a T-score alapján állítják fel az osteoporosis diagnózisát. Az osteoporosist T-score (<-2.5) illetve a Z-score (<-2) értékek alapján meghatározva IBD-ben az osteoporosis gyakorisága 5-40%-os, osteopenia pedig a betegek 16-77%-ánál mutatható ki (101-104).

Jahnsen és mtsai. Crohn-betegekben szignifikánsan alacsonyabb Z-score-t mértek UC-betegekhez és egészséges önkéntesekhez képest (105). Crohn-betegekben már a diagnózis időpontjában is megjelenik alacsony BMD, míg a szteroid kezelés hatására

kialakuló csonttrikulás UC-ban jelentősebb.

Crohn-betegségben a csigolya és a csípőtáji törés fokozott kockázatát igazolták (IRR:1,74, 95% CI:1,34-1,24 és IRR=1,59, 95% CI:1.27-2.00) (106, 107). Nemrégiben jelent meg egy prospektív eset-kontroll tanulmány, amely szerint a csigolyatörés esélye IBD betegekben négyszer nagyobb, mint egészséges kontrollokban (OR, 4.03; 95% CI, 1.652–9.847; $p < 0.002$). A csonttörés főleg a férfiakat érintette. Nem volt alacsonyabb a csontsűrűsége azon betegeknek, akik törést szenvedtek el. Sőt a törést elszenvedett betegek 40.5%-nak normális volt a BMD-je (108).

Gyulladásos-béltbetegségben a csökkent BMD komplex kórtani folyamat következménye(109).

Számos, az alapbetegséghez kapcsolható tényező vezethet ebben a betegcsoportban csontvesztéshez, amelyek az átlagnépesség számára nem jelentenek kockázati tényezőt (6. táblázat).

6. Táblázat: A csonttörési kockázat megítélésére használható paraméterek az átlagnépességben és gyulladásos béltbetegségben szenvedőkön

Általános kockázati tényezők	IBD-hez köthető kockázati tényezők
Életkor	Gyógyszerek
Női nem	Gyulladásos citokinek növekedett koncentrációja
Korai hypogonadismus (petefészek vagy here)	D-vitamin hiány
Kaukázusi vagy ázsiai rassz	Ca felszívódási zavar
Pozitív családi anamnézis	Heparin kezelés
Alacsony termet, vékony csontozat	
Kalcium hiányos táplálkozás	
Dohányzás	
Rendszeres alkoholfogyasztás	
Nulliparitas	

A fiatal IBD-s betegek testtömeg indexe (BMI) - amely a csúcscsonttömeg elérését jelentősen befolyásolja - általában elmarad az egészséges népességben mérhető BMI-hez képest (110, 111). A később bekövetkező nemi érés szintén késleltetheti a csúcscsonttömeg elérésének időpontját(112). Ehhez a mozgásszegény életmód és az Ca szegény étrend szintén hozzájárul.

Az IBD konzervatív kezelésében alkalmazott 5-aminosalicylsav származékok csontokra kifejtett hatását még nem tanulmányozták. Cyclosporin és methotrexat ismertén gyorsítja a csontvesztést. A heparin kezelést időnként szteroid kezelésre nem reagáló UC-ban alkalmaznak azért, hogy a bélfal kapillárisaiban megakadályozzák a mikrotrombusok kialakulását. A heparin kezelés ugyanakkor ismertén csökkenti a csontok Ca tartalmát(113).

A terápiában használt kortikoszteroidok fontos szerepet játszanak az osteoporosis kialakulásában. Kortikoszteroid kezelés csontkárosító hatása függ az alkalmazott dózis nagyságától és a kezelés időtartamától, de a legdrasztikusabba kezelés első pár hónapjában. A glukokortikoidok közvetett és közvetlen módon is befolyásolják a csontmetabolizmust (114, 115). Indirekt hatásukat az Oc termelődését akadályozó autokrin citokinek gátlásával fejtik ki. Gátolják az érett Ob működését és a csontépítéshez szükséges insulin like growth factor 1 (IGF-1) termelését (116-119).

A vékonybél-reszekción átesett, vagy vékonybelet is érintő IBD-ben szenvedő betegekben a felszívódási zavar részeként számolnunk kell Ca-malabsorptióval. Hypocalcaemia esetén a másodlagos hyperparathyreosis az Oc-k aktivációját tovább fokozza.

Mindemellett genetikai fogékonyság is feltételezhető a háttérben. Például kapcsolat van az IL-6 gén promotor régiójának, valamint az IL-1 receptor antagonistá gén bizonyos nukleotid szekvenciája és a csökkent csontdenzitás között(116, 120).

Gyulladásos bélbetegségben csontanyagcserét a szolubilis faktorok közül a leginkább a D-vitaminés a gyulladásos citokineknek befolyásolják. Mindkettő az NF- κ B aktivitásának befolyásolásával hat.

A legtöbb vizsgálat szerint a D-vitamin koncentráció CD-ben szenvedő betegekben normális vagy kissé csökken(121, 122). Crohn-betegséget mintázó egérmodellben hiánya súlyosbította, pótlása pedig kevesebb, mint két hét alatt javította az enterocolitis tüneit (98, 123,124).

Az aktív 1,25(OH) D-vitamin a sejtmagban kötődik a D-vitamin receptorhoz (VDR). A receptor kifejeződése és annak vizsgálata jelentős szerephez juthat carcinoma kialakulásának megelőzésében. A normál mucosa sejteiben 58.8%-ban megtalálható, ezzel ellentétben UC betegekben ez jelentős mértékben csökkent (3.4%). Azokban, akikben dysplasia vagy carcinoma is kialakult már csak 0.6%. Hosszabb ideje fennálló betegség esetén is alacsonyabb a VDR expresszió(125).

Az aktív D-vitamin jelentősen növeli az idegent felismerő receptor NOD2/CARD15/IBD1 gén fehérje termékének előállítását monocyta és epithel sejtekben. A patogén asszociált molekuláris mintázatként működő muramil dipeptid aktiválja a NOD2-t, ami növeli a NF- κ B aktivitását, és az általa kódolt természetes antibakteriális fehérjét, a β -defensin 2-t. Erre a rendszerre az 1,25(OH) D-vitamin szinergistaként hat a vad NOD2 allélt hordozókban, de a NOD2 mutációját hordozó CD betegekben ez a hatás hiányzik(126).

A gyulladáscsökkentő citokineknek és receptoraiknak, köztük főképp a TNF- α -nak és TNFR családjának döntő szerepe van az IBD-hez és CeD-hoz társuló csontanyagcsereváltozások szabályozásában(127), Ilyen kórtanú csontanyagcsere változással egyéb gyulladáscsökkentő vagy autoimmun típusú kórképekben (pl.: rheumatoid arthritisben)is találkozunk. A TNF α központi szerepet játszik a gyulladás és a csontanyagcsere változásában. A TNF α az osteoclast működés egyik fő szabályozó molekulája – régebben osteoclast aktiváló faktornak is nevezték(128).Gátolja a pluripotens őssejtek osteoblasttá történő differenciálódását(129), a már kialakult osteoblastot apoptózisra serkenti(130). Elősegíti az osteoclastok fejlődését és azok csontbontó működését, védi őket a programozott sejthaláltól(131, 132).TNF α képes az osteoclastok differenciálódását indukálni (133). Emellett csökkenti a csont-kollagének termelését és gyengíti az aktív D-vitamin csontthatásait is (134). A TNF α -gátló kezelés a BMD növekedésével jár (135, 136).

1.4.2. Coeliakia

Számos tanulmány igazolta, hogy a csontanyagcsere változás gyakori CeD betegek körében. Komoly felszívódási zavar jelenléte súlyosabb csontvesztéshez vezet, bár a BMD tünetmentes betegeknél is alacsonyabb, mint egészséges egyéneknél.

Kemppainen és mtsai. a csonttritkulás gyakoriságát vizsgálta 77 CeD-ás felnőttben és 157 korban, nemben és menopausalis státusz szerint hasonló egészséges kontrollszemélyben(137). Coeliakiában szenvedő betegek 35%-ában alacsony BMD-t mértek az ágyéki csigolyákon a kontroll populációhoz képest (17%, $p=0.005$). Az ágyéki csigolyák T-score-ja (≤ -2.5 SD) alapján csonttritkulás a CeD betegek 26%-ában, a kontroll csoportnak csak az 5%-ában jelent meg ($p=0.03$). A combnyakon ritkábban tudtak csökkent csontsűrűséget mérni mindkét csoportban (3% vs. 1%, $p=1.00$). Coeliakiás betegekben szignifikánsan csökkent a BMD az ágyéki csigolyákon a combnyakhoz képest (26% vs 3%), ez a csökkenés a kontrollokhoz viszonyítva (-6% és -5%) mindkét esetben megfigyelhető volt.

Egy 178 beteg adatát feldolgozó észak-amerikai tanulmányban az ágyéki gerincen 44%-nak, a combnyakon 34%-nak volt csökkent a csontsűrűsége, ebből osteoporosis (T-score <-2.5) a combnyakon 38%-ban, az ágyéki gerincen 27%-ban volt igazolható (138). A BMD érték nem különbözött a glutén mentes diétát tartó és a nem tartó betegek között.

Bottaro és mtsai. tünetmentes 313 CeD betegek demográfiai, klinikai és epidemiológiai jellemzőit vizsgálta(139). Csonttritkulást csak 11 betegnél (3.5%) igazoltak. Egy brit tanulmányban a combnyakon és gerincen mért osteoporosis gyakorisága 7%, illetve 14%-nak mutatkozott(140).

A közelmúltban Olmos és mtsai. 8 tanulmány 20955 betegét magában foglaló meta-analízist készített, hogy értékelje a csonttörés kockázatát CeD betegekben. A törések aránya a csontsűrűség csökkenésével párhuzamosan emelkedett a kontrollcsoportokhoz viszonyítva (8,7 vs. 6,1%)(141).

A csökkent csonttömeg kialakulásának számos oka lehet(109). A legkézenfekvőbb ok a kalcium (Ca) felszívódási zavar. Egyrészt a sérült bélhám nem képes megfelelő mennyiségű Ca felszívására, másrészt a betegek többsége nem visz be megfelelő mennyiségű Ca-t, illetve ennek egy részét a bélben maradó emésztetlen zsírok megkötik. A Ca hiány mellett a D-vitamin hiány sem ritka, e kettő

következménye a mellékpajzsmirigy túlműködés, amely felelőssé tehető a gyorsult csontanyagcsere kialakulásáért. A boholyatrophia következtében kialakult laktóz intolerancia szintén rontja a megváltozott Ca egyensúlyt.

Kezeletlen CeD betegeknél több proinflammatorikus citokin (IL-1, IL-6, TNF α) termelődik a bélnyálkahártyában, amelyek fokozott osteoclast aktivitást okoznak. Az osteoclastogenezist gátló citokinek (IL-12, IL-18) szérumszintje viszont csökkent. Emelkedett RANKL és OPG szintet és magasabb RANKL/OPG arányt tapasztaltak frissen diagnosztizált CeD betegeknél (142) is. Ez az arány GFD hatására közelít az egészségesekben mérhetőhöz. A csontképződés és lebontás kapcsoltságának hiányát a csontanyagcserét jelző molekulák megnövekedett mennyisége is mutatja. Coeliakiában emelkedett OPG koncentráció mérhető, ami egy másodlagos, a csontbontást fokozó megnövekedett citokin-koncentrációt ellensúlyozni kívánó szabályozási lépés.

1.5. CSONTRITKULÁS VIZSGÁLATA EMÉSZTŐRENDSZERT ÉRINTŐ KÓRKÉPEKBEN

Csontritkulás több emésztőszervi megbetegedéshez is társulhat(109). A leggyakrabban coeliakiában, IBD-ben fordul elő, de megjelenik krónikus májbetegségben szenvedőknél és csonkoló gyomorműtéten átesett betegeknél is(143). A 7. Táblázat összefoglalja az emésztőszervi megbetegedésekben szenvedők csontritkulására vonatkozó aktuális nemzetközi diagnosztikai, kezelési és követési ajánlásokat (6, 7, 143).

7. Táblázat: A csontanyagcsere speciálisszemponyjai emésztőszervi betegségekben.

	Coeliakia	Crohn-betegség	Krónikus májbetegség	Postgastrectómiás betegek
osteopenia és osteoporosis előfordulási gyakorisága (T-score <-1)	15-40% (meghatározástól, diétától, életkortól függően)	30-70% (meghatározástól függően)	8,6-41%	32-42%
törések kockázata	40%	40-60%	36.7%	55%
csontvesztés dominanciája	ágyéki csigolyák	combnyakon	nincs / ágyéki csigolyák	nem ismert
DEXA	a diagnosis idején	kockázati tényezők fennállásakor - 3 hónapos szteroid kezelés - életkor (> 50) - korábbi törés - hypogonadismus tünetei	a diagnosis idején	a diagnosis idején
kezelésben	- glutén mentes diéta - más: nem bizonyított	- alapbetegség kezelése - Ca és D-vitamin pótlás - antiprotikus terápia (kor, nem, kockázatok)	- D-vitamin nem bizonyított - parathormon	- egyéni értékelés
Nyomonkövetése	1 éves kezelés után	nincs meghatározva	nincs meghatározva	nincs meghatározva

Az osteoporosis megállapításának legelfogadottabb módszere az osteodensitometria, mely kettős röntgensugarat alkalmazó, úgynevezett dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) módszerrel történik. A készülék a csontdenzitást (BMD) g/cm^2 -ben adja meg, ez az az érték, amely a postmenopausas osteoporosisban a törések előfordulási valószínűségével legjobban párhuzamba hozható. A denzitométer axialis (gerinc) és perifériás (leggyakrabban femur és radius) méréseket végez, a modernebb készülékek egész test denzitometria végzésére is alkalmasak. Az axialis csontokon végzett mérések a trabekuláris, míg a perifériás mérések a kompakt csontállomány ásványianyag tartalmáról ad felvilágosítást. DEXA előnye hogy gyors, reprodukálható, kis sugárterheléssel jár (egy mellkas rtg 1/6 része), viszonylag olcsó. Hátránya, hogy a kis változások megítélésére nem alkalmas, hiszen a mérések 3-6% hibahatárral készülnek, valamint nem tesz különbséget osteoporosis és osteomalatia között.

A hagyományos röntgenfelvétel csak a 30-50%-os csontvesztést képes kimutatni, kvantitatív mérésre nem alkalmas, valamint az eltérő expositio miatt sokszor téves eredményt ad, de a tünetmentes kompressziós törések kimutatására a rutin röntgen vizsgálat jól alkalmazható.

A csontsűrűség mérésére alkalmazott ultrahangos technikák klinikai értékelhetősége egyelőre tisztázatlan. Vitathatatlan, hogy a módszerrel elkerülhető a sugárterhelés, olcsó, de alacsony penetrációs képessége miatt korlátozottan használható.

A kvantitatív CT képes három dimenzióban meghatározni a valós ásványianyag tartalmat elkülönítve a trabekuláris és a kortikálisállományt, pontos mérésre alkalmas és kis sugárterheléssel jár, a vizsgálat ára miatt azonban nem terjedt el széles körben.

Az osteológiában alkalmazott laboratóriumi paraméterek elsősorban a csont anyagcserezavar etiológiájának vizsgálatában segítenek. Vizsgálni kell a szérumban a női és férfi nemi hormonok és a TSH szintjét. A szérumból és vizeletből Ca, PTH, 25(OH) D-vitamin mérésével különbséget tehetünk a csak ásványianyag veszteséget jelentő osteomalatia, és az egyidejű ásványi és szervesanyag veszteséget jelentő osteoporosis között. Az elkülönítő diagnózisnak a kezelés szempontjából nagy jelentősége van. A csontok fehérjéjének mintegy 90%-a I. típusú kollagén, lebomlási termékei vizeletből (N-telopeptid) és a szérumból (beta-CrossLaps- bCL) is kimutathatók, a csontresorptio aktuális mértékét jellemzik. A csontformatio markere az OC, ami osteoblastok által

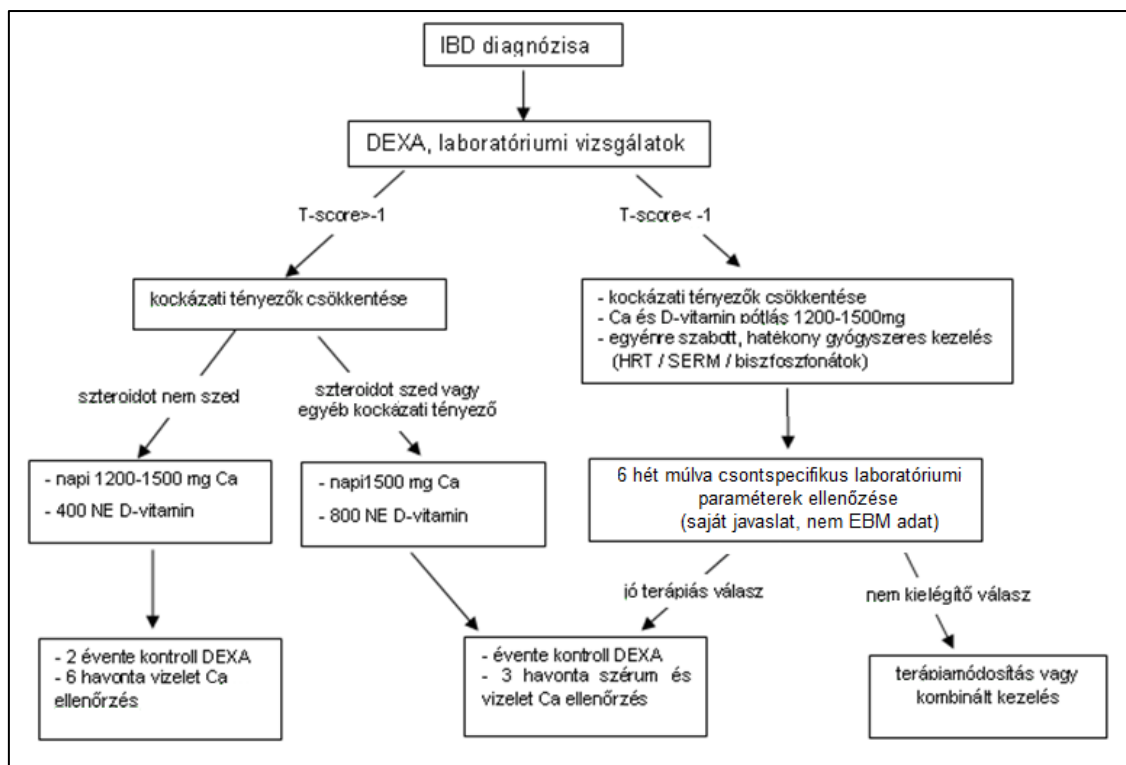
termelt fontos csontfehérje, valószínűleg a Ca megkötésben játszik szerepet(144), aktivitásához gamma-karboxiláció szükséges (ún. csont-Gla-protein).

A csontanyagcsere aktuális állapotának vizsgálatára a terápia hatékonyságának mérésében a csontspecifikus markerek a legalkalmasabbak(145).Míg a denzitometriás eredmények értékelhető változásához évek kellene, és a kapott eredmények az említett hibahatárok miatt nehezen értékelhetők, addig a laboratóriumi paraméterek gyors változása tájékoztat a kezelés hatékonyságáról.

1.6. CSONTRITKULÁS KEZELÉSE CSONTVESZTÉSSEL GYAKRAN TÁRSULÓ HASMENÉSES KÓRKÉPEKBEN

1.6.1. Gyulladásos bélbetegség

Az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium(6) és a Brit Gasztroenterológiai Társaság(7)és saját tapasztalataik alapján *Miheller Pál és mtsai.*(146)IBD-hez társult osteoporosis kivizsgálási, kezelési és követési stratégiájára a következőket javasolták. (3.Ábra).



3.Ábra: Osteoporosis kezelése és követése IBD-ben(146).

Gyulladásos bélbetegség diagnózisának felállításakor osteodensitometriás (DEXA) és labor vizsgálatot kell végzni. Ilyenkor kell dönteni a rizikótényezők figyelembevételével az esetleges kezelés szükségességéről, és annak módjáról. Laboratóriumi paraméterek közül a szérum Ca, PTH, D-vitamin koncentrációjának mérése elengedhetetlen. Csökkent szérum Ca koncentráció esetén ajánlatos albuminra korrigálni a mért értéket, hiszen a Ca bizonyos része fehérjéhez kötött. Hypocalcaemia, csökkent D-vitamin koncentráció osteomalatiát valószínűsít, ilyenkor a D-vitamin és a Ca pótlása elengedhetetlen. A D-vitamin szérumszintjének vizsgálata osteoporosis és osteomalatia elkülönítésében fontos, főleg azokban, akikben a vékonybél is érintett (gyulladás vagy bélreszekció). Egyelőre kétséges a szérumból mérhető, csontanyagcsere jelző molekulák (pl.: OC, bCL) vizsgálatának hasznossága és költséghatékonysága bélbetegekben. Bár a diagnózis felállításakor és a betegség nyomon követésében hasznosak lehetnek, a fent említett társaságok közül egyik sem javasolja ezek vizsgálatát a mindennapi gyakorlatban.

Ha a T-score > -1, tehát BMD csökkenés nem állapítható meg és a törési kockázat sem fokozott, IBD-s betegekben javasolt a kockázati tényezők csökkentése. A dohányzás elhagyása és a túlzott alkoholfogyasztás elkerülése kedvező hatású. A rendszeres, alacsony megterheléssel járó mozgás jótékony hatása szintén bizonyított. Fokozott Ca- (napi 1200-1500 mg) és D-vitamin bevitel ajánlott, amely mértékét a későbbiekben a dolgozat részletesen tárgyalja. Ha a beteg tartósan kortikoszteroid kezelésben részesül, akkor napi 1500 mg Ca és nagyobb mennyiségű D-vitamin pótlása javasolt. Veseköves anamnézisű, vagy csökkent vesefunkciójú betegekben a nephrocalcinosis elkerülése érdekében időszakosan (pl. 3 havonta) a vizelet Ca koncentrációja ellenőrizendő. Ha a maximális dózisú Ca pótlás ellenére tartós hypocalcaemiát tapasztalunk, a Ca renális visszatartását segítő hypothiazid típusú vízhajtó adása is megkísérelhető.

Az osteopenias és osteoporosisos IBD-s betegeknél (T-score < -1) az életmódbeli változtatásokon, a Ca és D-vitamin pótláson kívül hatékony gyógyszeres kezelést kell alkalmazni. Hogy melyik kezelés hatékony, arra keresték a választ Melek és munkatársai. Az általuk végzett kutatás során összesen 51 tanulmányt találtak, ezekből csak 19 volt megfelelő minőségű randomizált-kontrolált vizsgálat. Két tanulmány a Ca és D-vitamin pótlás, 13 a biszfoszfonát kezelés, 4 a fluorid kezelés, 1 a calcitonin, 1 pedig a mozgás hatását vizsgálta IBD betegekben(147).

Gyulladásos bélbetegek csonttrikulálásának hatékony kezelésére alkalmas szerek a biszfoszfonátok. A biszfoszfonátok nagyobb hatékonysággal növelték a csontsűrűséget és csökkentették a csonttörések számát a lumbális csigolyákon és a combnyakon egyaránt (148, 149). Jobbnak bizonyultak a hosszú távú, 12 hónapnál hosszabb ideig tartó kezelések. Emellett a szteroid indukálta BMD csökkenést is jelentősen mérséklék(147). A szájon át szedhető biszfoszfonátok legismertebb mellékhatásai- amelyek főként a gasztrointesztinális rendszert érintik -nem fordultak elő gyakrabban a kezelés kapcsán.

Fluorid növeli a BMD-t, de nem volt hatással a csonttörésekre, sőt egyes vizsgálatok szerint növelik is azt(150). Egy tanulmány vizsgálta az orrspray formájában elérhető kalcitonin alkalmazását(151). A calcitonin nem volt képes megelőzni a combnyakon a csontvesztést és törést, de előnye, hogy csigolyakompressziós töréseknél fájdalomcsillapító hatású.

Postmenopausas nőbetegek esetén a hormonpótló (HRT) vagy szelektív oestrogen receptor módosító (SERM) kezelés szóba jöhet. A HRT az átlagpopulációban a BMD-t növeli, törési kockázatot csökkentő hatása is bizonyított. Gyulladásos bélbetegségben a HRT a BMD csökkenését megakadályozta, így alkalmasnak bizonyult postmenopausas IBD-s nőbetegek csontvesztésének megakadályozására(152).A kezelés hátránya, hogy thromboemboliára hajlamosítanak, amelynek veszélye IBD-s betegekben egyébként is fokozottabb az átlagpopulációhoz képest.

A primer osteoporotikus populációban számos új kezelés került kipróbálásra és törzskönyvezésre az elmúlt időszakban. E szerek specilis betegcsoportokban való alkalmazására vonatkozó adatok egyelőre hiányosak. A biszfoszfonátokhoz hasonlóan a csontbontást csökkentő kezelés az első osteoporosis kezelésére alkalmazott biológiai szer, a denosumab. A denosumab egy RANKL ellenes antitest, amely indirekt módon csökkenti az osteoclastok differenciálódását.

A strontium a Ca-ot helyettesítve kötődik az osteoblastok és az osteoclastok Ca kötő receptorához. Ennek hatására nemcsak a csontbontását csökkenti, hanem az osteoblastok aktivitásának fokozásával a csontfelépítést is fokozza. Hatása igen összetett, növeli a kortikális állomány mennyiségét, javítja a csont geometriáját is. A PTHfiziológiásan ugyan a csontlebotást fokozza, azonban időszakosan adva az emberi PTH (teriparatid) növeli a csontfelépítést és a csont tömegét.

A nemzetközi ajánlások nem javasolják a kezelés rövid távú ellenőrzéseként a néhány héten vagy hónapon belül vizsgált, csontspecifikus szérum-markerek szintjének mérését. Hosszú távú ellenőrzésre évenkénti DEXA vizsgálatot érdemes végezni a kezelés első 5 évében, később pedig 2 évente. Az összehasonlíthatóság érdekében fontos, hogy ugyanazon a készüléken történjen a mérés. A Brit Gasztroenterológiai Társaság ajánlása szerint, amennyiben a kezelés ellenére a BMD a kiindulási értékhez képest több mint 4%-al csökken, akkor azon módosítani kell.

1.6.2. Coelaiakia

Glutén mentes étrend kedvező hatással van a csontanyagcserére. A diétát tartó betegekben kevésbé fordul elő csontvesztés. Mora és mtsai. 30 beteg BMD értékeit vizsgálták, akik legalább 5 évig GFD-t tartottak. A csontsűrűség és a csontanyagcsere jelzők szintje teljesen normalizálódott az 5. év végére (153). Egy évig betartott GFD jelentősen javíthatja a frissen diagnosztizált CeD gyermekek(154) és serdülők csontsűrűségét. Fiatal betegekben a diéta hatására a csonttömeg eléri az egészséges populációban mérhető értéket. Felnőttekben a diéta szintén javítja, de csak ritkán képes megközelíteni a normál csonttömeget.

A fentiek alapján egyértelmű, hogy az osteoporosis korai diagnózisa és GFD megtartása fontos a csonttörések megelőzéséhez. Egyetért az irodalom abban, hogy a denzitometriás vizsgálatot a diagnóziskor el kell végezni, de a kontrollvizsgálatok időzítése nem tisztázott - logikusnak látszik az első évet követően, később pedig az eredmények függvényében.

Csökkent csontsűrűség megjelenhet a perifériás csontokon annak ellenére, hogy GFD hatására az ágyéki csigolyák és a combcsontok sűrűsége normálissá válik(155). A perifériás csontok BMD csökkenésének gyakori oka a hyperparathyreosis, amit érdemes minden betegben vizsgálni.

Kalciummal és D-vitaminnal végzett kiegészítő terápia alkalmazása javíthatja a kezelés sikerét (156). Biszfoszfonátokkal, hormonpótló kezelésekkel és a többi terápiás lehetőséggel kapcsolatban a megfelelő irányelvek meghatározásához további vizsgálatokra van szükség.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célunk volt felmérni a gyulladással járó bélbetegségekhez és a CeD-hoz köthető, de nem egyöntetűen besorolható speciális betegcsoportokban, így a mikroszkópos colitisben és a dermatitis herpetiformisban előforduló csontvesztés mértékét.

Emellett célul tűztük ki a hazai IBD-s beteganyagban a D-vitamin ellátottság felmérését.

Szerettük volna továbbá megvizsgálni, hogy a postmenopausas osteoporosisban szenvedő betegcsoportban alkalmazható törési kockázat jósló rendszer alkalmazható-e gyulladással járó bélbetegségekben, és vajon milyen következményekkel.

E célok eléréséhez a következő kérdéseket tettük fel a munka megtervezése folyamán:

1. Kell-e számolnunk mikroszkópos colitisben szenvedő betegek csontsűrűség csökkenésével?
 - a. Van-e csontsűrűségcsökkenés MC-ben, ha igen akkor ez a gyulladással járó bélbetegségnél tapasztalható csontvesztéshez képest kisebb vagy nagyobb mértékű?
 - b. Van-e csontanyagcsere eltérés MC-ban?Eltérő mértékű-e az esetleges változás a gyulladással járó bélbetegségnél tapasztalttól?
 - c. Van-e különbség a csontanyagcsere szempontjából a különböző kockázati tényezőkkel bíró MC betegek között?
2. Kell-e számolnunk dermatitis herpetiformisban szenvedő betegek csontsűrűség csökkenésével?
 - a. Van-e csontsűrűségcsökkenés DH-ban, ha igen akkor ez aCeD-ben tapasztalhatóhoz képest kisebb vagy nagyobb mértékű?
 - b. Van-e összefüggés a DH-ban tapasztalható csontsűrűség csökkenés és a bélboholyatrophia között? Van-e felszívódási zavarra utaló jel DH betegekben, amely kapcsolatban állhat a csontanyagcsere változással?

3. Magyarországon élő gyulladássos bélbetegek törési kockázata és D-vitamin szintje:
- Milyen mértékű a Magyarországon élő gyulladássos bélbetegek törési kockázata? Különbözik-e a törési rizikó IBD két fő típusában (UC,CD)? Befolyásolja-e a törési rizikót a betegség viselkedése és kiterjedése?
 - A diagnosztikus eszköztárat figyelembe véve hol van a FRAX meghatározásának a helye? Ki kell-e egészíteni a klinikai paramétereken alapuló FRAX meghatározását DEXA vizsgálattal?
 - Milyen arányban fordul elő D-vitamin hiány Magyarországon élő IBD betegekben? Különbözik-e IBD két fő típusában (UC, CD) a betegek D-vitamin ellátottság?
 - Összefügg-e a D-vitamin szint a gyulladássos bélbetegek betegség aktivitásával, a betegség viselkedésével és kiterjedésével?

A háromkérdéskör megválaszolásával azt reméltük, hogy közelebb juthatunk a klasszikus és kevésbé klasszikus bélbetegségekben tapasztalt csontanyagcsere-változások megértéséhez. A kérdések megválaszolásához három vizsgálatot terveztünk.

A.:A csontsűrűséget és a csontanyagcsere pillanatnyi állapotát jellemző biokémiai paramétereket mértük MC és CD betegekben, illetve egészséges kontrollokban. Az eredményektől reméltük a választ az 1 a-c. pontban feltett kérdésekre.

B.:CeD és DH-ban szenvedő betegek csont ásványianyag tartalmát és releváns laboratóriumi paramétereit vizsgáltuk és vetettük össze egészséges kontrollokban mért értékekkel. Az eredményektől reméltük, hogy választ adnak az 2 a-b. pontban feltett kérdésekre.

C.: Felmértük a gyulladássos bélbetegek törési rizikóját a Magyarországra validált online FRAX kalkulátor segítségével a combnyak BMD-vel és BMD nélkül, a kapott adatokat összevetettük.Rögzítettük a betegek csontanyagcsereére és kezelésére vonatkozó anamnézisének és az életmódra vonatkozó adatokat. Felmértük a betegek D-vitamin szintjeit és összevetettük a betegség aktivitásával, viselkedésével és kiterjedésével. A felszívódási zavar mértékét ebben a vizsgálatban is figyelembe vettük. Az eredményektől reméltük, hogy választ adnak az 3 a-d. pontban feltett kérdésekre.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. BETEGEK

Az „A” és „B” jelű vizsgálatunkban klinikánk, „C” jelű vizsgálatunkba további 2 hazai gasztroenterológiai centrumban gondozottbélbetegeket vontunk be ajáróbeteg szakrendeléseken, a megjelenés sorrendjében. Mikroszkópos colitises betegek egy részét az I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet adatbázisából kerestük ki és levél útján vettük fel velük a kapcsolatot. A CeD-s és DH-ban szenvedő betegeket a klinika szakrendelésén kértük meg a vizsgálatban való részvételre, a DH-s betegek diagnózisát a legtöbb esetben a Semmeweis Egyetem Bőrgyógyászati Klinikája állította fel vagy erősítette meg.

A vizsgálati protokollt a helyi etikai bizottságok korábban elfogadták, a betegek a vizsgálatokba írásban beleegyeztek.

A személyes találkozók alkalmával a diagnózisok alapjait minden esetben újra áttekintettük. Mindegyik betegség típusban figyelembe vettük a klinikai képet, az endoszkópos és radiológiai eltéréseket, valamint a szövettani diagnózist.

Gyulladásos bélbetegekben és mikroszkópos colitisben a tünetek értékelésekor a híg székletek számát, véres vagy nyákos székletet, hasi fájdalmat, sürgető székelési ingeret, lázat, 6 hónapon belül bekövetkezett 10%-os (vagy rövidebb idő alatt ezzel arányos) testsúlyvesztést fogadtuk el pozitív kritériumként. A CeD-ra jellemzőnek fogadtuk el a klinikai tüneteket hasmenés, steatorrhoea, puffadás, ismeretlen eredetű ismétlődő hasi fájdalom esetén.

Az endoszkópos vizsgálatokat döntően a klinika endoszkópos laborjában Olympus GIF 130 és GIF140 sorozatszámú videoendoscopokkal végeztük. A nem a klinikán készült, hozott endoscopos leletek esetében CD-re specifikus jelként fogadtuk el a vastagbélben leírt serpiginosus, fibrines alapú fekélyekről, érintett és ép nyálkahártyarészletekről, aphtoid léziókról szóló leírásokat. Colitis ulcerosara specifikusnak tekintettük az egybefüggő szakaszokat érintő hyperaemias környezetű, fényvesztett, fokozottan vascularizált, különálló vagy összefolyó petechiform léziókkal jellemezhető nyálkahártyaszakaszokat. Coeliakiára specifikus jelként fogadtuk el a

duodenumban ellapult nyálkahártya redőzetet és annak ödémásfellazulását, tágabb crypta nyílások miatt mozaikszerű rajzolat.

Gyulladásos típusú CD és UC esetében pozitív kritériumként értékeltük a megvastagodott falú bélszakasz, hasi nyirokcsomó, szűkületet követő következményesen tág bélszakasz, és hasi tályog UH, CT vagy CT-enteroclysis, vagy MR, MR-enteroclysis jeleit. A végbél-táji fisztulák radiológiai igazolására hasi és/vagy kismedencei UH, CT vagy MR vizsgálat eredményeit tekintettük alapnak.

A szövettani diagnózisok értékelésekor a szövettani mintát hematoxin-eosin festékekkel festve fénymikroszkóppal vizsgálva a pathológus az esetek többségében a klasszikus IBD fennállásának valószínűségi fokát adja meg, majd megpróbálja a típust meghatározni. A valószínűség közepes fokát pozitív szövettani diagnózisként fogadtuk el. MC-ben a 2002-ben oxfordi szerzők által publikált kritériumokat vettük alapul(66), a mintákat egy pathológus ismét kiértékelte. A DH és CeD páciensek esetében a diagnóziskor készült duodenum biopsziát használtuk. Az észlelt boholyatrófiát MO klasszifikációnak megfelelően 7 kategóriába osztottuk: 0. normál mucosa, 1. emelkedett IEL szám, 2. crypta hyperplasia és emelkedett IEL szám, 3. a-enyhe, b-közepes, c-súlyos boholyatrophia és fokozott IEL szám, 4. totális boholyatrophia(45).

Gyulladásos bélbetegekben a diagnózis felállítása megfelelt a Lennard-Jones kritériumoknak(157), a betegség osztályozása pedig a montreali beosztásnak(24).A hármas kritériumrendszer két feltételének teljesülésekor a diagnózist igazoltnak tekintettük.

A DH diagnózist a jellemző klinikai kép alapján és az érintetlen bőrterületekből vett, direkt immunfluoreszcenciával vizsgált minta szövettani képe (dermális papillákban jelen lévő IgA depositumok) alapján állítottuk fel.

Coeliakia diagnózist klinikai tünetek alapján, laboratóriumi szerológiai vizsgálatok és a vékonybél biopszia szövettani eredményére alapoztuk.

A vizsgálatba nem vontunk be olyan betegeket, akik egyéb krónikus betegségben is szenvedtek, ismert pajzsmirigy vagy mellékpajzsmirigy betegségük volt. Kizárási kritériumként értékeltük, ha beteg az elmúlt 3 hónapban kortikoszteroid vagy antiporotikus kezelésben részesült.

Kontrollcsoport tagjait az egészséges népességből válogattuk, főként a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika dolgozóiból.

Az „A, B és C” jelű vizsgálatbeteginek és a kontrollcsoport adatait a 8-10. Táblázat szemlélteti.

8. Táblázat: Az „A” jelű vizsgálatbeteginek (mikroszkópos colitises - MC, Crohn-beteg - CD és a kontrollcsoport (healthy control) - HC) adatai.

	HC (n=28)	MC (n=14)	CD (n=28)
Férfi/nő	10/18	2/12	12/16
Átlagéletkor (év)	35.33±10.41 év	49.79±13.06 év*	34.69±11.22 év
Betegség időtartama (év)	-	4.33±1.66	5.03±3.53
LC/CC		10/4	

*p<0.05 HC- egészséges kontrollal és CD-vel összevetve

9. Táblázat: A „B” jelű vizsgálatbeteginek (coeliakiás - CeD, dermatitis herpetiformis - DH és a kontrollcsoport (healthy control) - HC) adatai.

	HC (n=42)	DH (n=53)	CeD (n=34)
Férfi/nő	10/32	25/28	6/28
Átlagéletkor (év)	35.33±10.41	32.18±14.95	38.0±12.1
Betegség időtartama (év)	-	10.96±6.53	10.58±8.69
BMI (kg/m²)	24.25±4.08	23.25±5.07	20.82±2.78
Szérum Ca (mg/dL)	9.48±0.52	9.34±0.44	9.64±0.36

10. Táblázat: A „C” jelű vizsgálatbeteginek (Crohn-betegek - CD és Colitis Ulcerosás páciensek - UC) adatai.

	UC (n=66)	CD (n=187)
Férfi/nő	31/35	93/94
Átlagéletkor (év)	39.45±13.98	35.08±11.71
Betegség időtartama (év)	7.89±6.68	8.02±6.56
BMI (kg/m²)	24.08±5.20	22.66±4.46

3.2. *DENZITOMETRIA*

A csontsűrűség meghatározását DEXA módszerrel végeztük. A denzitometriát a lumbalis 2-4. csigolyán, a bal radiuson és a bal combnyakon végeztük el. A mérésekhez a Hologic QDR 4500C denzitometriás készüléket használtuk. A mérések értékeléséhez a készülék gyártója által biztosított saját szoftver 9.3D verzióját alkalmaztuk. A combnyak denzitásának meghatározásához viszonyításul referencia adatbázisként a NHANES III normatív adatbázist alkalmaztuk. A Z-score-t szintén a gyártó által biztosított referenciagörbék segítségével számoltuk ki. Értékét az egészséges kontrollokhoz nemre és életkorra korrigált eltérés standard deviációjának (SD) többszöröseként adtuk meg. A T-score értékét az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, nemre korrigált SD értékekben adtuk meg. Osteopeniaként definiáltuk a -1 és -2.5 közé eső T-score-al rendelkező, és osteoporosisosnak a -2.5-nél kisebb T-score-ú betegeket, függetlenül attól, az értéket a gerinc vagy a combnyak mérésekor kaptuk. Minőségbiztosítást az antropometriás gerinc-fantomon naponta elvégzett mérés szolgáltatta.

3.3. *LABORATÓRIUMI MÉRÉSEK*

A csontanyagcsere eltéréseinek vizsgálatára betegek véréből a rutin laboratóriumi vizsgálaton kívül Ca, PTH és TSH vizsgálatot végeztünk.

Az „A” jelű vizsgálatban szérum osteocalcin (OC) és beta-CrossLaps(bCL) koncentrációt immunoassay módszerrel mértük (Elecsys N-MID Osteocalcin és Elecsys b-CrossLaps, Roche). Az OC immunoassay 49 aminosavat tartalmazó molekula, melynek stabil fragmentuma 43 aminosavat tartalmaz (N-MID fragmentum). Az immunoassay monoklonális antitesteket alkalmaz a stabil N-MID és az N-terminális fragmentumon elhelyezkedő epitopok ellen. Éhgyomorral, reggel 8 és 9 óra között vettünk vérmintát. A speciális laboratóriumi vizsgálatokhoz EDTA-t tartalmazó alvadásgátolt vérből nyertünk szérumot. A lecentrifugált szérumot több részre szétválasztva -70°C-n tároltuk a felhasználásig. A bCL mérése azon az elven alapul, hogy az I. típusú kollagén-molekula lebomlási termékeként keletkező C-terminális fragmentum alfa-aszpartátsav molekula a csont öregedésével beta-aszpartátsavvá alakul.

Ez az izomerizáció specifikus a csontban lévő I. típusú kollagénre. Az immunoassay ebben az esetben is monoklonális antitestet alkalmaz. A kitek leírása szerint a szérumbCL normális értéke 0-320 pg/ml. Az OC normális értéke nem- és korfüggő, a felső határérték nőkben praemenopausában 312, postmenopausában 413, férfiakban pedig 263 pg/ml.

A „B”jelű vizsgálatban az antiendomysialis antitestet (EMA) indirekt immunfluoreszcenciával mértük, ehhez majom esophagus szakaszt és antihumánIgA másodlagos antitesthez kapcsolt fluorescein izotiocianátot használtunk.

A „C”jelű vizsgálatban a betegek szérumából Roche electrochemiluminescence immunoassay technikával mértük a 25-OH D-vitamint. A vizsgálatkor nem szedtek D-vitamint a betegek. D-vitamin hiányosnak tekintettük a beteget, ha a 25-OH D-vitamint szérumb szintje nem volt nagyobb, mint 15 ng/mL, 15-30 ng/mL között elégtelen D-vitamin szintnek, 30 ng/mL felett normálnak tekintettük.

3.4. EGYÉB

A „C”jelű vizsgálatban kérdőív segítségével felmértük a betegek csontanyagcserére és kezelésére vonatkozó anamnéziséit. Az életmódra vonatkozó adatokat szintén rögzítettük. A felszívódási zavar mértékét a Malnutrition Universal Screening Tool segítségével becsültük meg (158).

A betegek törési rizikóját a Magyarországra validált on-line FRAX kalkulátor (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) segítségével határoztuk meg. Az on-line felületre bevittük a betegek korát, nemét, magasságát, testsúlyát, dohányzási szokásait, alkoholfogyasztásra vonatkozó adatait, ezt követően az előző töréseket, anyai törési anamnézist, szteroid használatot, ismert másodlagos osteoporosisra illetve átárusuló rheumatoid arthritisra vonatkozó információkat is beillesztettük. Ez alapján a rendszer megadta az betegek törési kockázatát az elkövetkezendő 10 évre (k-FRAX). A következő lépésben ezt kiegészítettük a combnyakon mért BMD eredményével, így megkaptuk a bmd-FRAX-ot. A kapott adatokat összevetettük.

A betegek korábban kapott kumulatív szteroidadagjának számításakor a betegség lefolyás alatti szteroid indukciós kezeléseket átlagos-, és az utolsó 3 évben történt indukciós kezeléseket pontos számát vettük alapul. Pontos kórtörténeti adatok esetén, a

dokumentáció alapján a kalkulált értékkel, hiányos adatok esetén az irányelveknek megfelelő indukciós és leépítési sémával (0,75mg/testsúly-kilogramm prednisolon egyenértékű szteroid adaggal kezdve és 5mg/hét csökkentéssel) számoltunk.

A fizikai aktivitást a betegek bevallása alapján, négyes skálán határoztuk meg inaktívtól a sportolóig (0-3).

3.5. *STATISZTIKAI ELEMZÉS*

A statisztikai számításokat az SPSS 9 statisztikai programmal végeztük. Egy és kétmintás t-próba, és Pearson-féle korreláció-számításokat végeztünk. Az eredményeket átlag±SD formában adtuk meg. Statisztikailag szignifikánsnak vettük a különbségeket, ha $p < 0.05$.

4. EREDMÉNYEK

4.1. AZ „A” JELŰ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

Az „A” jelű vizsgálatunkba 14 MC beteg valamint 28 CD beteget és egészséges kontrollt vontunk be.

Crohn-betegekben és MC-ben szenvedőkben nagyobb arányban fordult elő csökkent csontsűrűség (T-score<-1.0), mint az egészséges kontroll személyekben (CD: 60 % (n=17), MC 57% (n=8), HC: 10.7 % (n=3). A 28 CD beteg közül 5 esetben osteoporosist, 12 esetben osteopeniát állapítottunk meg. A MC beteg csoportban 1-nek volt osteoporosisa és 7-nek osteopeniája. Az egészségesekben csak 3 esetben találtunk osteopeniát, súlyosabb csontsűrűség csökkenést (osteoporosist) pedig nem tapasztaltunk. Az összesített adatokat a 11. táblázat tartalmazza.

11.Táblázat:Az „A” jelű vizsgálatbetegeinek(mikroszkópos colitises - MC, Crohn-beteg –CD) és a kontrollcsoport (healthy control) - HCsontritkulásra vonatkozó adatai.

	HC	MC	Szignifikancia (MC vs. CD)	CD
Csökkent csontsűrűség (T-score<-1)	3(10.7%)	8(57%)**	NS	17(60%)**
Osteopenia (-2.5<T-score<-1)	3(10.7%)	7(50%)**	NS	12(42%)**
Osteoporosis (T-score<-2.5)	0%	1(7%)	NS	5(17.8%)

*p<0.05, **p<0.01 kontrollokkal összevetve

MC betegekben a combnyakon és a radiuson nagyobb mértékű csontsűrűség csökkenés volt mérhető a kontrollcsoporttal szemben. A csigolyákon mért BMD értékeken csökkenő tendencia volt megfigyelhető egészségesek, MC és CD betegek csontsűrűségének összevetése kapcsán. Az összesített adatokat a 12. Táblázat tartalmazza.

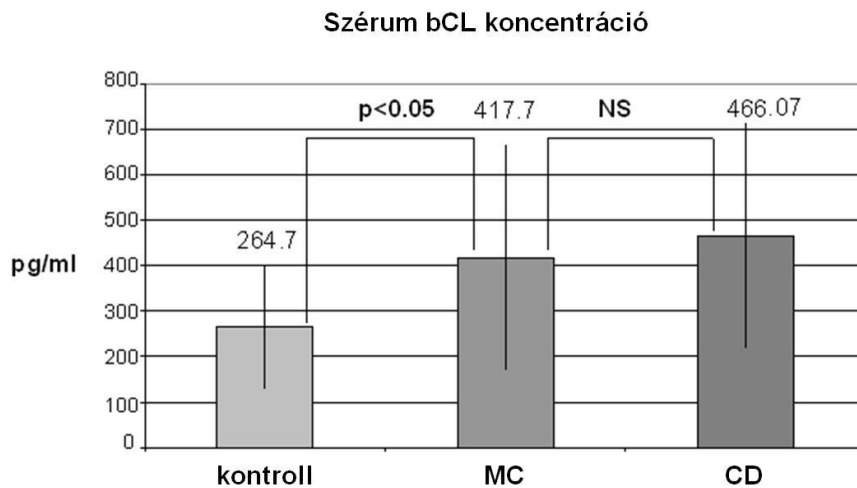
12.Táblázat:Az „A” jelű vizsgálatbetegeinek(mikroszkópos colitises - MC, Crohn-beteg – CD) és a kontrollcsoport (healthy control) - HCösszesített BMD adatai.

	HC	MC	Szignifikancia (MC vs. CD)	CD
Femoral BMD (g/cm ²)	1.056±0.126	0.852±0.165**	ns.	0.807±0.136**
Lumbal BMD (g/cm ²)	0.949±0.112	0.928±0.156	p<0.05	0.847±0.112
Radius BMD (g/cm ²)	0.667±0.072	0.565±0.093*	ns.	0.672±0.056*
Femoral T-score	-0.211±1.053	-0.638±1.437	ns.	-0.607±1.09
Lumbal T-score	-1.328±1.041	-1.203±1.42	ns.	-1.390±1.124
Radius T-score	-0.882±1.106	-1.370±1.135*	ns.	-1.090±1.236*

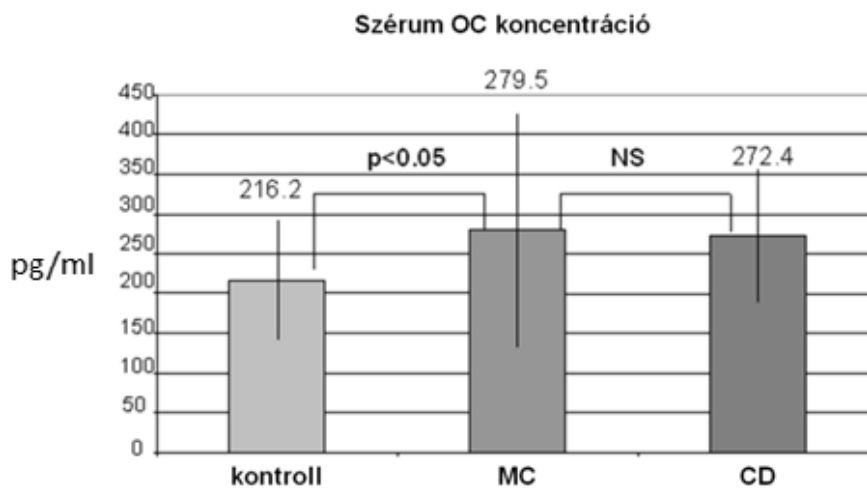
*p<0.05, **p<0.01 kontrollokkal összevetve

A combnyakon és a radiuson mért T-score szintén csökkent volt mindkét betegcsoportban az egészségesekhez képest, itt azonban a MC betegek értékei voltak a CD betegeknél alacsonyabbak.

A csontanyagcserére jellemző csontmarkerek szérumszintjének vizsgálatakor azt tapasztaltuk, hogy mindkét betegcsoportban emelkedett volt a csontlebontást jelző bCL koncentráció, de kifejezettebb növekedést láttunk CD-csoportban (4. Ábra). Az OC koncentráció szignifikánsan magasabb volt a CD, és MC betegekben az egészséges kontrollokéhoz képest(5. Ábra).



4.Ábra: Az „A” jelű vizsgálat betegeinek (mikroszkópos colitises - MC, Crohn-beteg – CD) és a kontrollcsoport (healthy control – HC) bCL koncentrációja.

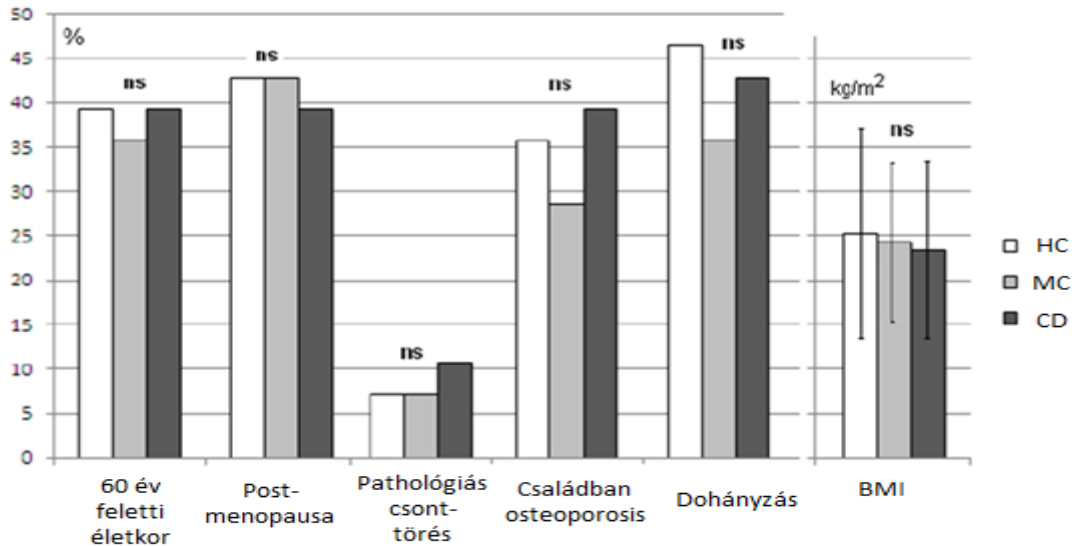


5.Ábra: Az „A” jelű vizsgálatbetegeinek(mikroszkópos colitises - MC, Crohn-beteg – CD) és a kontrollcsoport (healthy control – HC) osteocalcin - OC koncentrációja.

Negatív korreláció volt tapasztalható a bCL szérumb szintje és a combnyak, valamint a radius T-score értékek között CD (-0.83 és -0.79, $p < 0.05$) és MC (-0.8 és -0.77, $p < 0.05$) betegeknél egyaránt.

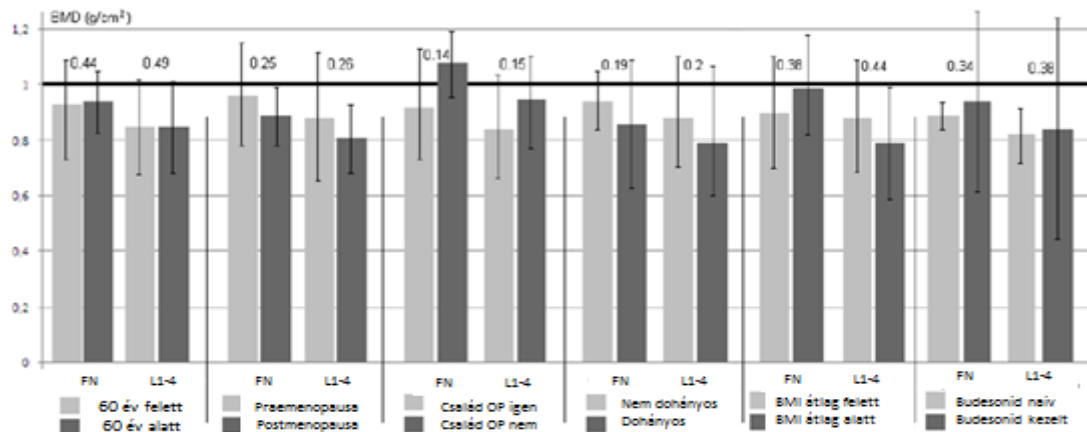
Az ajánlásokban említett (6, 7) kockázati tényezők, így a 60 év feletti életkor, a postmenopausalis status, a korábbi patológiás csonttörések száma, a családban előforduló csonttritkulás aránya ugyanolyan arányban volt jelen az MC, CD

betegcsoportokban és az egészséges kontrollokban, illetve az egyes csoportok BMI-je sem különbözött (6. Ábra).



6.Ábra: Csökkent csontdenzitás aránya csontritkulás rizikófaktorainak figyelembevételével.

Ezeknek a kockázati tényezőknek a megléte vagy hiánya nem befolyásolta a csontvesztés mértékét MC betegekben (7. Ábra).



7. Ábra: Microszkopos colitises (MC) betegek csontdenzitása a csontritkulás kockázati tényezőinek figyelembevételével.

Tekintettel arra, hogy a budesonid MC kezelésében az elsőként választandó gyógyszerek között van, és e hatóanyagnak is lehetnek szisztémás szteroid hatásai,

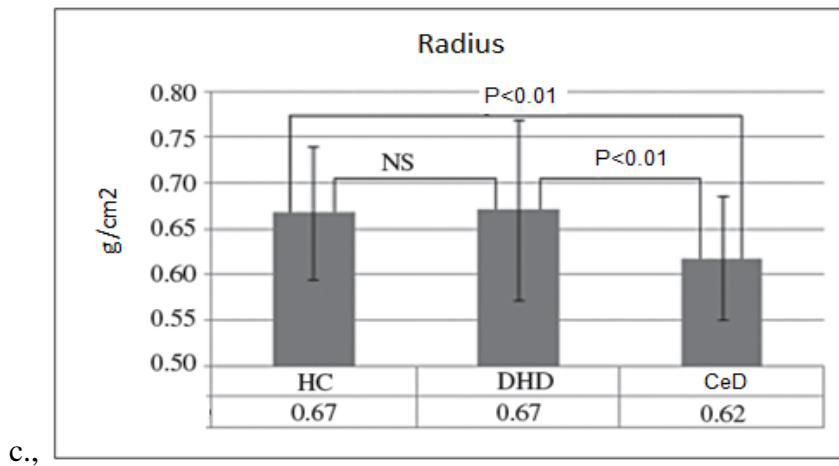
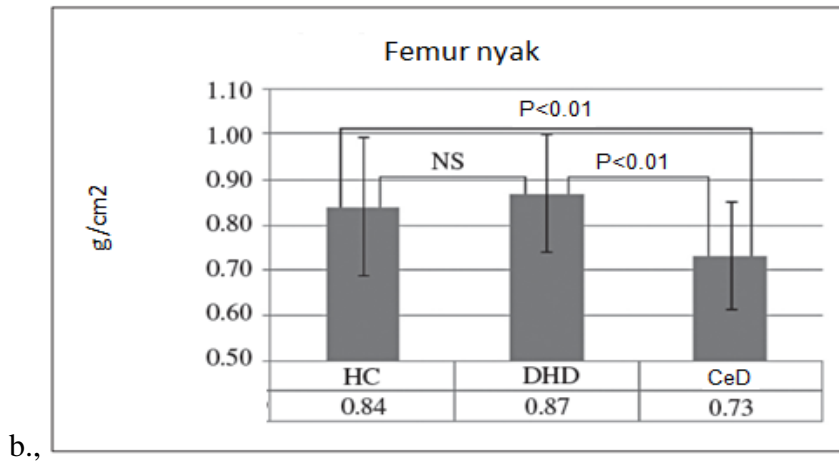
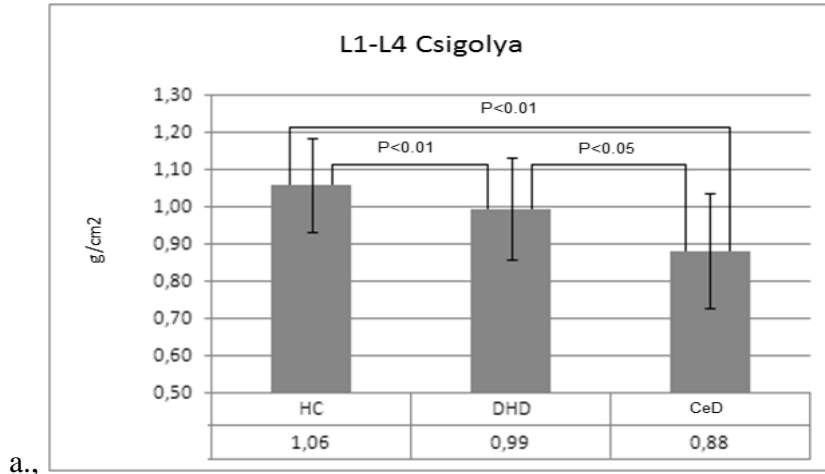
megvizsgáltuk, hogy a budesonidot szedő illetve „budesonid naiv” betegek csontdenzitása között van-e különbség. Azt mértük, hogy a budesonid naiv MC betegek femuron és radiuson mért átlagos T-score-ja is alacsony volt (-1.68 ± 0.16 g/cm² és -1.7 ± 0.98 g/cm²).

A szérum Ca és a PTH koncentrációja mind a három betegcsoportban változatlanul az élettani határokon belül volt (Ca: MC: 2.36 ± 0.08 mg/ml, CD: 2.42 ± 0.11 mg/ml és HC: 2.39 ± 0.09 mg/ml; PTH: MC: 36.64 ± 8.75 pg/ml, CD: 38.76 ± 12.69 pg/ml és HC: 34.76 ± 9.82 pg/ml).

4.2. A „B” JELŰ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

Vizsgálatunkba 53 panaszmentes DH és 43 CeDbeteget, valamint 42 egészséges kontrollt vontunk be. A CeDbetegek átlag életkora 38.0 ± 12.1 év, DH-s betegeké 32.18 ± 14.95 év, míg a kontroll csoporté 35.33 ± 10.41 év volt (ns). A menopausas nők aránya CeD, DH betegek és egészségesek esetében 8.8%, 7.4% és 7.1% volt. CeD betegek közül 11.8%-nak voltak enyhe gasztrointesztinális panszai (puffadás, laza széklet), de hasmenése nem volt egyiküknek sem. Hasonló volt a gasztrointesztinális panaszokkal rendelkezők aránya (15.1%) DH csoportban, de bőrtüneteik nem voltak.

Ismert adat, hogy az egyes betegségekben eltérő lehet a kortikális és a trabekuláris csontot érintő csontvesztés aránya. A femur nyakon és a radiuson mért értékek elsősorban a kortikális csont denzitásáról, míg a gerincen mért értékek főként a trabekuláris állomány denzitásáról tájékoztatnak. Dermatitis herpetiformisban és CeD-ben szenvedő páciensek lumbalis csontsűrűsége szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az egészséges kontrolloké (0.993 ± 0.136 g/cm² és 0.880 ± 0.155 g/cm² vs. 1.0565 ± 0.126 g/cm²; $p < 0.01$), DH betegekben a csontvesztés azonban kisebb mértékű volt. A főként kortikális állományból álló csontok sűrűsége (femur és radius) nem tért el szignifikánsan DH betegekben a kontroll páciensekéhez képest. Coeliákiában azonban a BMD szignifikánsan alacsonyabb volt a femuron és a radiuson is (0.733 ± 0.151 g/cm² vs. 0.841 ± 0.119 g/cm², $p < 0.01$; illetve 0.618 ± 0.067 g/cm² vs. 0.667 ± 0.072 g/cm², $p < 0.05$) az egészséges kontrollokhoz viszonyítva (8. a., b.ésc.Ábra).



8. Ábra A lumbalis (a), a combnyakon (b) és a radiuson (c) mért BMD értékek CeD és DH betegekben, valamint és egészséges kontrollszemélyek (HC) esetében.

Tekintettel arra, hogy a terápiás beavatkozások a WHO ajánlásnak megfelelően mindig a T-score értékek alapján történnek, megvizsgáltuk, hogy e számított paraméterben van-e eltérés a betegcsoportok és az egészséges kontrollok között. A lumbalis gerinc denzitás-értékeiből számított T-score-k DH betegekben szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a HC csoportban, de nem olyan mértékben, mint a CeD betegeké. A combnyak esetében is hasonló tendencia volt tapasztalható, míg a radiuson mért értékek között nem mutatkozott szignifikáns különbség a két betegcsoport között, de az értékek alacsonyabbak voltak, mint a HC csoportban (13. Táblázat).

13.Táblázat: A csontsűrűség vizsgálat eredményei CeD, DH és egészséges kontrollszemélyek (HC) esetében.

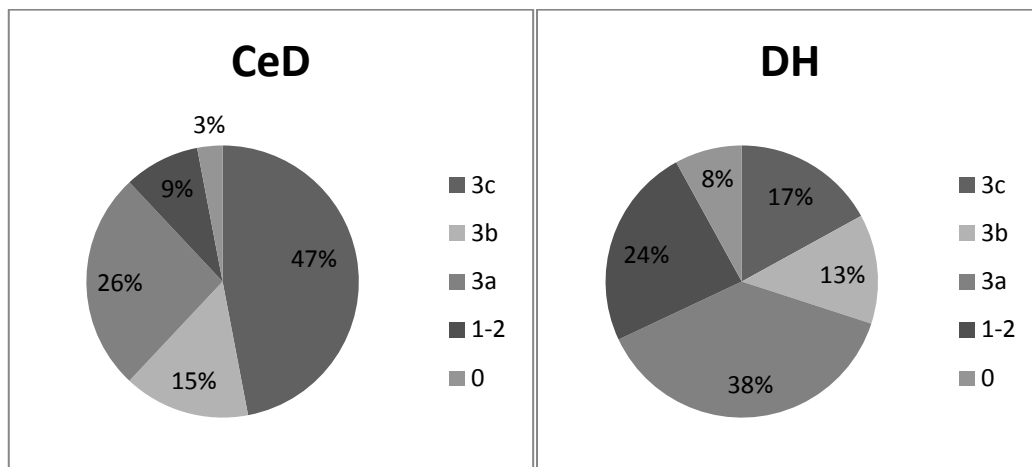
	BMD (g/cm²)	T-score	Z-score
Lumbalis régió			
CeD	0.880±0.155	-1.848±1.398	-1.490±1.263
DH	0.993±0.136	-0.855±1.227	-0.509±1.216
HC	1.056±0.126	-0.269±1.151	-0.060±1.173
Szignifikancia (DH vs. CeD)	p<0.01	p<0.01	p<0.01
Szignifikancia (DH vs. HC)	p<0.05	p<0.05	NS
Szignifikancia (CeD vs. HC)	p<0.01	p<0.01	p<0.01
Bal combnyak			
CeD	0.733±0.151	-1.165±1.295	-0.784±1.131
DH	0.870±0.128	-0.182±1.183	0.224±0.890
HC	0.841±0.119	-0.211±1.053	0.009±0.984
Szignifikancia(DH vs. CeD)	p<0.01	p<0.01	p<0.01
Szignifikancia (DH vs. HC)	NS	NS	NS
Szignifikancia (CeD vs. HC)	p<0.01	p<0.01	p<0.01
Nem-domináns radius			
CeD	0.618±0.068	-1.551±1.329	-1.226±1.358
DH	0.670±0.098	-1.342±1.378	-0.751±1.114
HC	0.667±0.072	-0.822±1.106	-0.478±1.122
Szignifikancia (DH vs. CeD)	p=0.01	NS	NS
Szignifikancia (DH vs. HC)	NS	p<0.01	NS
Szignifikancia (CeD vs. HC)	p<0.01	p<0.01	p<0.05

Dermatitis herpetiformisban szenvedő páciensek esetében alacsony csontsűrűséget (T-score <-1) mértünk a betegek 49%-ban az ágyéki gerincen (n=26), 58%-ban a radiuson (n=31), de a combnyakon ennek az aránya jóval kisebb (n=11, 21%) volt. Lumbalis gerincen mért T-score-ok alapján 22 (41%) DH beteg volt osteopeniás, 4 (8%) osteoporosisos. A radiuson mért T-score-ok alapján 45%-ban (n=24) találtunk osteopeniát és 13%-ban (n=7) osteoporosist. A femurnyakon számított T-score szerint a betegek 17%-a (n=9) volt osteopeniás, viszont csak 4%-a (n=2) volt osteoporosisos. A CeD-s betegek 62%-ánál (n=21) találtunk csökkent lumbalis, míg 71%-nál csökkent radialis (n=24) csonttömeget. A femoralis csonttritkulás aránya a DH betegekhez képest nagyobbak bizonyult ebben a csoportban (n=17, 50%). Az egészséges kontrollcsoportban a mérés helyétől függetlenül alacsony csonttömeget csak 5%-ban (n=2) észleltünk. A részletes eredményeket a 14. Táblázatban tüntettük fel.

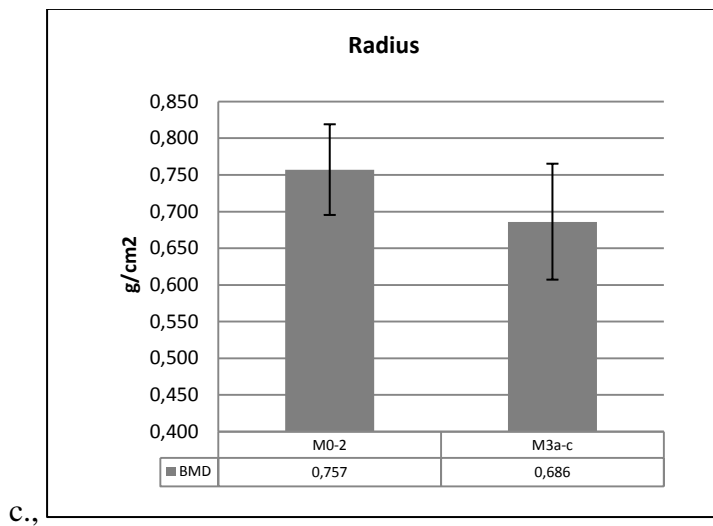
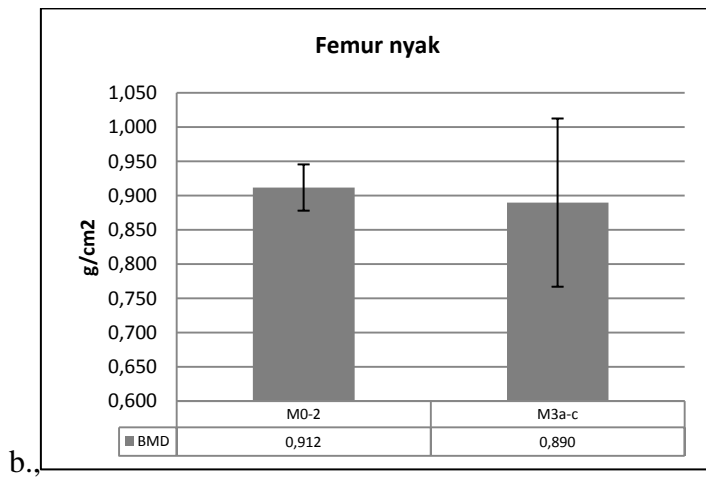
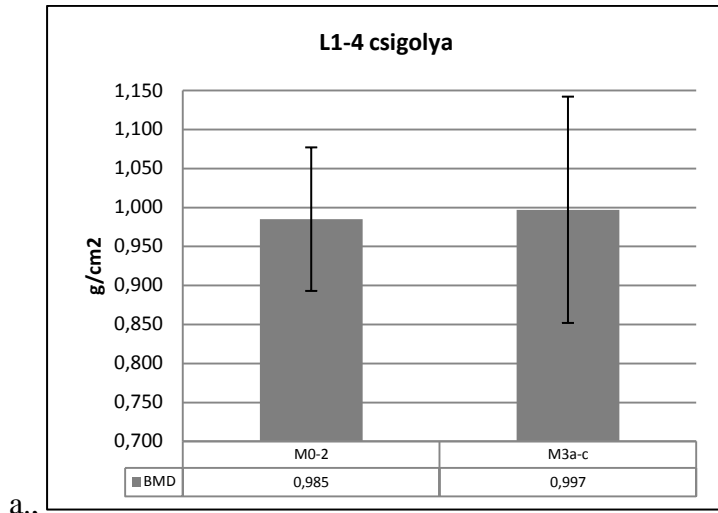
14.Táblázat: A coeliakában (CeD), dermatitis herpetiformis Duhringban (DH) szenvedő páciensek és az egészséges kontrolllok (HC) körében mért csont ásványianyag tartalom (L2L1-4-4: lumbaris 2-4. csigolya; FN: femur nyak; R: radius)

Betegség	Vizsgált Régió	Osteoporosis n (%)	Osteopenia n (%)	Normális n (%)
CeD	L1-4	11(32)	10 (30)	13 (38)
	FN	9 (26)	8 (24)	17 (50)
	R	9 (26)	15 (44)	10 (30)
DH	L1-4	4 (8)	22 (41)	27 (51)
	FN	2 (4)	9 (17)	42 (79)
	R	7 (13)	24 (45)	22 (42)
HC	L1-4	2 (5)	10 (24)	30 (71)
	FN	2 (5)	10 (24)	30 (71)
	R	0 (0)	11 (26)	31 (74)

Irodalmi adat, hogy DH betegekben kimutatható a boholyatrophia és az IEL szám felszaporodása. Tekintettel arra, hogy a szubklinikus, egyéb szomatikus tünetet nem produkáló felszívódási zavar első jele lehet a csontvesztés, kíváncsiak voltunk, hogy a DH betegcsoportban milyen arányban és súlyosságban találjuk meg a CeD-re jellegzetes szövettani eltéréseket. A CeD betegcsoportban nagyobb arányban fordult elő MOféle beosztás szerint súlyosabb fokú vékonybél elváltozás, mint a DH-ban (9-10. Ábra).



9.Ábra: A coeliakában (CeD), dermatitis herpetiformisban (DH) szenvedő páciensek vékonybél-biopsziáinak Marsh-Oberhuber féle beosztása.



10.Ábra: A dermatitis herpetiformisbana lumbalis (a), a combnyakon (b) és a radiuson (c) mért BMD értékek boholyatrophia szerint.

A MO klasszifikációnak megfelelően BMD tekintetében csökkenő tendencia volt megfigyelhető az enyhe (0-2) és súlyos (3a-c fokú) boholyathropiáhozkapcsoltan, de ez nem mutatott szignifikáns eltérést (MO kl. 0-2 és 3a-c BMD:L1-4: $0.985\pm 0,092$ és $0.997\pm 0,145$ g/cm², NS; FN: $0.912\pm 0,034$ és $0.890\pm 0,123$ g/cm², NS; R: $0.757\pm 0,062$ és $0.686\pm 0,079$ g/cm²; NS).

A DH-s páciensek 62%-a volt EMA pozitív, amely nem befolyásolta a csontdenzitást (EMA pozitív és EMA negatív BMD: L1-4: 0.795 ± 0.344 g/cm² és 0.885 ± 0.320 g/cm², NS; FN: 0.553 ± 0.395 vs. 0.698 ± 0.229 g/cm², NS; and R: 0.551 ± 0.272 vs. 0.608 ± 0.204 g/cm²). A csontdenzitás mértéke nem korrelált sem az EMA státusszal, sem az enteropathia mértékével.

A betegek szérum kalcium szintjét a szérum albumin értékekkel korigáltuk. A korigált szérum kalcium értékek esetén nem találtunk szignifikáns különbséget a DH és a CeD csoport között (10.33 ± 0.48 mg/dl vs. 9.89 ± 0.71 mg/dl; NS). Magasabb szérum albumin és foszfát szintet mértünk DH-ben, mint CeD-ben (albumin: 4.58 ± 0.33 mg/dl és 4.46 ± 0.52 mg/dl; $p<0.01$; foszfát: 1.16 ± 0.16 mg/dl vs. 1.14 ± 0.12 mg/dl, $p<0.01$). Coeliakiás betegek BMI-je DH betegnél alacsonyabb volt (20.85 ± 2.78 és 23.25 ± 5.07 kg/m²; $p=0.01$). Az összes résztvevő mellékpajzsmirigy hormonszintje a normál tartományon belül volt.

A DH-s betegek 33%-a nem tartotta be a glutén mentes étrendet. Az osteodenzitometriás értékek nem tértek el szignifikánsan a diétázó és a normál étrendet folytató páciensek között (GFD-t nem tartó és GFD-t tartó: L1-4: 0.995 ± 0.152 és 1.025 ± 0.111 g/cm², NS; FN: 0.833 ± 0.186 és 0.888 ± 0.155 g/cm², NS; R: 0.679 ± 0.146 és 0.670 ± 0.088 g/cm², NS).

4.3. A „C” JELŰ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

A vizsgálatunkba 187 CD és 66 UC beteget vontunk be. Közülük 129 volt nő és 124 férfi. A betegek átlag életkora 35.9 ± 11.7 év volt, 74.7%-uk (n=189) volt 40 év alatti. A menopausas nők száma 15 (5.9%) volt. Betegség kezdetétől eltelt idő átlagosan 8.0 ± 6.6 év volt (CD: 8.0 ± 6.6 és UC: 7.8 ± 6.7 ; NS), amelyből a klinikai adatok alapján átlagosan 24.3 ± 31.0 (CD: 24.4 ± 30.7 és UC: 24.0 ± 32.7 ; NS) hónapon át volt a betegség

aktív szakaszban. A betegek átlagos BMI értéke 23.0 ± 4.7 kg/m² volt. A CD betegek 13%-nak (n=24) volt vékonybelet, 22%-nak (n=41) vastagbelet, 65%-nak (n=122) vékony és vastagbelet, 9%-nak (n=16) felső gasztriointestinális régiót is érintő betegsége. A CD betegek viselkedés, UC betegek kiterjedés szerinti megoszlása a 16. és 18. Táblázatban látható. A lumbalis csigolya T-score alapján a betegek 35% (n=89) osteopeniás, 13% (n=33) osteoporosisos volt. A femurnyakon számított T-score szerint a betegek 34%-a (n=86) volt osteopeniás, viszont csak 4%-uk (n=11) volt osteoporosisos. A radiuson csak 16%-ban találtunk osteopeniát és 5%-ban osteoporosisot. Az átlagos T-score érték a lumbalis gerincen szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkozott, mint a femur T-score érték (-0.601 ± 1.186 vs. -0.867 ± 1.321 , $p < 0.05$). Negyven évnél fiatalabb betegekben a Z-score alacsonyabb volt az L1-L4-es csigolyákon és aR-on, mint a FN-n (L1-4: -0.877 ± 1.339 and R: -0.850 ± 1.156 ; NS vs. -0.504 ± 1.190 ; $p < 0.05$), de nem volt különbség az idősebbekben (L1-4: -0.520 ± 1.217 , R: -0.602 ± 1.046 , FN: -0.481 ± 1.267 ; NS).

4.3.1. Csonttörési kockázat gyulladáisos bélbetegekben

Az összes beteg adatát vizsgálva a major csonttörésekre vonatkozó k-FRAX értékek szignifikánsan nagyobb törési kockázatot mutattak, mint a bmd-FRAX értékek ($3.0 \pm 3.3\%$ és $2.3 \pm 2.5\%$; $p < 0.05$). Hasonló tendencia volt megfigyelhető a csípőtáji törésekre vonatkozó kockázat számításakor (k-FRAX: $0.8 \pm 1.4\%$ és bmd-FRAX: $0.5 \pm 1.2\%$; NS).

Az IBD két típusában a számított FRAX értékek nem különböztek egymástól. Az ún. major (alkar, felkar, csípő, csigolya) törésekre vonatkozó k-FRAX $3.0 \pm 3.4\%$ és $3.0 \pm 3.1\%$, (NS) volt CD és UC betegekben, míg a bmd-FRAX $2.3 \pm 2.6\%$ és $2.3 \pm 2.3\%$ -nak bizonyult (NS) ugyanezekben a betegcsoportokban. Ehhez hasonlóan nem volt különbség a csípőtörés kockázatában sem (k-FRAX: $0.8 \pm 1.5\%$ és $0.7 \pm 1.3\%$, NS; bmd-FRAX: $0.6 \pm 0.4\%$ és $0.4 \pm 0.7\%$, NS) CD és UC betegekben.

Bizonyos klinikai faktorok súlyosabb betegség lefolyással társulnak IBD-ben. Vizsgálatunkban ennek megfelelően a kor, betegség viselkedés és kiterjedés szerint további alcsoportokra osztottuk a betegeket.

Életkor szerint csoportosítva azt tapasztaltuk, hogy UC betegekben 40 éves kor

alatt kevésbé különbözik a k- és a bmd-FRAX, de CD betegekben szignifikánsan több törést jósol a csupán klinikai paramétereket használó k-FRAX (15. táblázat).

15. Táblázat: Törési kockázati mutatók korcsoportok és betegség-típus szerint (CD= Crohn-betegség, UC= colitis ulcerosa, p= szignifikancia, NS= nem szignifikáns).

Betegek kora		40 évesnél idősebbek		40 évesnél fiatalabbak	
Törési kockázat		Major törések	Csípőtáji törések	Major törések	Csípőtáji törések
CD	bmd-FRAX	4.53±4.05	1.4±2.36	1.47±0.81	0.28±0.56
	k-FRAX	5.13±4.1	1.28±1.56	1.98±1.14	0.49±0.82
	p	NS	NS	<0.01	<0.05
UC	bmd-FRAX	4.2±2.7	0.8±1.0	1.1±0.6	0.1±0.3
	k-FRAX	5.3±3.9	1.3±1.9	1.6±1.0	0.3±0.5
	p	NS	NS	NS	NS

16. Táblázat: A betegség természete szerinti k-FRAX és bmd-FRAX értékek (p= szignifikancia, NS= nem szignifikáns).

	Luminális (n=99)		Stenotizáló (n=16)		Penetráló (n=72)	
Törési rizikó	Major törések	Csípőtáji törések	Major törések	Csípőtáji törések	Major törések	Csípőtáji törések
k-FRAX (%)	2.63±3.55	0.74±1.76	2.66±1.72	0.74±0.61	2.86±2.73	0.84±1.46
bmd-FRAX (%)	1.97±2.07	0.44±1.01	1.94±1.06	0.52±0.45	1.84±1.77	0.23±0.49
Szignifikancia	NS	NS	NS	NS	<0.05	<0.05

További alsorozat-elemzéseket végezve betegség viselkedésének megfelelő csoportokat kialakítva a penetráló típusú CD betegekben szintén alacsonyabb volt a

számolt törési rizikó BMD vizsgálattal kiegészítve (16. táblázat).

Nem volt különbség a k- és a bmd-FRAX között CD betegek betegségének Montreáli beosztás szerinti lokalizációját figyelembe véve(17. Táblázat).

17. Táblázat. A Crohn-betegek Montreáli beosztás szerinti kiterjedtsége és a törési rizikók összefüggései

Törési kockázatok		Terminális ileum	Colon	Ileum és colon	Felsőbb bélszakasz
bmd-FRAX	Major	1.89±1.26	1.92±1.32	1.44±0.88	1.57±0.92
	Csípő	0.40±0.51	0.34±0.60	0.29±0.63	1.07±0.80
k-FRAX	Major	2.37±1.71	2.48±1.57	1.73±0.57	1.64±0.71
	Csípő	0.58±0.45	0.50±0.44	0.30±0.19	0.41±0.19
Szignifikancia	Major	NS	NS	NS	NS
	Csípő	NS	NS	NS	NS

Colitis ulcerosában a kiterjedtség (disztális, bal oldali vagy pancolitis) nem befolyásolta a törési kockázatot (18. Táblázat).

18.Táblázat: A törési kockázat a colitis ulcerosa kiterjedtségének függvényében

Törési kockázat	Disztális colitis (n=12)		Disztális colitis (n=12)		Pancolitis (n=42)	
	Major törések	Csípőtáji törések	Major törések	Csípőtáji törések	Major törések	Csípőtáji törések
k-FRAX	4.62±4.78	1.63±2.87	2.20±2.60	0.35±0.66	2.85±2.91	0.58±0.76
bmd-FRAX	2.87±2.78	0.55±1.16	1.42±1.42	0.05±0.08	1.97±1.89	0.24±0.46
Szignifikancia	NS	NS	NS	NS	NS	NS

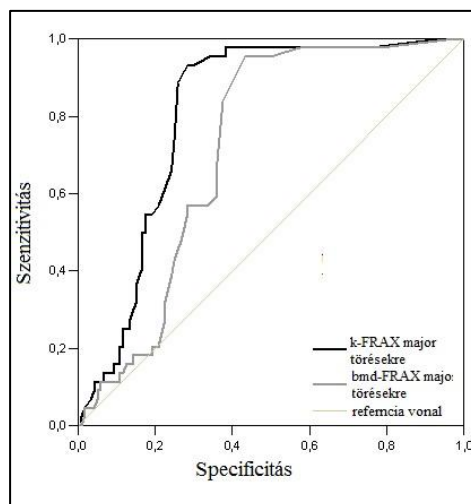
Csonttörést a betegek 26%-a (n=77) szenvedett el, 6%-uk többször is. Csonttörés gyakrabban fordult elő CD, mint UC betegekben (n=60, 32% vs. n=17, 25%). Leggyakrabban a végtagok sérültek, 35%-ban (n=23) a törés un. major töréseknek megfelelő volt (csukló és alkar), azonban combnyaktörés nem fordult elő.

A k-FRAX szignifikánsan magasabb volt bmd-FRAX-nál azokban a betegekben, akik csonttörést szenvedtek (19.Táblázat). Ez az összefüggés mind CD ($3.77\pm 2.88\%$ vs. $2.20\pm 2.12\%$; $p<0.01$), mind UC betegekben megegyezett ($6.65\pm 3.68\%$ vs. $2.36\pm 2.58\%$; NS).

19. Táblázat: Törést szenvedett és nem szenvedett IBD betegek törési rizikója.

Összes beteg	Major törések		k-FRAX- bmd- FRAX p	Combnyak törések		k-FRAX- bmd- FRAX p
	k-FRAX	bmd-FRAX		k-FRAX	bmd-FRAX	
Törést szenvedett betegek	4.2±3.25	2.76±2.44	<0.02	1.26±1.50	0.41±0.77	<0.01
Törést nem szenvedett betegek	2.23±2.24	2.00±2.40	NS	0.46±0.89	0.55±1.37	NS
Szignifikancia	<0.01	NS		<0.01	NS	

Továbbá a majortörésekre vonatkozó legjobb cut-off értéket megkerestük ROC analízissel k-FRAX-ot és bmd-FRAX-ot használva. Azt tapasztaltuk, hogy a görbe alatti terület (area under the curve - AUC), az érzékenység és a fajlagosság értékek magasabbak voltak k-FRAX használatakor (k-FRAX: AUC:0.81; 95% CI:0.74-0.88, érzékenység:89%, fajlagosság:74%, cut-off:2.5%; bmd-FRAX: AUC:0.72; 95% CI:0.64-0.79, érzékenység: 95%, fajlagosság:56%, cut-off:1.25%) (11. Ábra).



11.ÁbraA k-FRAX és bmd-FRAX értékenységének és fajlagosságának összetétele ROC analízissel

Megvizsgáltuk a k-FRAX és bmd-FRAX közötti különbségeket, azon betegekben is, akik a csontvesztés szempontjából legalább egy kockázati tényezővel rendelkeztek (posztmenopausas nő, 50 évnél idősebb, 3 hónapot meghaladó kortikoszteroid terápia, korábbi törés vagy hypogonadizmus). Csak nagyon kevés betegnek (17%, $n = 43$) nem volt ilyen kockázati tényezője, közülük 3 betegnek nem volt törése korábban. A k-FRAX nagyobb törési kockázatot jósolt azokban a betegekben, akiknek legalább egy ilyen rizikófaktora volt (20. táblázat). Ez az adat fenntartással kezelendő, hiszen a kockázati tényezők között szerepel maga a törés is. Az eredmény validálásához prospektív vizsgálatok lennének szükségesek.

20.Táblázat:Csontvesztés szempontjából legalább egy kockázati tényezővel rendelkező IBD-ben szenvedő páciensek törési rizikója

	Major törések			Csípőtáji törések		
	k-FRAX	bmd-FRAX	p	k-FRAX	bmd-FRAX	p
Törést szenvedett betegek	4.43±3.38	2.84±2.54	<0.01	1.34±1.55	0.45±0.81	<0.01
Törést nem szenvedett betegek	3.01±3.80	2.51±2.97	NS	0.77±1.67	0.69±1.58	NS
Szignifikancia	<0.05	NS		NS	NS	

A betegek átlagos kalciumfogyasztása 1144.8 ± 558.8 mg/nap volt. A Malnutrition Universal Screening Tool alapján 55%-a a betegnek nem vagy csak enyhe, 31%-a közepes, 13%-a pedig súlyos volt a becsült felszívódási zavara.

Három hónapot meghaladó szteroidkezelésben a betegek 64%-a, egy éven túl tartó szteroid kezelésben pedig 18%-uk részesült. A betegek átlagosan életükben összesen 9624 ± 17076 mg prednisolon dózisnak megfelelő szisztémás szteroidot kaptak. A kumulatív szteroid dózis egyik IBD típusban sem függött össze sem a k-FRAX (CD: $r=0.08$, UC: $r=0.009$), sem a bmd-FRAX (CD: $r=-0.25$, UC: $r=0.19$) értékével.

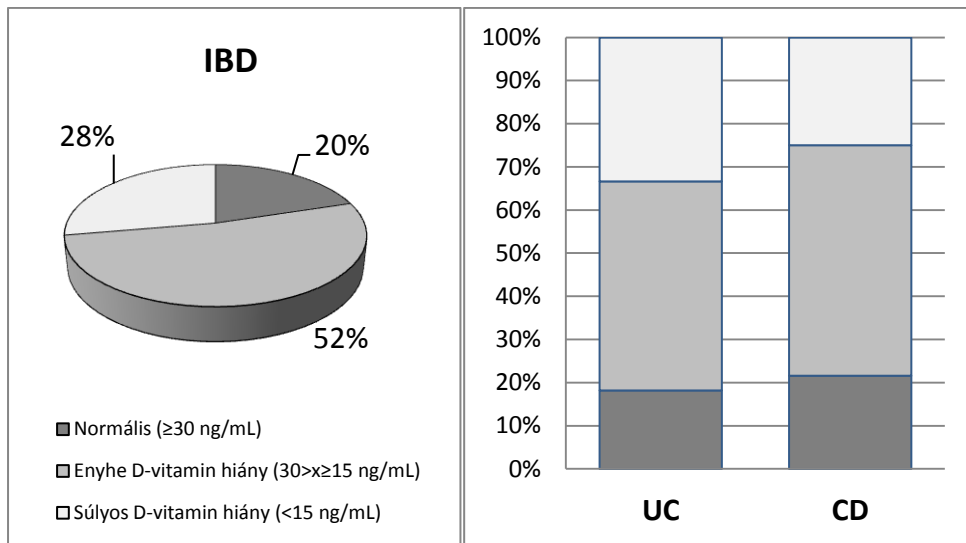
A betegek 71%-a nem dohányzott, 17%-a kevesebb, mint 10 szálát, 11% 10-20 szálát, csupán 1 beteg szívott több mint 20 szálát naponta. A törési rizikót nem befolyásolta a dohányzás mértéke (major FRAX: <10 szál: 3.8 ± 3.9 %, >10 szál: 5.4 ± 6.9 %; NS).

Nem tapasztaltunk összefüggést a FRAX pontszámok és a kalciumbevitel, a fizikai aktivitás, a betegek dohányzási szokásai, a betegség lokalizációja, súlyossága és időtartama között.

Alcsoportok elemzése tekintetében az aktuális szteroidhasználatra és testtömeg-indexre vonatkozóan nem végeztünk külön számításokat, mivel a FRAX rendszer tartalmazza ezeket a paramétereket.

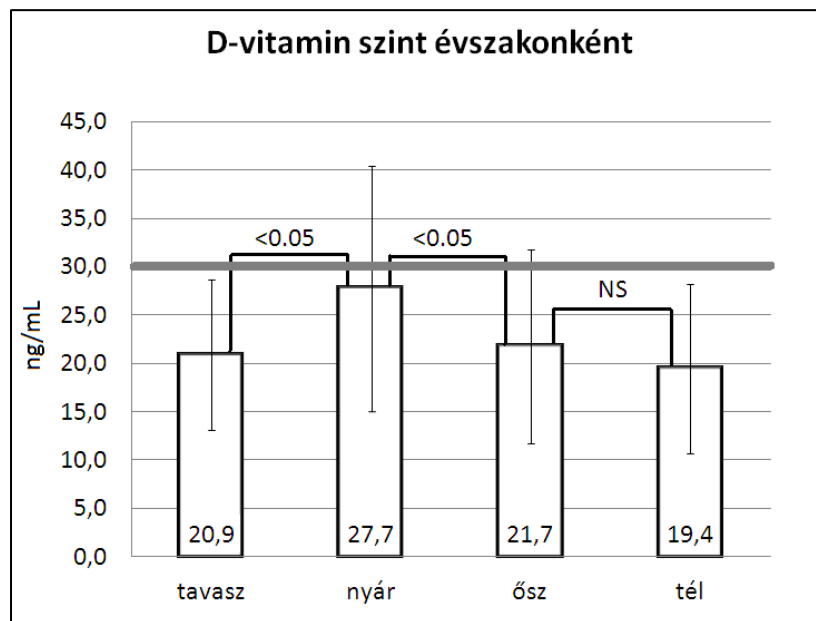
4.3.2. Gyulladásos bélbetegek D-vitamin ellátottsága

A „C” jelű vizsgálatba bevont betegek közül 169-nek (128 CD és 41 UC betegnek) mértük fel a D-vitamin státuszát egy laborvizsgálat alkalmával a megjelenés sorrendjében, függetlenül az évszaktól. A betegek szérumban D-vitamin szintjének átlaga 22.74 ± 10.1 ng/mL volt. A betegek 20%-ában volt megfelelő a D-vitamin ellátottság (>30ng/ml), 52%-nál enyhe D-vitamin hiány (15-30ng/ml), 28%-ánál súlyos (<15ng/ml) D-hypovitaminózis volt diagnosztizálható (12.Ábra).



12.Ábra: D-vitamin hiányos betegek aránya IBD-ben (CD-ben és UC-ben)

A nyári hónapokban szignifikánsan magasabb volt a D-vitamin szintje a betegeknek, mint ősszel vagy télen (13. Ábra).

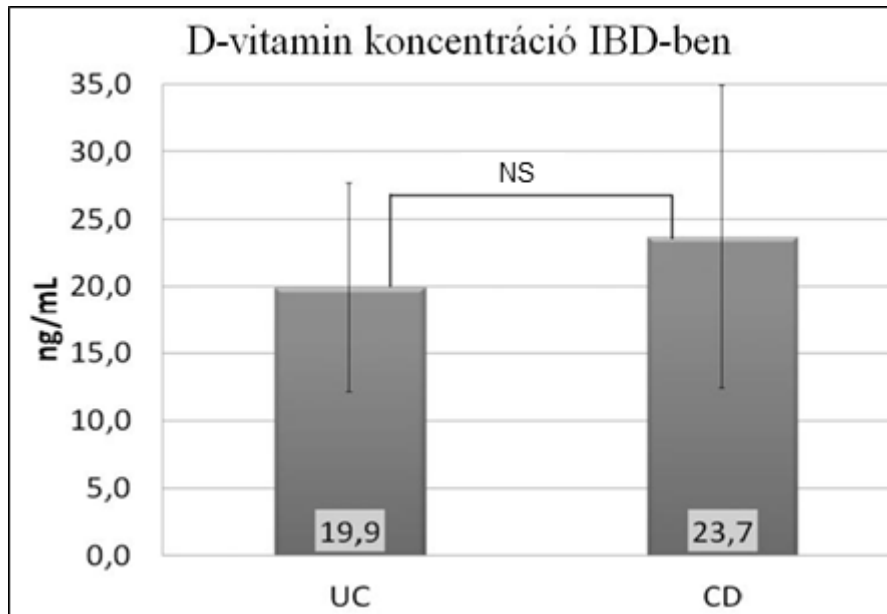


13. Ábra: D-vitamin szint változása évszakonként

Ugyan nem volt szignifikáns különbség férfiak és nők D-vitamin szintje között (férfiak: 21.1 ± 8.0 ng/ml, nők: 20.8 ± 11.3 ng/ml, NS), de nőkben nagyobb arányban

fordult elő a D-vitamin súlyosabb hiánya(nők:17% és férfiak: 3%). A korcsoportok között sem volt szignifikáns eltérés (<30 év: 21.9 ± 8.1 ng/ml, 30-39 év: 24.9 ± 12.0 ng/ml, 40-49 év: 20.3 ± 11.7 ng/ml, 50-59 év: 21.6 ± 11.0 ng/ml, >60 év: 21.0 ± 11.3 ng/ml; NS).

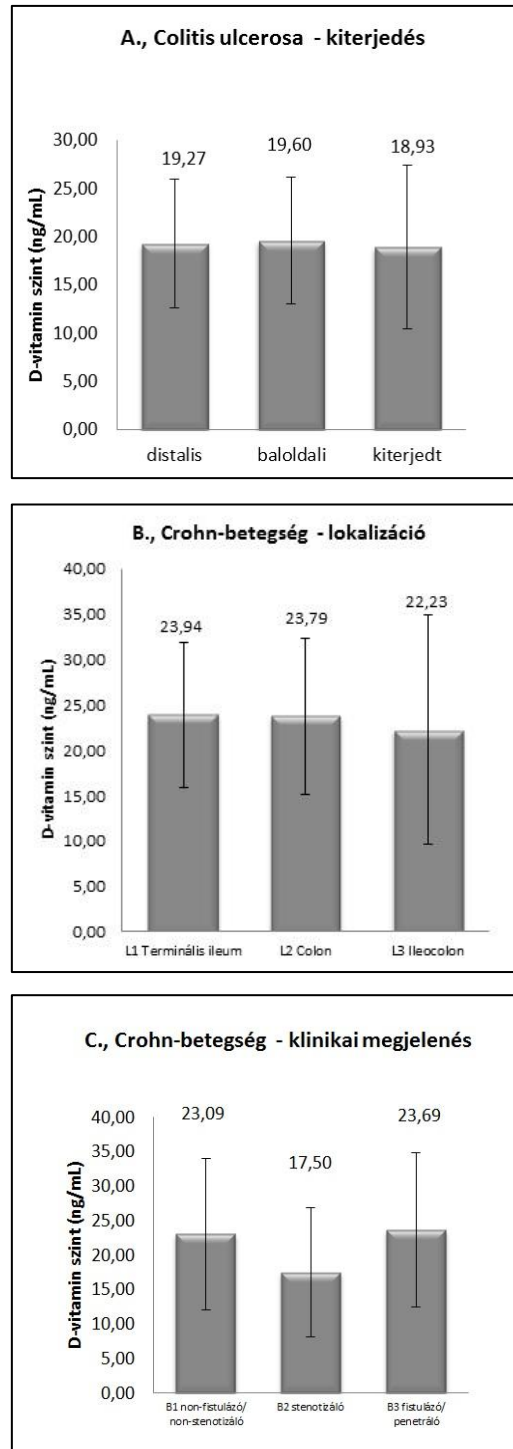
Szintén nem volt különbség CD és UC betegek szérumban D-vitamin szintje között (14. Ábra)



14. Ábra: D-vitamin szint CD és UC betegekben.

Crohn-betegeket a betegség természete (lumunális: 23.09 ± 11.01 ng/ml, szűkületes: 17.5 ± 9.34 ng/ml, pentráló: 23.69 ± 11.24 ng/ml, perianális: 22.08 ± 10.77 ng/ml, NS) és kiterjedése (terminális ileum: 23.94 ± 7.99 ng/ml, colon: 23.79 ± 8.62 ng/ml, ileocolon: 22.23 ± 12.67 ng/ml, NS) szerint további csoportokra osztva sem volt jelentős különbség a D-vitamin szintekben.

A különböző kiterjedtségű UC betegekben sem különböztek a szérumban D-vitamin koncentrációk (distális: 19.27 ± 6.68 ng/ml, bal oldali: 19.6 ± 6.54 ng/ml, kiterjedt: 18.93 ± 8.49 ng/ml). (15. Ábra)



15. Ábra: D-vitamin szint colitis ulcerosás betegekben kiterjedtség (A), Crohn-betegségben lokalizáció (B) és Crohn-betegségben klinikai megjelenés (C) szerint.

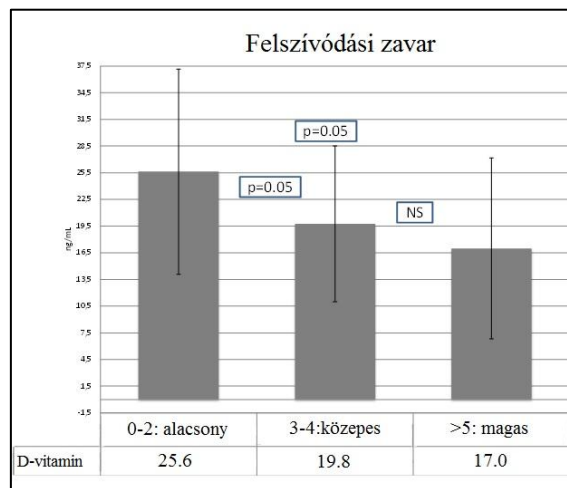
Nem volt korreláció sem a klinikai aktivitási indexek (partialis Mayo-score:-0.143; Crohn-betegség aktivitási index:-0.253), sem a gyulladáshoz laboratóriumi paraméterek (C-reaktív fehérje: 0.008; süllyedés: 0.012) és a D-vitamin szint között.

Nem volt különbség a 3 hónapig szteroid kezelésben már részesült és nem részesült betegek szérumban D-vitamin szintjei között (22.80 ± 8.47 ng/ml vs. 22.17 ± 10.76 ng/ml, NS). A kumulatív szteroid dózis nem függött össze a D-vitamin ellátottsággal ($r = -0.08$).

A betegek 43%-nak volt bélreszekciója. Nem volt jelentős különbség a műtéten átesett és a nem műtött betegek között (22.63 ± 12.33 ng/ml vs. 22.65 ± 9.25 ng/ml).

A betegek átlagos kalcium fogyasztása 1144.8 ± 558.8 mg/nap volt. A Malnutrition Universal Screening Tool alapján a betegek 55%-ában nem, vagy csak enyhe, 31%-ában közepes, 13%-ában pedig súlyos volt a becsült felszívódási zavar.

Ha a Malnutrition Universal Screening Tool alapján számított felszívódási zavar-kockázat szerint osztottuk csoportokra a betegeket, a magasabb rizikójú csoportokban alacsonyabb volt a D-vitamin szint. (16. Ábra)



16. Ábra: D-vitamin szint felszívódási zavar rizikója szerint IBD-ben

Nem volt különbség az osteoporosis, osteopeniás vagy a normál csontdensitású betegek D-vitamin szintjei között (19.47 ± 8.95 vs. 24.10 ± 10.61 vs. 22.84 ± 10.65 , NS). A csontsűrűség értékek és a D-vitamin szint sem mutatott összefüggést (lumbalis gerinc: $r = -0.08$, combnyak: $r = -0.04$).

Ugyan alacsonyabb volt a törést elszenvedett betegekben a szérumszint a törést nem elszenvedett betegekhez képest, de ez nem volt szignifikáns (21.37 ± 9.91 ng/ml vs. 23.14 ± 10.60 ng/ml, NS).

5. MEGBESZÉLÉS

A „csontritkulás” kifejezésről első sorban az öregedéssel járó (szenilis) és a postmenopausalis osteoporosis jut eszünkbe. Ugyanilyen fontos azonban a különböző betegségekhez, mintegy szövődményként társuló következményes csontvesztés, amely – az alapbetegség epidemiológiai jellemzőitől függően - már a fiatalabb korosztályt is érintheti. Ezt a társulást emésztőszervi megbetegedések közül leggyakrabban CeD-ban és IBD-ben figyelhetjük meg.

Gyulladásos bélbetegségben és CeD-ban számos olyan tényező játszhat szerepet a csökkent BMD kialakulásában, amelyek az átlagnépességben nem fordulnak elő (a felszívódási zavar, a csúcs-csonttömeg elmaradása az átlagtól, az alapbetegséget kialakító autoimmun mechanizmus és a betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek). Ezekhez a betegségekhez köthető speciális betegcsoportok csontritkulásáról igen kevés adat áll rendelkezésre.

Mára nyilvánvalóvá vált, hogy a csökkent csontdenzitást nem csak felszívódási zavar, illetve gyógyszer mellékhatás okozza, hanem bizonyos esetekben közöskórtani folyamatok állnak a háttérben. Ilyen esetekben a legtöbbször a gyulladásos citokinek a remodelling egyensúlyát, a kapcsoltságot zavarják meg, és tolják el a folyamatokat a csontbontás felé. Ilyen kórtanú csontanyagcsere változással nem csak gastroenterológiában találkozhatunk, hanem egyéb, gyulladásos vagy autoimmun típusú kórképekben is, amelyek közül a legismertebb a rheumatoid arthritis.

A klasszikus hasmenéssel járó emésztőszervi kórképek, mint az IBD és a CeD ilyen jellegű emésztőszerven kívüli szövődményeit már számos kutatás és széles körben vizsgálta. A kapcsolódó csontvesztés megelőzésére és kezelésére nemzetközi ajánlások vannak. A nem klasszikus, nehezen besorolható kórképekkel kapcsolatban azonban, mint például a mikroszkópos colitis és az emésztőszervi-eltérésekkel is járó dermatitis heretiformissal kapcsolatos csontanyagcsere-eltérések azonban jórészt feltérképezetlenek.

5.1. CSONTANYAGCSERE-VÁLTOZÁSOK MIKROSZKÓPOS COLITISBEN

Manapság egyre gyakrabban állítjuk fel a mikroszkópos colitis diagnózisát. Ez mindenekelőtt annak köszönhető, hogy a gyakorló klinikusok és endoszkóposok között is egyre ismertebbé válik a megbetegedés. A korábban a főként irritábilis bélbetegségnek diagnosztizált idült hasmenéses betegség elsősorban a középkorú vagy idősebb nőket érinti. Jellemző a ciklikusan visszatérő vizes hasmenés, amelyet legtöbbször nem kísér alarmírozó tünet, mint például a vérzés. Súlyosabb esetekben azonban szisztémás tünetekkel, fogyással, felszívódási zavar egyéb klinikai és laboratóriumi jeleivel is számolnunk kell. Egyre többször veszünk azonban szövettani mintát a vastagbél proximálisabb részeiből is, és amennyiben a szövettanász kollégát megfelelő klinikai információval látjuk el, úgy könnyebben diagnosztizálható ez a specifikus gyógyszeres kezelésre egyébként jól reagáló betegség. A figyelem felkeltésében nagy szerepet játszottak azok, a főként Skandináviából származó felmérések, amelyek szerint a MC gyakorisága az északi országokban megközelíti a klasszikus IBD előfordulási gyakoriságát(49). Ugyanakkor más régiókban, például az Amerikai Egyesült Államokban eltérőepidemiológiai mintázatot írtak le(50).

Figyelembe véve a betegség klinikai megjelenését és epidemiológiai sajátosságait jogosan feltételezhető kapcsolat más idült hasmenéses kórképek, elsősorban a klasszikus IBD és a MC között. Mikroszkópos colitisben szenvedő betegek csontásványianyag-tartalmát és ezzel kapcsolatban a csontanyagcseréjét ezidáig nem vizsgálták.

Az általunk végzett vizsgálatban MC betegekben (57%, n=8) hasonlóan CD-hez kapcsoltan (46 %, n=17) nagyobb arányban fordult elő csökkent csontsűrűség, mint az egészséges kontroll személyekben (10.7 %, n=3)(159). A CD betegek közül 18%-ban (n=5), MC-ben alig fele annyian (7%, n=1) szenvedtek osteoporosisban. Ugyanakkor az egészségesekben csak 3 esetben találtunk osteopeniát, súlyosabb csontsűrűség csökkenést (osteoporosist) pedig nem tapasztaltunk. A nemzetközi irodalomban nincs rá adat, hogy MC-ben ez a csökkenés a trabekuláris vagy a kortikális csontállományt érinti jelentősebb mértékben. A legtöbb irodalmi adat szerint IBD-s betegekben a főként kortikális csontot tartalmazó combnyakon gyakoribb az alacsony csontdenzitás(101, 160, 161). Az általunk vizsgált MC betegcsoportban, ehhez hasonlóan a combnyakon és a radiuson tapasztaltunk nagyobb BMD csökkenést, amely eltérés mértéke közel azonos

volt a két betegcsoportban. Afőként trabekuláris csontállományt tartalmazó csigolyákon mért BMD értékek tekintetében csökkenő tendencia volt megfigyelhető egészségesek, MC és CD betegek csontsűrűségének összevetésekor, de ezen a mérési ponton MC-ben mért BMD értékek nem tértek el szignifikánsan az egészséges populációtól(159). Ezzel szemben CD-ben jelentős denzitáscsökkenést tapasztaltunk, ami ellentmond a fent említett irodalmi adatoknak. A különböző szerkezetű csontszövetek eltérő denzitáscsökkenésére jelenleg nincsen kielégítő magyarázat és vizsgálataink eredményeiből sem tudunk erre vonatkozóan következtetést levonni. A jelenség egy lehetséges magyarázata a csontvelői immunsejtek és az általuk termelt citokinek esetleges helyi, parakrin hatásából adódhat.

A csontanyagcsere egyes folyamatai, mint a csontbontás és csontépítés élettani körülmények között dinamikus egyensúlyban zajló folyamatok. A csontépítés és -bontás (a remodelling) párhuzamosan zajlik. Mindkét folyamat fő szabályozó sejtje az Ob. Olyan szabályozó molekulákat választ el, amelyek meghatározóak a csontbontásért felelős sejt, az Oc működésében. Ezen kívül az Ob sejt termeli a csontmátrix fehérjéinek nagy részét, illetve azokat az enzimeket, amik a fehérje-váz kalcifikációjáért felelősek.

A csontresorptioaktuális mértékének talán az egyik legjobb laboratóriumi mutatói az I. típusú kollagén-molekulák lebomlási termékekeinek szérumszintje. Ilyen paraméter a bCLis. Az osteoblastok által termelt fontos csontfehérje az OC, amelynek nagyobb része beépül a csontmátrixba és a beépülő frakcióval arányos mennyiség kimutatható a szérumban is. Ha a csont remodelling során a csontresorptio és csontformatio folyamata egymáshoz igazodik – azaz kapcsolt - akkor az OC a csontturnover jelzője(162). Ha azonban a két folyamat valamely patológiás okból nem kapcsolt, akkor az OC inkább a formációs folyamatról nyújt információt(163).

Mind a szérum OC, mind a szérum bCL jellemzően változik gyulladással járó bélbetegségben. Ezeket a változásokat korábban munkacsoportunk már részletesen vizsgálta(164, 165). Vizsgálatunkban a statisztikai számítások alapján mind a formációs (OC), mind a resorptios marker (bCL) szérumkoncentrációja emelkedett volt MC-ben. A csont-turnover tehát MC betegekben gyorsult az egészséges populációhoz viszonyítva. Az élettani helyzetben biztosított kapcsoltság megszűnik, ún. uncoupling jeleség alakul ki, ahol a csontbontás gyorsabb a csontépítésnél. Az említett korábbi

vizsgálatainkban hasonló eltéréseket tapasztaltunk CD-ben, a klasszikus IBD formában is a szétkapcsoltság jellemző a csontanyagcserére.

Jelen vizsgálatunkban a csontbontást és csontépítést jellemző paraméterek MC-ben és CD-ben eltérő mértékben változtak. A csontlebontást jelző bCL koncentráció kifejezettebb növekedését láttuk CD betegekben, míg az OC szérum szintje hasonló mértékben emelkedett a két betegcsoportban. Ebből arra következtettünk, hogy a MC csontvesztés szempontjából középúton helyezkedik el az egészséges populáció és CD betegek között. Bár a MC-el kapcsolatban a gyulladásos citokinek koncentráció-változásáról keveset tudunk, az IL-6 szint emelkedéséről már beszámoltak(166). Tekintettel arra, hogy ennek a citokinnek jelentős szerepe van az idült gyulladás fenntartásában, elképzelhető, hogy a köztes mértékben emelkedett proinflammatorikus citokin szérumszint magyarázata lehet köztes mértékű csontanyagcsere változásnak.

Szoros kapcsolatot igazoltunk a CD és MC betegcsoport bCL szérum szintjei és a combnyakon, valamint a radiuson mért BMD és a számított T-score között. Fontos megjegyezni, hogy MC-ben is, csakúgy, mint a párhuzamosan vizsgált klasszikus IBD-ben, elsősorban a kortikális állomány denzitometriai adataival korreláltak a csontanyagcsere biokémiai paramétereinek változásai.

Nem fordult elő nagyobb arányban csonttritkulásolyan MC betegekben, akik nemzetközi ajánlásokban (6, 7) megfogalmazott, csontvesztésre hajlamosító kockázati tényezőkkel rendelkeztek: dohányoztak, soványabbak voltak, vagy a családjukban magasabb arányban fordult elő csonttritkulás. Nem volt szignifikáns különbség MC betegcsoporton belül sem abban a tekintetben, hogy az adott betegnek milyen és mennyi kockázati tényezője van. Annak ellenére, hogy a szteroid terápia a csonttritkulás egyik legjelentősebb rizikófaktora, nem volt különbség a budesoniddal kezelt és a budesonid naiv MC betegek között sem. A budesonid naiv MC betegek femuron és radiuson mért átlagos T-score-ja is alacsony volt. Ezek a megfigyelések utalhatnak arra, hogy ezek a tényezők kevésbé befolyásolják a csontanyagcserét, mint a feltételezett közös kórtani folyamatok.

5.2. *CSONTANYAGCSERE-VÁLTOZÁSOK DERMATITIS HERPETIFORMISBAN*

A CeD és a főleg bőrelváltozásokkal járó DH gluténszenzitív kórképek (167, 168). Mindkét megbetegedést genetikailag fogékony egyéneknél környezeti hatásra kialakuló IgA típusú autoantitestek felszaporodása és ezen antitestek által okozott krónikus gyulladás jellemzi. Mindkét kórkép társulhat egyéb extraintestinalis megbetegedéssel. Coeliákia gyakran jár együtt metabolikus csontbetegségekkel még tünetmentes páciensek esetén is (169).

Coeliakiában az intestinalis és extraintestinalis tünetek egyforma gyakorisággal fordulnak elő. Annak ellenére, hogy a DH-ban szenvedő páciensek többségénél nem jelentkeznek emésztőrendszeri tünetek, 75-90%-uknál a CeD-hez hasonló szövettani elváltozást találunk a vékonybél mikroszkópos vizsgálatakor: különböző mértékű boholyatrófiát és a mucosa lymphocytás infiltrációját (71, 170). Ezen kívül korábbi tanulmányokban a vékonybél funkcionális eltérését is igazolták DH betegekben (171, 172).

Míg a csonttritkulás a CeD jól ismert szövődménye, DH betegek esetében napjainkig ezzel csak 3 ellentmondó tanulmány született (173-175). Abuzakouk és mtsai. 25 DH-ban szenvedő páciens csontanyagcseréjét tanulmányozták (173). A vizsgált betegcsoport BMD-je és csontanyagcsere markerei nem tértek el szignifikánsan az egészséges kontrolloktól. Nem találtak összefüggést a betegek csontsűrűsége és a boholyatrophia súlyossága között sem. Egy éven át alkalmazott GFD nem növelte a betegek BMD-jét.

Di Stefano és mtsai. (174) 16 újonnan diagnosztizált, kezeletlen DH-s beteg csontsűrűségét hasonlította össze megfelelő számú CeD-s betegével és egészséges kontrollal. A DH-s betegek csont ásványianyag tartalma kevesebb volt, mint a kontrollsorozaté, viszont több volt, mint CeD betegekben. A BMI és a tápláltsági állapot befolyásolta a BMD-t, de sem a tünetek kezdetekor, sem a diagnózis felállításakor betöltött életkor nem mutatott összefüggést a csontvesztés mértékével. A BMD szignifikánsan alacsonyabb volt azon DH-s páciensekben, akiknél a szövettani vizsgálat súlyosabb fokú boholyatrophíát igazolt.

Lewis és mtsai. 846 DH beteg csonttörési adatait tanulmányozták (176). A DH betegek között nem tudtak nagyobb törési kockázatot kimutatni, mint a

kontrollcsoportban. Ebben, a témában a legnagyobb számú beteg anyagát feldolgozó tanulmányban sem denzitometriás adatokat, sem a csonttöresre hajlamosító egyéb anamnesztikus vagy laboratóriumi paramétereket nem vizsgálták.

Az adatok eltérőségére jelenleg nincsen megfelelő magyarázat. A vizsgált populációk nagysága és összetétele, valamint a vizsgálati metodika is igen eltérő volt.

Vizsgálatunkban a DH-s páciensek körében csökkent csonttömeget találtunk az egészséges kontrollokéhoz képest(177), azonban ez nem érte el a CeD páciensek esetében tapasztalt csonttömeg vesztes mértékét. Ez az adat megfelel a korábban Di Stefano és mtsai.(174) által közölt mérésekkel.

Ez a szekvencia elsősorban a trabekuláris csontok anyagcseréjére utaló lumbalis gerincsigolyák denzitás-különbségeiben mutatkozott meg, míg a kortikális csontvesztést jelentő radius és femur régiókban a DH és az egészséges kontroll denzitásértékeiben nem volt jelentős különbség. Ugyanakkor a klasszikus CeD-ben szenvedők kortikális csontjainak denzitás-értéke jelentősen kisebb volt az egészséges kontrollokéhoz képest. Amint azt más emésztőszerv betegséghez (pld. IBD vagy idült májbetegség) kapcsolódó csontvesztéssel kapcsolatban is megfigyeltük, a trabekuláris és kortikális állomány csontvesztésének aránya jelentősen eltérhet az egyes kórképekben. Ez befolyásolhatja a nagy populációs vizsgálatokban az adott betegséghez „rendelt” törési arányt is, hiszen a gerincsigolyákon elszenvedett mikrofracturák gyakran nem okoznak tüneteket. Az ilyen törések aztán a populációs-szintű vizsgálatokba nem is kerülnek bele, így a törési kockázat számításakor is módosítják a végső eredményt. Éppen ezért a törési kockázat értékelésénél nem elegendő az irodalmi adatokra és a denzitometriás leleten feltüntetett T- (vagy Z-) score értékekre hagyatkozni, hanem figyelembe kell venni a betegség-specifikus szempontokat is. A jelen vizsgálatban elsősorban a lumbalis gerincen mért denzitásértékek alapján számított T-score értékek határozták meg az osteoporosis vagy az osteopenia diagnózisát. Ezt a tényt, és a CeD- DH- egészséges kontroll sorrendet követő növekvő T-score tendenciáját figyelembe véve valószínűsíthető, hogy a CeD-hez hasonlóan DH-ban is a gerincen mért T-score alapú diagnózis, illetve az ezen az értéken alapuló törési kockázat becslés alkalmazandó a jövőben a populáció-szintű törési kockázatok becsléséhez.

A DH-ban mért csonttömeg veszteség pontos mechanizmusáról és kiváltó okáról nem áll rendelkezésre irodalmi adat, de a betegség CeD-hez való szoros kapcsolata

alapján hasonló patomechanizmus feltételezhető. Coeliákban a csökkent csont ásványianyag tartalom multifaktoriális okokra vezethető vissza. Nagy jelentőséggel bír a boholyatrophia következtében kialakuló felszívódási zavar, amely DH-ban kisebb mértékű, mint CeD-ben (71). Vizsgálatunkban a súlyosabb boholyatrophiaval bíró DH betegekben tendenciózusan alacsonyabb BMD-t mértünk, de ez statisztikailag nem volt szignifikáns. Ugyanakkor egy nemrégiben elkészült magyar, illetve egy spanyol tanulmányban a csontvesztés mértéke szoros összefüggést mutatott a boholyatrophia mértékével CeD betegekben (31, 178). Garcia-Manzanares és mtsai. (178) szoros korrelációt tapasztaltak az ágyékigercen mért csontvesztés és a biopsziás minták MO stádiuma között, sőt, ennek megfelelően jelentőskülönbségeket figyeltek meg a betegek törési kockázatának vizsgálatakor.

Saját anyagunkban nem tudunk különbséget igazolni az EMA pozitív és EMA negatív DH betegek denzitásértékei között. Az esetszám növelésével és modernebb szerológiai módszerek és technikák alkalmazásával ez az eredmény azonban változhat is.

A szakirodalomban szereplő, korábban említett ellentmondásos adatok miatt (173, 174), további, nagyobb beteganyagot feldolgozó vizsgálatokra lenne szükség a boholyatrophia (és a szeropozitivitás) szerepének meghatározására DH betegek csontvesztési kockázatának predikciójához.

Vizsgálatunkban az osteodenzitometriás értékek nem tértek el szignifikánsan a GFD és a normál étrendű páciensek között (177). A DH betegek BMI-je és szérumban albumin koncentrációja magasabb volt a CeD-ben mért átlagnál, ugyanakkor a szérumban Ca koncentrációban nem volt különbség. Ezek alapján a vizsgált beteganyagban a GFD nem befolyásolta a Ca szintet, így annak haszna a Ca-metabolizmus tekintetében DH esetében vizsgálatunkban nem bizonyítható. Coeliakiában a felszívódási zavarhoz társuló alacsony Ca szint azonban minden bizonnyal a legfontosabb oka az alacsony BMD-nek (179).

A korábban idézett spanyol vizsgálatban sem változtatta meg az egy évig tartó GFD a DH betegek BMD-jét (173). Ebből a szempontból ellentmondásos adatok állnak rendelkezésre CeD-betegeket vizsgálva is: Lewis és mtsai. (140) azt tapasztalták, hogy a gluténexpozíció ideje nem befolyásolja a BMD-t. Ezzel szemben más vizsgálatokban GFD csont-anyagcserét kedvezően befolyásoló hatását (153, 154, 180) és a csontvesztés

kisebb mértékét (169, 181) írták le. A gluténexpozíció és a csontmetabolizmus kapcsolata szorosabbnak tűnik a fiatalabb (gyermek) populációban (182, 183). Csökkent csontsűrűség hasonló arányban fordult elő CeDbetegekben GFD mellett az első (184) és harmadik(185) évet követően.

Ebből arra következtethetünk, hogy CeD-ban a diéta első évének döntő szerepe van a csontanyagcsere változásban. DH-val kapcsolatosan ilyen adatok nem állnak rendelkezésre.

Szekunder hyperparathyreosis (186) és a laktáz enzim hiánya(187) is rontja a Ca egyensúlyt CeD-ban. Hyperparathyreosis következtében kialakuló kortikális csonttömeg csökkenés CeD betegekben nagyon gyakori, ezért a mellékpajzsmirigy hormon szintjét minden beteg esetében érdemes vizsgálni. Betegeink mellékpajzsmirigy hormon szintjei az élettani tartományban voltak és a csontvesztés főként trabekuláris komponenst tartalmazó csontokat érintette. A trabekuláris csontvesztés legfőbb kockázati tényezői az alacsony BMI, alkoholfogyasztás, kortikoszteroid kezelés és hypogonadizmus, de ezek közül egyik sem jellemzi a DH betegcsoportot.

5.3. *CSONTTÖRÉSI KOCKÁZAT GYULLADÁSOS BÉLBETEGEKBEN*

A nemzetközi útmutatások az IBD betegek csak egy részének javasolnak csontsűrűség mérést a diagnózis felállításakor. Így például az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium(6) és a Brit Gasztroenterológiai Társaság(7) csak bizonyos kockázati tényezők esetében (posztmenopausa, 50 évnél idősebb, több mint 3 hónapon át kortikoszteroid kezelésben részesülő, korábban csonttörést szenvedett, csökkent nemi működés) javasolja a DEXA vizsgálat elvégzését. Ugyanakkor a csaknem évtizedes ajánlások a kezelési elveket - a betegség-specifikus klinikai vizsgálatok hiányában - nem határozzák meg pontosan. Emiatt az IBD-hez kapcsolt csontvesztésre vonatkozó diagnosztikus és terápiás ajánlások érvényessége megkérdőjelezhető, tekintettel arra, hogy a bennük alkalmazott algoritmusok mind a posztmenopausas csontvesztéssel szerzett diagnosztikus, illetve terápiás tapasztalatokon és eredményeken alapulnak.

A csontvesztés folyamatának végpontjaként a csonttörést jelölhetjük meg, amely mind az egyén, az egészségügyi ellátórendszer és a társadalom számára is jelentős terhet

jelent. Az átlagnépességben a csonttörések egyik legjobb előrejelzője a DEXA-val számított csontsűrűség. A DEXA-val mért BMD széles körben elfogadott és számos tanulmányban igazolt alappillére az osteoporosis diagnózisának. A törési kockázat kétszeresére nő, ha BMD egy standard deviációval csökken. Ez a növekedés függ a mérés típusától és a mért régiótól. Annak ellenére, hogy a DEXA fajlagossága meghaladja a 85%-ot, érzékenysége alacsony, és a törések 50%-anem porotikus értékű egyénben fordulnak elő. Szintén ismert adat, hogy a megegyező mértékű T-score csökkenés más törési kockázattal jár a különböző életkorokban.

A nem posztmenopausas osteoporosisban szenvedő, de csonttritkulással szövődő egyéb betegségekben szenvedők kezelésének még mindig a DEXA mérések és annak korra vonatkoztatott átlagértéktől való eltérése jelentik az alapját. Az egyéb kockázati tényezők jelentőségének mérlegelését a kezelőorvosra bízják. Ennek következtében egy olyan célcsoport (például gyerekek) nem kap egységes és biztos alapokon nyugvó kezelést, amelynél a későbbi csonttörés kockázata nagyobb jelentőséggel bír.

Az IBD-hez kapcsolódó alacsony csonttömeg klinikai jelentőségét az adja, hogy a csigolyatörések egyharmada tünetmentes betegekben alakul ki, és a tünetet okozó törések egyharmadát 30 évesnél fiatalabb betegek szenvedik el(188). Egy 224 Crohn-beteget vizsgáló felmérésben a betegek 36%-ának volt normális a BMD értéke, 51%-ban osteopeniát és 13%-ban csonttritkulást regisztráltak(189). Ugyanez a tanulmány igazolta, hogy csigolyatörések azonos gyakorisággal fordulnak elő alacsony és normális BMD értékű betegekben, függetlenül a kortikoszteroidok használatától.

A csonttörés valódi kockázatát elvileg a DEXA-val mért csökkent BMD és az egyéb csonttörési kockázati tényezők együttes értékelésével lehet felmérni. Ezen faktorokat összegyűjtve alakították ki a FRAX-ot. A FRAX rendszer eredeti célja az volt, hogy a tíz évre szóló törési kockázat nagyságát összevesse a tervezett kezelés 10 éves törésmegelőzési képességével, és a két szám arányának megfelelően meg lehessen jósolni egy adott kezelés költséghatékonyságát. Tekintettel arra, hogy az egyes országokban az egészségügyi finanszírozási rendszerek eltérőek, ezért FRAX-nak klasszikus normál tartománya vagy felső határa nincs is. Minden országban lehet azonban validálni a rendszert, és ez Magyarországon is megtörtént.

További érdekessége a FRAX szisztémának, hogy kétféleképpen alkalmazható. A mért BMD figyelembe vételével is lehet kalkulálni (bmd-FRAX), de BMD nélkül,

csupán a klinikai paraméterekkel számolva is jó hatékonysággal jelzi előre a csonttöréseket (k-FRAX). Ez felveti azt a kérdést, hogy milyen esetekben érdemes DEXA vizsgálattal kiegészíteni a klinikai kockázatbecslést. Ennek a kérdésnek a megfontolása betegcsoportonként eltérő eredményt adhat. Postmenopausas vagy senilis osteoporosisban a két érték eltérése más lehet, mint meghatározott kórképhez, mintegy szövődményként (vagy IBD-ben extraintestinalis manifesztációként) kapcsolódó csontvesztésben.

Jelentős eltérés esetén megfontolandó, hogy a nagyobb FRAX érték figyelembe vételével meghatározott kezelési protokollokkal végzünk felesleges kezeléseket, vagy a kisebb értékeket használva hagyunk betegeket kezeletlenül. Ennek a kérdésnek a megválaszolására hosszú távú (10 éves) prospektív vizsgálatot kellene végeznünk az adott betegcsoportban. Ilyen típusú tanulmányok kevés betegségben állnak rendelkezésre.

Bármekkora is az eltérés a bmd-FRAX és a k-FRAX között, fontos hangsúlyozni, hogy a DEXA vizsgálat továbbra is kulcsfontosságú diagnosztikus lépés, hiszen a kezelt betegek a követésben és a kezelés eredményességének ellenőrzésében továbbra is vezető szerepe van.

Habár a FRAX rendszer a 2008 óta elérhető, csak néhány tanulmány készült IBD betegekkel annak felmérésére, hogy hogyan lehetne beilleszteni a mindennapi gyakorlatba.

A multicentrikus vizsgálatunkban vizsgált beteganyagban nem volt különbség CD- ben vagy UC-ban szenvedő betegek k- illetve bmd-FRAX rendszerrel kalkulált törési rizikója között sem a csípőtáj, sem a major törési kockázatot illetően. Korábban végzett tanulmányok a CD-ben gyakrabban írtak le csontvesztést, mint UC-ban. Míg CD-ben ezt a közös kórokkal, addig UC-ban a gyakori szteroid használat magyarázták. Az, hogy a BMD-csökkenés közti különbség a törési kockázatban nem tükröződik, arra utal, hogy a törési kockázatot egyéb klinikai tényezők is jelentősen befolyásolhatják.

Vizsgálatunkban a klinikai paramétereket figyelembe vevő k-FRAX értékek szignifikánsan nagyobb törési kockázatot mutattak, mint a denzitás mérést is beszámító bmd-FRAX. Igaz volt ez az úgynevezett major törésekre (alkar, felkar, csípő, csigolya), és a csípőtáji törésekre egyaránt. A két érték között főleg a 40 évesnél fiatalabb

betegekben volt jelentős a különbség. Ez az eredmény is arra utal, hogy IBD-s betegekben - főleg fiatal korban - a csonttörést a törésre hajlamosító egyéb tényezők erősebben befolyásolják, mint maga a csontdenzitás.

Mivel a két klasszikus IBD külön-külön is nagyon heterogén betegség-csoport, ezért különböző, gasztroenterológiai szempontból fontos klinikai tényezők alapján alcsoport analíziseket végeztünk. Arra voltunk kíváncsiak, hogy az egyes klinikai tényezők teljesülése vagy hiánya hogyan befolyásolja a törési kockázatot.

Klinikailag az egyik legfontosabb tényező a CD viselkedése (a szakirodalomban az angol „behaviour” kifejezéssel jelölik). A tisztán gyulladással járó viselkedés kedvezőbb, míg a penetráló típus az egyik legkedvezőtlenebb. Penetráló típusú CD betegekben szignifikánsan magasabb volt a betegek k-FRAX értéke, mint a bmd-FRAX, míg a nem penetráló típusú betegekben ez a különbség nem volt tapasztalható. A rossz gasztroenterológiai prognózis tehát ebben az esetben rossz törési kockázattal is járt.

Érdekes volt, hogy a betegség kiterjedése sem CD-ben, sem UC-ben nem befolyásolta a FRAX értékeket. Crohn-betegségben klinikailag belátható lenne, hogy a vékonybelet is érintő betegekben a felszívódási zavar markánsabb volta miatt nagyobb a csontvesztés mértéke, és így a törési kockázat is. Ehhez képest a kiterjedtség nem befolyásolja a FRAX értéket.

Ugyancsak nem befolyásolja a FRAX értéket az UC kiterjedése, ami azért érdekes, mert ebben a betegcsoportban ez az egyik legmeghatározóbb gasztroenterológiai kockázati tényező. Bár a disztális betegség is tud nagyon makacs és terápia-rezisztens lenni, általában a kiterjedt colitises vagy pancolitises betegeknek rosszabb a hosszú távú kórjóslatuk.

Akár a CD-t, akár az UC-t vesszük figyelembe nagyobb kiterjedtséghez (nagyobb gyulladással járóhoz) jelentősebb törési kockázat társulását várnánk, de ez a jelen vizsgálatban nem igazolódott. Ugyanakkor természetesen ez az adat nem validát 10 évre prospektív módon.

A tartós szteroid használat vagy szteroid függőség, mint kedvezőtlen kórjóslati tényező számításba került az alcsoport-analízisek felállításakor, de mivel a FRAX rendszer ezt a paramétert már tartalmazza, ezért ilyen típusú megkülönböztetést most nem végeztünk.

A betegek törési anamnézisének - ez előbb említett szteroid használat analógiájára - ugyan a FRAX számítása során figyelembe kell venni, mégis kíváncsiak voltunk van-e

különbség a törést el nem szenvedett és elszenvedett betegek k-FRAX és bmd-FRAX értékei között. Furcsa módon azt tapasztaltuk, hogy a k-FRAX legalább olyan pontosan előre jelzi a töréseket, mint a bmd-FRAX, számszerűleg magasabb AUC értékeket kaptunk a k-FRAX-ot vizsgálva. ROC analízist végeztünk, hogy azonosítsuk a FRAX cut-off és prediktív értékeit. Az AUC értéke az összes csoportban magas volt. A k-FRAX érték pontosabban jelezte azokat a betegeket, akiknek ún. major töréseik voltak (érzékenység: 89%, specificitás: 74%, cut-off: 2.5%) és azokat, akiknek nagyobb esélye volt a csontvesztésre (érzékenység: 90%, specificitás: 67%, cut-off: 2.25%). A korábban publikált tanulmányokban ilyen elemzés tudomásunk szerint nem történt.

Goodhand és mtsai.(190) 2010-ben vizsgálták, hogy a k-FRAX meghatározásnak van-e jelentősége a DEXA vizsgálatra szoruló (közepes törési kockázatú), vagy a kezelésre szoruló (nagy törési kockázatú) betegek kiválasztásában. Eredményeik szerint a k-FRAX egyedüli alkalmazásával is eredményesen meg lehet határozni a törési kockázatot – csökkentve ezzel a felesleges DEXA vizsgálatok számát. A brit munkacsoport azonban a k-FRAX és a bmd-FRAX értékeket nem vetette össze.

Terzoudis és mtsai.(191) a klinikai paraméterek felhasználásával 7.1%-os, míg a BMD beszámításával szignifikánsan alacsonyabb, 6.2%-os 10 éves törési kockázatot mértek IBD betegekben. Azt a következtetést vonták le, hogy a csupán klinikai paramétereket figyelembe vevő kockázatbecslés túlzó, és eredményeik alapján a bmd-FRAX mérését javasolták a klinikai gyakorlatban – bár a törések vonatkozásában semmilyen vizsgálatot nem folytattak.

A major osteoporotikus és csípőtörések kockázatának visszatekintő elemzését végezte el egy kanadai munkacsoport is(192) a k-FRAX, bmd-FRAX, illetve a major és csípőtörések vizsgálatával. A k-FRAX alkalmazása során az IBD ténye nem bizonyult független kockázati tényezőnek a major osteoporotikus törések tekintetében (hazard ratio-HR: 1.15, 95% CI:0.85-1.55), de megfelelő érzékenységgel megjósolta a csípőtörések kockázatát (HR 2.10, 95% CI 1.23 – 3.57).

Jelen eredményeink azt látszanak erősíteni, hogy a k-FRAX érték nagyobb törési kockázatot jósol a bmd-FRAX-nál. Azokban az esetekben is nagyobb törési kockázatot jósol a klinikai kockázatbecslés, amikor a rosszabb prognózisú (fiatalabb, sipolyozó) alapbetegség súlyosabb csontvesztést sejtet. Ugyanakkor – mint már korábban említettük – azt, hogy a nagyobb FRAX értékek mellett kezelünk feleslegesen

betegeket, vagy a kisebb értékű FRAX alapján hagyunk ki a kezelésből rászoruló betegeket csak prospektíven validált eredmények alapján tudnánk megmondani.

A pusztán klinikai- és a DEXA-val kiegészített mutatók jelentős eltérése arra utalhat, hogy a klinikai paramétereket IBD-s betegcsoportban fokozottan figyelembe kell vennünk, legyen is bármilyen a beteg DEXA értéke. Ennek magyarázata lehet az, hogy a DEXA eredmény a denzitáson kívül a csontminőség változására nem ad útmutatást, és elképzelhető, hogy az ásványianyag vesztesén kívül egyéb csontminőségi változásoknak – amelyek összefügghetnek az alapbetegség kórtanával – nagyobb szerepe lehet a csonttörésekben, mint azt idáig gondoltuk. A rosszabb betegség lefolyású betegeknél zajló agresszívebb gyulladási folyamatok bizonyosan eltérő mértékben károsítják a csontszövetet, mint ahogyan az a kedvezőbb kórjóslatú betegek esetében zajlik.

Az irodalmi adatok egyelőre nem határozták meg a k-FRAX és bmd-FRAX törésekre vonatkoztatott határértékét, érzékenységet és fajlagosságát. Az ilyen mérésekhez több beteg adatának feldolgozása szükséges. Legpontosabb eredményt akkor kapnánk, ha prospektív vizsgálatban meghatároznánk a betegek k-FRAX és bmd-FRAX értékét, majd 10 éves követési idő után a tünetmentes csigolyatörések radiológiai szűrésével és pontos kumulatív szteroid használati adatokkal számolhatnánk.

Annak ellenére, hogy a FRAX hasznos eszköz a csontvesztéssel járó betegségek törési kockázatának megítélésében, ennek a módszernek is vannak hiányosságai(193). Nem veszi figyelembe, hogy a törések nagy százaléka valamilyen esés következtében jön létre, illetve nem számol a csigolyatáji törésekkel - csak a combnyak BMD-t veszi számításba. Az IBD-betegekben gyakrabban fordul elő a csigolyák törése(194, 195). A FRAX nem veszi figyelembe az antiprotikus kezelést, annak hatékonysága csak a DEXA-val megítélhető.

A terápiában használt kortikoszteroidok fontos szerepet játszanak az osteoporosis kialakulásában. A hosszú távon kortikoszteroid kezelésben részesülők mintegy felében alakul ki osteoporosis. A nagy betegcsoportot vizsgáló tanulmányok eredményei alapján a CD betegek 43%-a, míg a UC-s betegek 34%-a részesül szteroid kezelésben(196). Vizsgálatunkban három hónapot meghaladó szteroid kezelésben a betegek 64% részesült, 18%-ánál pedig több mint egy évig folytatták a kezelést. A glükokortikoidok által okozott osteoporosisra jellemző, hogy azonos denzitásértékek

mellett a csontok törési kockázata kifejezettebb, mint más etiológiájú osteoporosis esetén. A glükokortikoidok közvetett és közvetlen hatásai nemcsak a szisztémásan, hanem a lokálisan alkalmazott szteroidoknál (budesonid) is megfigyelhetők (197). A szteroid használatának, mint kockázati tényezőnek az értékelése a FRAX rendszerben leegyszerűsített, hiszen sem a dózist, sem az időtartamot nem veszi figyelembe. Hasonló a helyzet a dohányzás és az alkoholfogyasztás esetén.

A FRAX egyik fontos eleme a testtömeg index (BMI). Betegeink tizenhét százaléka sovány volt, két beteg BMI-je pedig nem érte el a 16 kg/m²-t. A fiatal IBD-s betegek BMI-je általában elmarad az egészséges népességben mérhetőhöz képest (110, 111). A normális népességben ez a paraméter többnyire állandó, IBD betegekben viszont a betegség aktivitásától függően a testtömeg igen nagymértékben változhat, így könnyen belátható, hogy a FRAX-ot remisszió idején érdemes meghatározni.

Egyelőre nem tudjuk, hogy a k-FRAX és a bmd-FRAX alapú kockázati besorolás mentén kezelt betegek törési kockázata hosszú távon valóban eltérő-e, és ezek esetleg különböznek-e a BMD mérésen és T-score számításon alapuló kezelési stratégiák törésmegelőző hatékonyságától. Ennek megállapítására hosszú távú, prospektív vizsgálatokra lenne szükség. Fiatal betegekben a k-FRAX alapú terápia a felesleges kezelések kockázatát, míg a bmd-FRAX alapján tervezett kezelések a szükséges kezelés elmulasztásának kockázatát hordozza. Tekintettel arra, hogy IBD-s betegek körében a BMD és a törési kockázat gyengébb összefüggést mutat, mint az átlagnépesség tekintetében, a jövőben bizonyosan szükség lesz pontosabb kockázatfelmérő módszerekre.

5.4. *GYULLADÁSOS BÉLBETEGEK D-VITAMIN ELLÁTOTTSÁGA*

Számos autoimmun és daganatos megbetegedés az északon fekvő országokban gyakrabban fordul elő, mint délebbre. Ennek magyarázatául többször felmerült már eltérő a napsütéses órák száma, illetve ennek következményeként a D-vitamin ellátottság közötti különbség. Hasonló epidemiológiai adat megfigyelhető IBD-vel kapcsolatban is. Bár az utóbbi időben az IBD gyakoriságában az észak-dél és nyugat-kelet grádiens elsimulni lászik, a betegségcsoport még mindig gyakrabban fordul elő Észak-, mint Dél-Európában (198). Emellett egyes felmérések szerint a betegség

gyakrabban kezdődik és aktiválódik az őszi-téli (199, 200) hónapokban - más autoimmun kórképekhez, pld. sclerosis multiplexhez hasonlóan.

A legtöbb vizsgálat szerint a D-vitamin szérumkoncentrációja IBD-ben szenvedő betegekben is csökkent (121, 122). D-vitamin hiány gyakrabban alakul ki IBD-ben (főleg CD-ben), mint az átlagos népességben. Csökkent D-vitamin szintet mutattak ki a CD betegek 22-70%-ban, illetve súlyos D-vitamin hiányt mértek a betegek 8-45%-ában - függően a D-vitamin hiány definíciójától (D-vitamin hiány: 10-15ng/mL, elégtelen bevitel: 16-30 ng/mL) (201-203). Mivel azonban a korábbi tanulmányok idején a D-vitamin szint alacsonyabb értékei voltak irányadóak (pl. 10ng/mL illetve 20 ng/mL) ezért a D-vitamin hiányos betegek száma a mai definíciókat alkalmazva még nagyobb. Colitis ulcerosában egyes felmérésekben az átlagos szérum D-vitamin koncentráció az élettani tartományban volt, más vizsgálatokban pedig CD-hez hasonlóan alacsonyabb értékeket mértek (104, 204). D-vitamin hiánya az UC betegek 15-45%-át érintheti (203, 205).

Eredményeink szerint az IBD-ben szenvedő betegek 80%-ban nem megfelelő a D-vitamin ellátottság (<30 ng/mL). A hiányállapot fennállása nem függött a betegek korától vagy nemétől. A D-vitamin hiányállapot súlyosabb a kevesebb napsütéses órával jellemezhető hónapokban.

Vizsgálatunkban nem volt különbség a CD-ben és UC-ban mért átlagos D-vitamin koncentrációk között. Mindkét idült gyulladáisos bélbetegségben azonos mértékű volt a D-vitamin hiányos állapot, ami arra utal, hogy a CD-ben sokkal gyakoribb felszívódási zavarnak a korábban gondoltnál kisebb a szerepe a hiányállapot kialakulásában.

A nemzetközi irodalomban az ilyen típusú összehasonlítások eredményei ellentmondásosak. Az adatok bizonyos vizsgálatokban CD-ben alacsonyabb D-vitamin szintet igazoltak, mint UC-ban(206), más felmérésekben – a mi vizsgálatunkhoz hasonlóan - nem volt különbség (104). A tanulmányok eredményeinek értékelésénél azonban figyelembe kell venni a mintavétel idejét is. A mi vizsgálatunkban is befolyásolta a D-vitamin koncentrációt, hogy a mintát a nyári vagy téli hónapban nyertük. Elegendő számú beteg vizsgálatával - mint a mi esetünkben is - ez a hiba kiküszöbölhető.

A D-vitaminnak az immunregulációban betöltött szerepe miatt felmerül a kérdés, hogy a hiányállapot az immunmediált kórképek klinikai aktivitását befolyásolja-e. Vizsgálatunkban a nők körében gyakrabban mértünk súlyosabb D-vitamin hiányt, ami látszólag összhangban állhat azzal, hogy az immunbetegségek általában nőkben gyakrabban fordulnak elő. Ugyanakkor a különböző korcsoportok tekintetében nem volt különbség.

Eredményeink alapján a szérumban D-vitamin hiány nem mutatott összefüggést egyik klasszikus IBD kórkép klinikai vagy laboratóriumi aktivitása, kiterjedtsége vagy a CD különböző prognózissal bíró viselkedési formáinak súlyosságával sem.

A szteroid-szedés sem befolyásolta a D-vitamin koncentrációt – vagy fordítva: a szteroid dependens betegeknél sem volt alacsonyabb a D-vitamin szérumban szintje. Ugyanígy nem volt összefüggés a műtéten átesett (véltetőleg rosszabb kórjóslatú) és a műtetre nem szoruló betegek szérumban D-vitamin koncentrációja között.

Más autoimmun megbetegedésekben is megfigyelhető az alacsonyabb D-vitamin szint. Inzulin dependens diabetes mellitusban szenvedő betegekben bizonyos vizsgálatok szerint ez elérheti a 91.1%-ot(207-209). Rheumatoid arthritisben és Parkinson-kórban szenvedőkben is hasonló a helyzet (210, 211).

A D-vitamin szint egészséges populációban arányos a BMD-vel (212). Gyulladásos bélbetegségekben ez az összefüggés nem egyértelmű (213). Vizsgálatunkban nem tudtunk összefüggést kimutatni a szérumban D-vitamin koncentráció és a combnyakon, illetve a csigolyákon mérhető BMD értékek között. Ez az adat egybevág azzal a megfigyeléssel, amely szerint a Ca- és D-vitaminpótlás nem egyértelműen javítja a csontsűrűséget IBD-ben. Vogelsang és mtsai. (214) nem tudtak igazolni semmiféle javulást a csontdenzitás tekintetében az 1000 NE/nap D-vitamin pótlásban egy évig részesülő betegekben, bár a kontroll csoportban mérhető csontvesztés következett be ez idő alatt. A vizsgálat eredménye alapján tehát az állítható, hogy a D-vitamin és Ca szupplementáció a csontdenzitást nem javítja, de fenntartja. Bernstein és mtsai. (215) szintén a Ca és D-vitamin (1000mg és 250 NE) szupplementáció előnyeit vizsgálták 17 kortikoszteroid függő IBD betegben és ennek a stratégiának a hatékonyságát vetették össze placebo kezelt adataihoz képest. A szteroid kezelt betegekben az egy éves szupplementáció statisztikailag szignifikánsan javította a denzitás-értékeket.

Tajika és mtsai. megfigyelései szerint Crohn-betegekben D-vitamin koncentráció fordítottan arányos a betegség diagnózisától eltelt idővel és a betegség aktivitási mérőszámával (CDAI) (201). Tanulmányunkban sem a betegség kezdete óta eltelt idővel ($r=-0.04$), sem az aktív betegségben eltöltött hónapokkal ($r=-0.14$) nem találtunk összefüggést. Ugyan vizsgálatunkban a D-vitamin koncentráció és a CDAI illetve a Mayo-score, valamint a gyulladásos markerek között nem volt korreláció, egy, a munkacsoportunk által korábban végzett vizsgálat szerint a D-vitamin aktív formája rövidtávon előnyösebb a csontanyagcsere és gyulladással összefüggő paraméterek tekintetében a hagyományos D-vitaminhoz képest. Ez a különbség valószínűleg az aktívD-vitamin fokozottabb immunológiai hatása miatt alakulhatott ki(216).

Számos tényező vezethet D-vitamin hiányhoz IBD-ben. Felmerül a malabszorpció kóroki szerepe, amelyet a betegség aktivitása és a reszekciós műtétek súlyosbítanak. Egyes adatok szerint CD-ben a reszekció méretével arányosan csökken a D-vitamin felszívódása(217), a vizsgálatunkban részt vevő, korábban reszekciós műtéten átesett betegek (a betegek 43%-a) esetében nem tért el az átlagos D-vitamin koncentráció a nem műtött betegek D-vitamin szintjéhez képest. A Malnutrition Universal Screening Tool alapján 55%-a a betegeknek nem vagy csak enyhe, 31%-a közepes és csak 13%-ának volt súlyos a becsült felszívódási zavara. Betegeink D-vitamin szintje alacsonyabb volt nagyobb felszívódási zavarra utaló paraméterek mellett.

Betegeink 17%-a sovány volt, két beteg BMI-je pedig nem érte el a 16 kg/m^2 -t. Zsírszövet mennyisége aktív és inaktív időszakokban extrém különbség lehet. Mivel D-vitamin nagy része raktározódik a zsírszövetben ezért a kezelés kapcsán erre természetesen tekintettel kell lenni.

Normál D-vitamin ellátottság tekintetében ellentmondásosak az adatok. Ez abból adódik, hogy a D-vitaminkülönböző hatásai eltérő szérumszintekhez köthetőek. Figyelembe véve a nemzetközi és a hazai adatokat D-vitamin hiányról beszélhetünk 20 ng/mL-nél alacsonyabb koncentráció, elégtelen D-vitamin szintről 21–29 ng/mL, illetve megfelelő 25(OH)D koncentrációról $>30 \text{ ng/mL}$ felett, bár a preferált érték 40–60 ng/mL. Ez utóbbi elvárás oka, hogy több tanulmányban magasabb értékek voltak képesek a PTH értéket csökkenteni (218, 219). Túladagolásról 80-100 ng/mL 25(OH)D-vitamin szérum koncentrációjakor beszélünk.

A nemzetközi és magyar ajánlások (220-222) meghatároznak bizonyos kockázati tényezőket (21. Táblázat), amelyek fennállása esetén a rutinszerűen javasolják a D-vitamin szint meghatározását, így IBD-ben több tényező alapján is (autoimmun és felszívódási zavarral járó betegség, kortikoszteroid terápia) javasolt.

21. Táblázat. A D-vitamin szérumszintjének mérését indikáló kockázati tényezők

Magyar Konszenzus Konferencia	Amerikai Endokrin Társaság
Csontanyagcsere zavarok (angol-kór, osteomalátia, osteoporosis)	Csontanyagcsere zavarok (angol-kór, osteomalátia, osteoporosis)
Szekunder hyperparathyreosisban	Hyperparathyreosis
Felszívódási zavarokkal járó betegségek	Felszívódási zavarokkal járó betegségek (cystás fibrózis, IBD, coeliákia)
Krónikus májbetegségek	Krónikus májbetegségek
Krónikus vesebetegségek	Krónikus vesebetegségek
Bizonyos gyógyszerek tartós használata esetén (antifungicid/ketoconazol/glükokortikoid, antiretrovírus, anti-AIDS, cholestyramin, antikonvulzív hatású készítmények)	Bizonyos gyógyszerek tartós használata esetén (antifungicid/ketoconazol/glükokortikoid, antiretrovírus, anti-AIDS, cholestyramin, antikonvulzív hatású készítmények)
Gravidáknál és szoptató anyáknál	Gravidáknál és szoptató anyáknál
Időseknél többszörös elesés esetén	Időseknél többszörös elesés esetén
Túlsúlyos egyéneknél	Túlsúlyos egyéneknél (BMI>30 kg/m ²)
Hypertonia	
Krónikus szívelégtelenség	
Emlő- és colontumorosok	
Újszülötteknél	
(ha AP>500 U/L, illetve kilencéves korig>1000 U/L)	
Életmódjuk vagy betegségük miatt napsugárzást tartósan nem kapó egyének	
	Afro-amerikaiak és hispán populáció
	Granulomatózus megbetegedések

Tekintettel arra, hogy a magyar ajánlás az IBD-ben szenvedők D-vitamin pótlási stratégiájára nem tér ki, az általánosságban megfogalmazott alapelveket tekinthetjük érvényesnek. Ideális esetben terápiás mennyiség egyénre szabott, függ a beteg korától,

nemétől, fizikai aktivitásától, étkezési szokásaitól és egyéb paramétereitől. Megközelítő számításra az alábbi képlet lehet alkalmas: 75 nmol/L-ből ki kell vonni a mért értéket ($1\text{ng/mL}=2.5\text{nmol/L}$), ezt az értéket kell megszorozni 60-nal és az 1 nmol/L emelkedéséhez szükséges mennyiséggel, amely 40-80NE felnőttek esetén (17.Ábra)(223).

$$\text{D-vitamin pótlás (IU)} = (75\text{nmol/l} - \text{mért(nmol/l)}) \times (40-80\text{IU})^* \times 60$$

17.Ábra: Szükséges D-vitamin pótlás számítása

Amennyiben a beteg túlsúlyos, felszívódási zavara van, vagy D-vitamin szint csökkenésével járó kezelésben (szteroid, anti-epileptikum) részesül, a D-vitamin dózisát emelni kell 2-3 szorosára(224). D-vitamin kezelés esetén figyelembe kell venni a beteg Ca szükségletét is, tehát IBD-ben amennyiben D-vitamin pótlásra kerül sor ki kell egészíteni napi 1200-1500 mg, tartósan kortikoszteroid kezelésben részesülőknek napi 1500 mg Ca-mal. Azonban fontos, hogy a hypervitaminózist el kell kerülnünk. Ugyanis ennek következménye nem csak a várt hatás ellenkezője (csontokból a Ca kiáramlása), hanem a hyperkalcemia következtében a vesékben és az erekben lerakódott kalciumsók súlyosan károsítják ezzel a szerv működését.

Magyarországon a D-vitamin pótlása D-vitamin hiány szempontjából fokozott kockázatú egyéneknél egész évben, egészségesekben téli-kora tavaszi időszakban javasolt. Gyulladásos bélbetegek fokozott kockázatú csoportba tartoznak, nincs azonban arra ajánlás, hogy ezekben a betegekben a fent említett időszakban emelni kellene-e a dózist. Tehát felnőttek esetén a napi 1500-2000 NE D3-vitamin pótlása javasolt, amelyet heti egyszeri összevont dózisban vagy naponta alkalmazva is pótolhatunk. (220, 222).

6. KÖVETKEZTETÉS

A korábban feltett kérdésekre vizsgálati eredményeink alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

1. Van-e csontsűrűségcsökkenés MC-ben, ha igen akkor ez a gyulladással járó bélbetegségnek tapasztalható csontvesztéshez képest kisebb vagy nagyobb mértékű?

Mikroszkóposcolitisben ugyanolyan gyakran számolni kell a csontvesztéssel, mint Crohn-betegségben. A csontvesztés mértéke nem éri el a klasszikus IBD csoportokban mérhető csökkenést, de mindenképpen jelentős, és további diagnosztikai és kezelési lépéseket kíván.

2. Van-e csontanyagcsere eltérés MC-hez kapcsolódó osteoporosis kapcsán? Eltérő mértékű-e az esetleges változás a gyulladással járó bélbetegségnek tapasztalható?

Mikroszkóposcolitisben a csontanyagcsere eltérések főleg a kortikális csontállományt tartalmazó régiókban mérhetők. A csontok remodellingjét itt is a kapcsoltság helyett a szétkapcsoltság jellemzi, amely hasonló IBD betegekéhez, de CD-ben fokozottabb a csontbontás. MC csontvesztés szempontjából középúton helyezkedik el a normál populáció és CD betegek között.

3. Van-e különbség a csontanyagcsere szempontjából a különböző kockázati tényezőkkel bíró MC betegek között?

A csontvesztés mértéke nem volt eltérő a csonttritkulás szempontjából kockázati tényezőkkel bíró, és kockázati tényezővel nem rendelkező betegek esetében. Ezek alapján vélelmezhető, hogy a hagyományos kockázati tényezők helyett inkább egyéb faktor – például a tartós tünetmentes gyulladás vagy egyéb közös kóroki tényező állhat a csontvesztés hátterében.

Mindezek alapján arra következtethetünk, hogy az egyre gyakoribb diagnózissá váló MC-ben számítani kell a csontvesztésre, mint a betegség eddig egyetlen igazolt emésztőrendszeren kívüli kísérő betegségre. A csontvesztés tulajdonságai emlékeztetnek a klasszikus IBD-ben tapasztaltakhoz. A korábbról ismert, IBD-hez

hasonló epidemiológiai adatok, klinikum és szövettani jellegzetességek mellett most ez a közös emésztőszeren kívüli kísérőbetegség újabb kapocs a klasszikus IBD csoport és az MC között. Azt az igényt, mely szerint az MC-t az IBD csoportba kellene sorolnunk – a jelen eredmények igazolni látszanak.

4. Van-e csontsűrűség-csökkenés DH-ban, ha igen akkor ez a CeD-ben tapasztalhatóhoz képest kisebb vagy nagyobb mértékű?

Szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk az emésztőszeri tünetektől mentes DH-s páciensek csont ásványianyag tartalmát az egészséges kontrollhoz képest. A csökkenés nem érte el a coeliákiás csoportban tapasztaltat. A csontállomány vesztesége főként a trabekuláris állományt érintette, míg a kortikális állományra kevésbé volt jellemző. A két csont-kompartment eltérő anyagcsereje a klasszikus CeD-re is jellemző. A jelenség arra enged következtetni, hogy a DH-ban és CeD-ban tapasztalható osteopenia hátterében hasonló pathogenetikus okok húzódnak.

5. Van-e összefüggés a DH-ban tapasztalható csontsűrűség csökkenés és a bélboholyatrophia között? Van-e felszívódási zavarra utaló jel DH betegeknél, amely kapcsolatban állhat a csontanyagcsere változással?

Az irodalmi adatok ellentmondásosak abban a tekintetben, hogy a boholyatrophia mértéke és a csontvesztés között van-e összefüggés CeD-ban illetve DH-ban. A jelen vizsgálati eredmények azt az álláspontot látszanak támogatni, mely szerint összefüggés van a csontvesztés és a boholyatrophia mértéke között. DH betegeknél nem volt a felszívódási zavarra utaló eltérés, amely kapcsolatba hozható lenne a csökkent BMD-vel.

6. Milyen mértékű a Magyarországon élő gyulladásoos bélbetegek törési kockázata? Különbözik-e a törési rizikó IBD két fő típusában (UC, CD)? Befolyásolja-e a törési rizikót a betegség viselkedése és kiterjedése?

A Magyarországon élő gyulladásoos bélbetegek 10 éves törési kockázata átlagosan 3%-nak adódott a klinikai FRAX módszerrel történt számítás szerint. Amennyiben a BMD-t is figyelembe vesszük a számításnál, úgy ez az érték 2.3%-ra csökken. A két érték valódi klinikai relevanciáját 10 évig tartó, nagy beteganyagon történő, prospektív vizsgálat határozhatná meg.

A törési rizikó nem különbözik CD és UC betegekben. A k-FRAX értéke a fiatalabb és rossz prognózisú IBD betegekben emelkedettebb értéket mutat, mint a bmd-FRAX, ami arra utal, hogy csonttörések tekintetében az ásványianyag tartalom jelentősége mellett a gyulladással összefüggő, a csontminőség befolyásoló, esetlegesen közös kórtani tényezőknek is jelentős szerepe van a törési kockázat alakulásában.

7. A diagnosztikus eszköztárat figyelembe véve hol van a FRAX meghatározásának a helye? Ki kell-e egészíteni a klinikai paramétereken alapuló FRAX meghatározását DEXA vizsgálattal?

Annak ellenére, hogy jelenleg még további vizsgálatok szükségesek a FRAX rendszer helyének pontos meghatározására a klinikai gyakorlatban, az internet alapú FRAX könnyen hozzáférhető, ingyenes, használata egyszerű és gyors, ezért a hátrányai ellenére is hasznos segítség lehet annak eldöntésére, szükség van-e a beteg gyógyszeres kezelésére. Az átlagnépességhez képest IBD-s betegek csontanyagcsere vizsgálatokor az általános és betegség-specifikus kockázati tényezőket egyaránt érdemes figyelembe venni a diagnosztikai eljárások és az ezen alapuló kezelések tervezése előtt.

Bár a k-FRAX és bmd-FRAX értékek eltérő adatokat adtak ugyanazon betegcsoportban, a DEXA vizsgálat a jövőben sem lesz nélkülözhető a diagnózis felállítása és a követés során.

8. Milyen arányban fordul elő D-vitamin hiány Magyarországon élő IBD betegekben? Különbözik-e IBD két fő típusában (UC, CD) a betegek D-vitamin ellátottság?

Magyarországon élő IBD betegekben nagy arányban fordul elő a D-vitamin hiánya. A betegek csak 20%-ában volt megfelelő a D-vitamin ellátottság (>30ng/ml), 52%-nál

enyhe D-vitamin hiány (15-30ng/ml), 28%-ánál súlyos (<15ng/ml) D-hypovitaminózis volt kórismézhető.

A betegek D-vitamin szintjének különbözik IBD két fő típusában (UC, CD).

9. Összefügg-e a D-vitamin szint a gyulladásos bélbetegség betegség aktivitásával, a betegség viselkedésével és kiterjedésével?

Jelen vizsgálatunkkal nem tudtuk igazolni, hogy adott időpontban mért D-vitamin szint összefügg-e a betegség aktivitásával, viselkedésével és kiterjedésével. D-vitamin nemcsak a csontanyagcserére van jó hatással, hanem az autoimmun folyamatokat és a vastagbél daganat kialakulását is gátolja. Ezért gyulladásos bélbetegség gondozásakor - figyelembe véve adatainkat - a D-vitamin szint mérése és szükség szerinti pótlása részét kellene képeznie IBD betegek gondozásának.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

MAGYAR NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÁS

Autoimmun kórtanú hasmenéses bélbetegségek esetében a csontsűrűség csökkenés nem csak a felszívódási zavar és a kezelés következménye, hanem minden bizonnyal közös kórtannal rendelkező társbetegség is. Csontvesztéssel leggyakrabban IBD és CeD kapcsán találkozunk. Ezen két betegséghez köthető, de nem egyöntetűen besorolható betegcsoportokban szintén megjelenik a csontsűrűség csökkenése.

Krónikus hasmenéssel járó MC betegekben CD betegekhez hasonló mértékű csontsűrűség csökkenést tapasztaltunk, amely legnagyobb mértékben a kortikális csontállományt tartalmazó combnyakat érintette. A csontok remodellingjét a kapcsoltság helyett a szétkapcsoltság jellemezte, amely hasonló volt IBD betegekéhez, de a csontbontás kevésbé volt fokozott. Ezek alapján a MC csontvesztés szempontjából középuton helyezkedik el az egészséges népesség és CD betegek között.

A CeD-hez köthető glutén szenzitív kórképben, DH-ben szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk a betegek csont ásványianyag tartalmát az egészséges kontrollhoz képest, de a csökkenés nem érte el a CeD csoportban tapasztaltat. A csontállomány veszteség főként a trabekuláris csontállományt érintette. DH betegekben nem volt a felszívódási zavarra utaló eltérés, amely kapcsolatba hozható lenne a csökkent BMD-vel.

A Magyarországon élő gyulladással járó bélbetegségek major törési rizikója átlagosan 3%, BMD vizsgálatával ez az érték 2.3%-ra csökken, hasonló tendencia mutatkozik a csípőtáji törésekre vonatkozóan. A törési rizikó nem különbözik CD és UC betegekben. A k-FRAX értéke magasabb a fiatalabb és rossz prognózisú CD betegekben, ami arra utal, hogy csonttörések tekintetében a gyulladással összefüggő, közös kórtani tényezők is fontosak.

Magyarországon élő IBD betegekben nagy arányban fordul elő a D-vitamin hiány. A betegek D-vitamin szintje nem különbözik IBD két fő típusában (UC, CD). Jelen vizsgálatunkkal nem tudtuk igazolni, hogy a mért D-vitamin szint összefüggene a betegség aktivitásával, viselkedésével és kiterjedésével. D-vitaminnak számos pozitív hatása van a csontrendszer mellett az immunrendszerre is, ezért a D-vitamin szint mérése és pótlása fontos része az IBD betegek kezelésnek.

ANGOL NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÁS

SUMMARY

Bone loss in autoimmune bowel disease (inflammatory bowel disease – IBD, coeliac disease – CeD) is not only result of malabsorption or treatment, but a common comorbidity with the same pathogenesis. We observed decreased bone density in MC and DH as well. There was almost the same bone loss in patients with MC but less than in CD. In MC bone metabolism was uncoupling rather than coupling, which is similar to CD. Femoral neck, contains mainly cortical type of bone tissue was the most affected region. Consequently, MC regarding bone loss is between the healthy population and CD patients.

CeD related gluten sensitive disease, DH patients have significantly lower bone mineral content compared to healthy controls, but the decrease has not reached the level of CeD. Bone loss mainly affected trabecular bone tissue. In DH patients there was no evidence of malabsorption, which could cause bone loss.

Major fracture risk was 3% among Hungarian IBD patients according to c-FRAX, this value is reduced to 2.3% in case of calculating with BMD and there was a similar trend for hip fracture. Fracture risk did not differ among CD and UC patients. c-FRAX value was higher in younger and poor disease prognosis CD patients, which suggests that fracture is associated with inflammation and common pathological factors. FRAX could be helpful in IBD patients care. However, DEXA measurement may remain an important part of diagnosis and follow-up of osteoporosis in the future.

High proportions of Hungarian IBD patients have vitamin D deficiency. Vitamin D level did not differ in two main types of IBD (UC and CD). Vitamin D level did not correlate with activity, behaviour and extent of the diseases. Vitamin D has many positive effects on bone metabolism, proper function of the immune system and cancer prevention. D vitamin measurement and treatment should be considered in everyday practise of IBD care.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C.(2004) Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut*, 53: 536-541.
2. Saurine TJ, Brewer JM, Eckstein RP.(2004) Microscopic colitis with granulomatous inflammation. *Histopathology*, 45: 82-86.
3. Geboes K.(2008) Lymphocytic, collagenous and other microscopic colitides: pathology and the relationship with idiopathic inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol*, 32: 689-694.
4. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, Rios DA, Mao YQ, Zuch RH, Kanter MH, Wirio S, Contreas CN.(2009) Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol*, 15: 3122-3127.
5. Duhring LA.(1983) Landmark article, Aug 30, 1884: Dermatitis herpetiformis. By Louis A. Duhring. *JAMA*, 250: 212-216.
6. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS.(2003) AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 124: 795-841.
7. Scott EM, Gaywood I, Scott BB.(2000) Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut*, 46 Suppl 1: i1-8.
8. Lakatos P BA, Czerwinski E, Dimai HP, Hans D, Holzer G, Lorenc RS, Palicka V, Obermayer-Pietsch B, Stepan J, Takács I, Resch H; Members of the “3rd Summit on Osteoporosis—Central and Eastern Europe (CEE)”. (2011) New considerations on the management of osteoporosis in Central and Eastern Europe (CEE): summary of the "3rd Summit on Osteoporosis-CEE", November 2009, Budapest, Hungary. *Arch Osteoporos*, 6: 1-23.
9. Szathmári M.(2011) Evaluation of fracture risk in osteoporosis. *Orv Hetil.*, 152: 1304-1311.
10. Lakatos L, Lakatos PL.(2007) Changes in the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil*, 148: 223-228.
11. Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, Guessous I, Antonino AT, Mottet C, Felley C,

- Vader JP, Michetti P.(2008) Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the Canton of Vaud (Switzerland): A population-based cohort study. *Journal of Crohn's & colitis*, 2: 131-141.
12. Sicilia B, Vicente R, Gomollon F.(2009) Epidemiology of inflammatory bowel disease: controversies in classical epidemiology. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*, 39: 135-145.
 13. Russell RK, Satsangi J.(2004) IBD: a family affair. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 18: 525-539.
 14. Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, Nimmo E.(2003) Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 17: 3-18.
 15. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G.(2001) Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411: 599-603.
 16. Bernstein CN.(2012) Why and where to look in the environment with regard to the etiology of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases*, 30 Suppl 3: 28-32.
 17. Lunney PC, Leong RW.(2012) Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 36: 997-1008.
 18. Lees CW, Satsangi J.(2009) Genetics of inflammatory bowel disease: implications for disease pathogenesis and natural history. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 3: 513-534.
 19. Leslie KA, Behme R, Clift A, Martin S, Grant D, Duff JH.(1994) Synergistic effects of tumour necrosis factor and morphine on gut barrier function. *Can J Surg*, 37: 143-147.
 20. Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, Pesce G, Canonica GW, Bagnasco M.(1997) Intercellular adhesion molecule-1 on cultured human epithelial cell lines: influence of proinflammatory cytokines. *Allergy*, 52: 521-531.
 21. Carvalho AT, Elia CC, de Souza HS, Elias PR, Pontes EL, Lukashok HP, de Freitas FC, Lapa e Silva JR.(2003) Immunohistochemical study of intestinal

- eosinophils in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 36: 120-125.
22. van Deventer SJ.(2001) Transmembrane TNF-alpha, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 121: 1242-1246.
 23. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR.(2000) A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*, 6: 8-15.
 24. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF.(2006) The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55: 749-753.
 25. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB.(1976) The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*, 55: 401-412.
 26. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL.(2003) Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*, 9: 2300-2307.
 27. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL.(2003) Extra-intestinal manifestation of IBD in Veszprem county (of Hungary): results of a 25-years follow-up study. *Orv Hetil*, 144: 1965-1975.
 28. Rewers M.(2005) Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*, 128: S47-51.
 29. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E, Maki M.(2010) The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Annals of medicine*, 42: 587-595.
 30. Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Czinner A, Goracz G, Vamos A, Szabo T.(1999) High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 28: 26-30.

31. Kocsis D, Miheller P, Lorinczy K, Herszenyi L, Tulassay Z, Racz K, Juhasz M.(2013) Coeliac disease in a 15-year period of observation (1997 and 2011) in a Hungarian referral centre. *European journal of internal medicine*, 24: 461-467.
32. Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ.(1992) The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol*, 128: 1608-1610.
33. Dicke WK, Van De Kamer JH, Weijers HA.(1957) Celiac disease. *Advances in pediatrics*, 9: 277-318.
34. Holm K, Maki M, Vuolteenaho N, Mustalahti K, Ashorn M, Ruuska T, Kaukinen K.(2006) Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 23: 1463-1472.
35. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C.(2000) Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*, 95: 689-692.
36. Farrell RJ, Kelly CP.(2002) Celiac sprue. *The New England journal of medicine*, 346: 180-188.
37. Karpati S.(2004) Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci*, 34: 83-90.
38. Caputo I, Barone MV, Martucciello S, Lepretti M, Esposito C.(2009) Tissue transglutaminase in celiac disease: role of autoantibodies. *Amino Acids*, 36: 693-699.
39. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV.(2000) In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nature medicine*, 6: 337-342.
40. Schuppan D, Junker Y, Barisani D.(2009) Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*, 137: 1912-1933.
41. Dickey W, Ward M, Whittle CR, Kelly MT, Pentieva K, Horigan G, Patton S, McNulty H.(2008) Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: Effects of gluten exclusion and histological recovery. *Scand J Gastroenterol*, 43: 682-688.
42. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH.(2007) Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *American journal of hematology*,

- 82: 996-1000.
43. Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J.(2005) Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 128: 849-855.
 44. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Maki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP.(2012) European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 54: 136-160.
 45. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H.(1999) The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11: 1185-1194.
 46. Leffler D, Saha S, Farrell RJ.(2003) Celiac disease. *The American journal of managed care*, 9: 825-831; quiz 832-823.
 47. Fasano A.(2012) Novel therapeutic/integrative approaches for celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clinical & developmental immunology*, 2012: 959061.
 48. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Smyrk TC, Kammer PP, Tremaine WJ, Schleck CD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, Sandborn WJ.(2007) The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut*, 56: 504-508.
 49. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C.(2004) Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. *Gut*, 53: 346-350.
 50. Sonnenberg A, Genta RM.(2012) Geographic distributions of microscopic colitis and inflammatory bowel disease in the United States. *Inflamm Bowel Dis*, 18: 2288-2293.
 51. Abboud R, Pardi DS, Tremaine WJ, Kammer PP, Sandborn WJ, Loftus EV, Jr. (2013) Symptomatic overlap between microscopic colitis and irritable bowel syndrome: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*, 19: 550-553.
 52. Storr MA.(2013) Microscopic colitis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and current management-an update 2013. *ISRN gastroenterology*, 2013: 352718.
 53. Koskela RM, Karttunen TJ, Niemela SE, Lehtola JK, Ilonen J, Karttunen

- RA.(2008) Human leucocyte antigen and TNFalpha polymorphism association in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 20: 276-282.
54. Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS.(2007) Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol*, 60: 382-387.
55. Mosnier JF, Larvol L, Barge J, Dubois S, De La Bigne G, Henin D, Cerf M.(1996) Lymphocytic and collagenous colitis: an immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol*, 91: 709-713.
56. Salas A, Fernandez-Banares F, Casalots J, Gonzalez C, Tarroch X, Forcada P, Gonzalez G.(2003) Subepithelial myofibroblasts and tenascin expression in microscopic colitis. *Histopathology*, 43: 48-54.
57. Burgel N, Bojarski C, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD.(2002) Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterology*, 123: 433-443.
58. Bohr J, Jarnerot G, Tysk C, Jones I, Eriksson S.(2002) Effect of fasting on diarrhoea in collagenous colitis. *Digestion*, 65: 30-34.
59. Fernandez-Banares F, Esteve M, Salas A, Forne TM, Espinos JC, Martin-Comin J, Viver JM.(2001) Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci*, 46: 2231-2238.
60. Ung KA, Kilander A, Willen R, Abrahamsson H.(2002) Role of bile acids in lymphocytic colitis. *Hepatogastroenterology*, 49: 432-437.
61. Lundberg JO, Herulf M, Olesen M, Bohr J, Tysk C, Wiklund NP, Morcos E, Hellstrom PM, Weitzberg E, Jarnerot G.(1997) Increased nitric oxide production in collagenous and lymphocytic colitis. *Eur J Clin Invest*, 27: 869-871.
62. Bonderup OK, Hansen JB, Madsen P, Vestergaard V, Fallingborg J, Teglbjaerg PS.(2006) Budesonide treatment and expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in colonic mucosa in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 18: 1095-1099.
63. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G.(1996) Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut*, 39: 846-851.
64. Pardi DS, Ramnath VR, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Sandborn WJ.(2002) Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes. *Am J Gastroenterol*, 97: 2829-2833.

65. Pokorny CS, Kneale KL, Henderson CJ.(2001) Progression of collagenous colitis to ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*, 32: 435-438.
66. Warren BF, Edwards CM, Travis SP.(2002) 'Microscopic colitis': classification and terminology. *Histopathology*, 40: 374-376.
67. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH.(1992) Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut*, 33: 65-70.
68. Muller S, Neureiter D, Stolte M, Verbeke C, Heuschmann P, Kirchner T, Aigner T.(2001) Tenascin: a sensitive and specific diagnostic marker of minimal collagenous colitis. *Virchows Arch*, 438: 435-441.
69. Mobacken H, Kastrup W, Nilsson LA.(1984) Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in western Sweden. *Acta dermato-venereologica*, 64: 400-404.
70. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T.(2011) Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol*, 165: 354-359.
71. Rose C, Brocker EB, Zillikens D.(2010) Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Duhring. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 8: 265-270, 265-271.
72. Sardy M, Tietze J.(2009) [Dermatitis herpetiformis. An update of the pathogenesis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 60: 627-630, 632.
73. Jaskowski TD, Hamblin T, Wilson AR, Hill HR, Book LS, Meyer LJ, Zone JJ, Hull CM.(2009) IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease. *The Journal of investigative dermatology*, 129: 2728-2730.
74. Marietta E, Black K, Camilleri M, Krause P, Rogers RS, 3rd, David C, Pittelkow MR, Murray JA.(2004) A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice. *J Clin Invest*, 114: 1090-1097.
75. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL.(1999) Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*, 140: 4367-4370.

76. Saika M, Inoue D, Kido S, Matsumoto T.(2001) 17beta-estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor-alpha. *Endocrinology*, 142: 2205-2212.
77. Lee SK, Lorenzo JA.(1999) Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology*, 140: 3552-3561.
78. Kitazawa R, Kitazawa S, Maeda S.(1999) Promoter structure of mouse RANKL/TRANCE/OPGL/ODF gene. *Biochim Biophys Acta*, 1445: 134-141.
79. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S.(1999) Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*, 140: 4382-4389.
80. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S.(1999) Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone*, 25: 255-259.
81. Holick MF.(2004) Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 80: 1678S-1688S.
82. Kishikawa R, T MH, Togawa A, Kondoh Y, Janzy PD, Goldblum RM, Kotoh E, Shimoda T, Shoji S, Nishima S, Brooks EG.(2004) Juniper pollen monitoring by Burkard sampler in Galveston, Texas, USA and Japanese cedar pollen counting in Fukuoka, Japan -- introduction of Pan American Aerobiology Association protocol counting technique. *Allergy*, 53: 582-588.
83. DeLuca HF.(2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 80: 1689S-1696S.
84. Christakos S, Friedlander EJ, Frandsen BR, Norman AW.(1979) Studies on the mode of action of calciferol. XIII. Development of a radioimmunoassay for vitamin D-dependent chick intestinal calcium-binding protein and tissue distribution. *Endocrinology*, 104: 1495-1503.

85. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP.(2002) 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *The Journal of clinical investigation*, 110: 229-238.
86. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R.(2005) Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*, 26: 662-687.
87. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP.(2007) A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55: 234-239.
88. Dukas L, Schacht E, Runge M, Ringe JD.(2010) Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls. *Arzneimittel-Forschung*, 60: 519-525.
89. Shikari M, Kushida K, Yamazaki K, Nagai T, Inoue T, Orimo H.(1996) Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. *Endocrine journal*, 43: 211-220.
90. Liu M, Lee MH, Cohen M, Bommakanti M, Freedman LP.(1996) Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes & development*, 10: 142-153.
91. Li P, Li C, Zhao X, Zhang X, Nicosia SV, Bai W.(2004) p27(Kip1) stabilization and G(1) arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) in ovarian cancer cells mediated through down-regulation of cyclin E/cyclin-dependent kinase 2 and Skp1-Cullin-F-box protein/Skp2 ubiquitin ligase. *The Journal of biological chemistry*, 279: 25260-25267.
92. Zittermann A.(2003) Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *The British journal of nutrition*, 89: 552-572.
93. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED.(1989) Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet*, 2: 1176-1178.
94. Mathieu C, Adorini L.(2002) The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends in molecular medicine*, 8: 174-

- 179.
95. Lemire JM, Adams JS.(1992) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the passive transfer of cellular immunity by a myelin basic protein-specific T cell clone. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 7: 171-177.
 96. Chang CC, Ciubotariu R, Manavalan JS, Yuan J, Colovai AI, Piazza F, Lederman S, Colonna M, Cortesini R, Dalla-Favera R, Suci-Foca N.(2002) Tolerization of dendritic cells by T(S) cells: the crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4. *Nature immunology*, 3: 237-243.
 97. Holick MF.(2004) Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*, 79: 362-371.
 98. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD.(2000) 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *The Journal of nutrition*, 130: 2648-2652.
 99. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF.(1998) 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *The Journal of nutrition*, 128: 68-72.
 100. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M.(1996) Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 11: 707-730.
 101. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C.(1997) Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 40: 228-233.
 102. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, Reid EM, Rhodes J.(1987) Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 28: 410-415.
 103. Szathmari M, Pronai L, Tulassay Z.(1998) Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*, 93: 848-849.
 104. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro

- G.(2000) Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of internal medicine*, 247: 63-70.
105. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P.(1997) Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut*, 40: 313-319.
 106. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN.(2000) The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*, 133: 795-799.
 107. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Bruckel J, Rieber A, Adler G, Reinshagen M, Felsenberg D, von Tirpitz C.(2002) High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut*, 51: 654-658.
 108. Vazquez MA, Lopez E, Montoya MJ, Giner M, Perez-Temprano R, Perez-Cano R.(2012) Vertebral fractures in patients with inflammatory bowel disease compared with a healthy population: a prospective case-control study. *BMC gastroenterology*, 12: 47.
 109. Miheller P, Lorinczy K, Lakatos PL.(2010) Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 16: 5536-5542.
 110. Issenman RM.(1999) Bone mineral metabolism in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 5: 192-199.
 111. Semeao EJ, Jawad AF, Stouffer NO, Zemel BS, Piccoli DA, Stallings VA. Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease.
 112. Herzog D, Bishop N, Glorieux F, Seidman EG.(1998) Interpretation of bone mineral density values in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 4: 261-267.
 113. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Dore C, Regan L.(1999) Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Human reproduction*, 14: 2876-2880.
 114. Walther F, Fusch C, Radke M, Beckert S, Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without

steroid treatment.

115. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR.(2005) Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*, 165: 1293-1297.
116. Schulte CM, Dignass AU, Goebell H, Roher HD, Schulte KM.(2000) Genetic factors determine extent of bone loss in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 119: 909-920.
117. Canalis E.(2005) Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep*, 3: 98-102.
118. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A.(2004) Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*, 34: 593-598.
119. Takuma A, Kaneda T, Sato T, Ninomiya S, Kumegawa M, Hakeda Y.(2003) Dexamethasone enhances osteoclast formation synergistically with transforming growth factor-beta by stimulating the priming of osteoclast progenitors for differentiation into osteoclasts. *The Journal of biological chemistry*, 278: 44667-44674.
120. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H.(1999) Bone loss in patients with inflammatory bowel disease is less than expected: a follow-up study. *Scand J Gastroenterol*, 34: 696-702.
121. O'Sullivan M, O'Morain C.(2006) Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 20: 561-573.
122. Cabre E, Gassull MA.(2003) Nutritional and metabolic issues in inflammatory bowel disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 6: 569-576.
123. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W.(1993) Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*, 75: 263-274.
124. MacDonald TT.(1994) Gastrointestinal inflammation. *Inflammatory bowel disease in knockout mice. Current biology : CB*, 4: 261-263.
125. Wada K, Tanaka H, Maeda K, Inoue T, Noda E, Amano R, Kubo N, Muguruma K, Yamada N, Yashiro M, Sawada T, Nakata B, Ohira M, Hirakawa K.(2009) Vitamin D receptor expression is associated with colon cancer in ulcerative colitis. *Oncology reports*, 22: 1021-1025.

126. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, Dionne S, Servant MJ, Bitton A, Seidman EG, Mader S, Behr MA, White JH.(2010) Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *The Journal of biological chemistry*, 285: 2227-2231.
127. Boyce BF, Xing L.(2008) Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of biochemistry and biophysics*, 473: 139-146.
128. Nanes MS.(2003) Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene*, 321: 1-15.
129. Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, Nanes MS.(2000) Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology*, 141: 3956-3964.
130. Tsuboi M, Kawakami A, Nakashima T, Matsuoka N, Urayama S, Kawabe Y, Fujiyama K, Kiriya T, Aoyagi T, Maeda K, Eguchi K.(1999) Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 134: 222-231.
131. Azuma Y, Kaji K, Katogi R, Takeshita S, Kudo A.(2000) Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *The Journal of biological chemistry*, 275: 4858-4864.
132. Kaji K, Katogi R, Azuma Y, Naito A, Inoue JI, Kudo A.(2001) Tumor necrosis factor alpha-induced osteoclastogenesis requires tumor necrosis factor receptor-associated factor 6. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 16: 1593-1599.
133. Kim N, Kadono Y, Takami M, Lee J, Lee SH, Okada F, Kim JH, Kobayashi T, Odgren PR, Nakano H, Yeh WC, Lee SK, Lorenzo JA, Choi Y.(2005) Osteoclast differentiation independent of the TRANCE-RANK-TRAF6 axis. *The Journal of experimental medicine*, 202: 589-595.
134. Fernandez-Martin JL, Kurian S, Farmer P, Nanes MS.(1998) Tumor necrosis factor activates a nuclear inhibitor of vitamin D and retinoid-X receptors. *Molecular and cellular endocrinology*, 141: 65-72.
135. Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR.(2005) Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J*

- Gastroenterol, 100: 2031-2035.
136. Miheller P, Muzes G, Zagoni T, Toth M, Racz K, Tulassay Z.(2005) [Improvement of bone metabolism after infliximab therapy in Crohn's disease]. *Orv Hetil*, 146: 1477-1480.
 137. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, Julkunen R, Jurvelin J, Alhava E, Uusitupa M.(1999) Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone*, 24: 249-255.
 138. Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green PH.(2001) Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 96: 112-119.
 139. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR.(1999) The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol*, 94: 691-696.
 140. Lewis NR, Scott BB.(2005) Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 17: 1065-1070.
 141. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC.(2008) Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis*, 40: 46-53.
 142. Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, Gillespie MT.(2001) IL-12 alone and in synergy with IL-18 inhibits osteoclast formation in vitro. *J Immunol*, 166: 4915-4921.
 143. Katz S, Weirnerman S.(2010) Osteoporosis and gastrointestinal disease. *Gastroenterology & hepatology*, 6: 506-517.
 144. Lian JB, Gundberg CM.(1988) Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications. *Clinical orthopaedics and related research*, 267-291.
 145. Cino M, Greenberg GR.(2002) Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *The American journal of gastroenterology*, 97: 915-921.
 146. Miheller P. TNF α családba tartozó OPG és RANKL lokális egyensúlya által szabályozott osteoclast működés. 2nd Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest,(2007)
 147. Melek J, Sakuraba A.(2014) Efficacy and Safety of Medical Therapy for Low

- Bone Mineral Density in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 12: 32-44 e35.
148. Palomba S, Orio F, Jr., Manguso F, Falbo A, Russo T, Tolino A, Tauchmanova L, Colao A, Doldo P, Mastrantonio P, Zullo F.(2005) Efficacy of risedronate administration in osteoporotic postmenopausal women affected by inflammatory bowel disease. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 16: 1141-1149.
 149. Henderson S, Hoffman N, Prince R.(2006) A double-blind placebo-controlled study of the effects of the bisphosphonate risedronate on bone mass in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*, 101: 119-123.
 150. von Tirpitz C, Klaus J, Bruckel J, Rieber A, Scholer A, Adler G, Bohm BO, Reinshagen M.(2000) Increase of bone mineral density with sodium fluoride in patients with Crohn's disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 12: 19-24.
 151. Pappa HM, Saslowsky TM, Filip-Dhima R, DiFabio D, Lahsinoui HH, Akkad A, Grand RJ, Gordon CM.(2011) Efficacy and harms of nasal calcitonin in improving bone density in young patients with inflammatory bowel disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *The American journal of gastroenterology*, 106: 1527-1543.
 152. Clements D, Compston JE, Evans WD, Rhodes J.(1993) Hormone replacement therapy prevents bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 34: 1543-1546.
 153. Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber G, Bianchi C, Chiumello G.(1999) Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol*, 94: 398-403.
 154. Heyman R, Guggenbuhl P, Corbel A, Bridoux-Henno L, Tourtelier Y, Balencon-Morival M, de Kerdanet M, Dabadie A.(2009) Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease. *Gastroenterol Clin*

- Biol, 33: 109-114.
155. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB.(1999) Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 14: 652-657.
 156. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L, Collins C, Heaney RP, Zaidi M, Maxwell JD.(2005) Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int*, 16: 56-63.
 157. Lennard-Jones JE.(1989) Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*, 170: 2-6; discussion 16-19.
 158. Godfrey K.(2004) Implementation of the Malnutrition Universal Screening Tool. *Nursing times*, 100: 61.
 159. Lorinczy K, Lakatos G, Mullner K, Hritz I, Lakatos PL, Tulassay Z, Miheller P.(2011) Low bone mass in microscopic colitis. *BMC gastroenterology*, 11: 58.
 160. Lamb EJ, Wong T, Smith DJ, Simpson DE, Coakley AJ, Moniz C, Muller AF.(2002) Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16: 1895-1902.
 161. Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, Jen H, Vaudan E, Abraham N, Seinhart H, Greenberg G.(2004) Bones and Crohn's: risk factors associated with low bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 10: 220-228.
 162. Withold W.(1996) Monitoring of bone turnover biological, preanalytical and technical criteria in the assessment of biochemical markers. *European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry : journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies*, 34: 785-799.
 163. Lofman O, Magnusson P, Toss G, Larsson L.(2005) Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 356: 67-75.
 164. Miheller P, Toth M, Molnar E, Zagoni T, Racz K, Tulassay Z.(2001) Serum

- bone marker measurements in bone metabolism disorders associated with inflammatory bowel diseases. *Orvosi hetilap*, 142: 1557-1560.
165. Miheller P, Muzes G, Zagoni T, Toth M, Racz K, Tulassay Z.(2006) Infliximab therapy improves the bone metabolism in fistulizing Crohn's disease. *Digestive diseases*, 24: 201-206.
 166. Koskela RM, Karttunen TJ, Niemela SE, Lehtola JK, Bloigu RS, Karttunen RA.(2011) Cytokine gene polymorphism in microscopic colitis association with the IL-6-174 GG genotype. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 23: 607-613.
 167. Fernandez A, Gonzalez L, de-la-Fuente J.(2010) Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 102: 466-471.
 168. Fernandez Salazar LI, de la Torre Ferrera N, Velayos Jimenez B, Nocito Colon M, Gonzalez Hernandez JM, Garrote Adrados JA.(2008) Diagnostic problems in adult celiac disease. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 100: 24-28.
 169. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Jorizzo RA, Di Stefano M, Minguzzi L, Brusco G, Bernardi M, Gasbarrini G.(1996) Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone*, 18: 525-530.
 170. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Maki M, Hansson T.(2010) Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 50: 140-146.
 171. Bjarnason I, Marsh MN, Price A, Levi AJ, Peters TJ.(1985) Intestinal permeability in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut*, 26: 1214-1219.
 172. Silk DB, Kumar PJ, Perrett D, Clark ML, Dawson AM.(1974) Amino acid and peptide absorption in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut*, 15: 1-8.
 173. Abuzakouk M, Barnes L, O'Gorman N, O'Grady A, Mohamed B, McKenna MJ,

- Freaney R, Feighery C.(2007) Dermatitis herpetiformis: no evidence of bone disease despite evidence of enteropathy. *Dig Dis Sci*, 52: 659-664.
174. Di Stefano M, Jorizzo RA, Veneto G, Cecchetti L, Gasbarrini G, Corazza GR.(1999) Bone mass and metabolism in dermatitis herpetiformis. *Dig Dis Sci*, 44: 2139-2143.
175. Lewis NR, Logan RF, Hubbard RB, West J.(2008) No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 27: 1140-1147.
176. Lewis NR, Logan RF, Hubbard RB, West J. No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study.
177. Lorinczy K, Juhasz M, Csontos A, Fekete B, Terjek O, Lakatos PL, Miheller P, Kocsis D, Karpati S, Tulassay Z, Zagoni T.(2013) Does dermatitis herpetiformis result in bone loss as coeliac disease does? A cross sectional study. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 105: 187-193.
178. Garcia-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ.(2012) Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol*, 8-9: 927-936.
179. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Waszczuk E, Jakubowska J.(2012) Low bone mineral density in adult patients with coeliac disease. *Endokrynologia Polska*, 63: 270-276.
180. Capriles VD, Martini LA, Areas JA.(2009) Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutr Rev*, 67: 599-606.
181. McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DA.(1995) Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut*, 36: 710-714.
182. Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G.(1998) Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr*, 67: 477-481.
183. Mazure R, Vazquez H, Gonzalez D, Mautalen C, Pedreira S, Boerr L, Bai JC.(1994) Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 89: 2130-2134.
184. Mautalen C, Gonzalez D, Mazure R, Vazquez H, Lorenzetti MP, Maurino E,

- Niveloni S, Pedreira S, Smecuol E, Boerr LA, Bai JC.(1997) Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism, and body composition in untreated celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*, 92: 313-318.
185. Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vazquez H, Smecuol E, Siccardi A, Cataldi M, Niveloni S, Boerr LA, Maurino E.(1997) Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 11: 157-164.
186. Keaveny AP, Freaney R, McKenna MJ, Masterson J, O'Donoghue DP.(1996) Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 91: 1226-1231.
187. Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Cecchetti L, Minguzzi L, Stocchi A, Corazza GR.(2002) Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology*, 122: 1793-1799.
188. Stockbrugger RW, Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, Felsenberg D, Ljunghall S, Nygard G, Persson T, Graffner H, Bianchi Porro G, Ferguson A.(2002) Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16: 1519-1527.
189. Siffledeen JS, Siminoski K, Jen H, Fedorak RN.(2007) Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5: 721-728.
190. Goodhand JR, Kamperidis N, Nguyen H, Wahed M, Rampton DS.(2011) Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 33: 551-558.
191. Terzoudis S, Zavos C, Damilakis J, Neratzoulakis J, Dimitriadi DA, Roussomoustakaki M, Kouroumalis EA, Koutroubakis IE.(2012) Increased Fracture Risk Assessed by Fracture Risk Assessment Tool in Greek Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*,
192. Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA, Leslie WD.(2012) Inflammatory bowel disease and the risk of fracture after controlling for FRAX. *Journal of bone and mineral research : the official*

- journal of the American Society for Bone and Mineral Research,
193. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS.(2009) FRAX facts. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 24: 975-979.
 194. Vestergaard P, Mosekilde L.(2002) Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *American journal of epidemiology*, 156: 1-10.
 195. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L.(2000) Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut*, 46: 176-181.
 196. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study.
 197. Cino M, Greenberg GR.(2002) Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol*, 97: 915-921.
 198. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M.(1996) Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 39: 690-697.
 199. Zeng L, Anderson FH.(1996) Seasonal change in the exacerbations of Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 31: 79-82.
 200. Moum B, Aadland E, Ekbohm A, Vatn MH.(1996) Seasonal variations in the onset of ulcerative colitis. *Gut*, 38: 376-378.
 201. Tajika M, Matsuura A, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Kato T, Hara K, Ookubo K, Yamao K, Kato M, Muto Y.(2004) Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. *Journal of gastroenterology*, 39: 527-533.
 202. Siffledeen JS, Siminoski K, Steinhart H, Greenberg G, Fedorak RN.(2003) The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, 17: 473-

- 478.
203. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E.(2002) Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 37: 192-199.
 204. Abitbol V, Roux C, Guillemant S, Valleur P, Hautefeuille P, Dougados M, Couturier D, Chaussade S.(1997) Bone assessment in patients with ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease. *The British journal of surgery*, 84: 1551-1554.
 205. Silvennoinen J.(1996) Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Journal of internal medicine*, 239: 131-137.
 206. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E.(2002) Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 37: 192-199.
 207. Daga RA, Laway BA, Shah ZA, Mir SA, Kotwal SK, Zargar AH.(2012) High prevalence of vitamin D deficiency among newly diagnosed youth-onset diabetes mellitus in north India. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 56: 423-428.
 208. Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, Ekbom-Schnell A, Eriksson JW, Gudbjornsdottir S, Nystrom L, Ostman J, Sundkvist G.(2006) Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*, 49: 2847-2852.
 209. Weng FL, Shults J, Leonard MB, Stallings VA, Zemel BS.(2007) Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr*, 86: 150-158.
 210. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Lyraki A, Raftakis I, Antoniadis C.(2012) Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 3: 181-187.
 211. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V.(2008) Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and

- Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 65: 1348-1352.
212. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B.(2004) Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med*, 116: 634-639.
 213. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih MC, Grand RJ.(2006) Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*, 118: 1950-1961.
 214. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A.(1995) Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 7: 609-614.
 215. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, Belin TR, Shanahan F.(1996) A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 10: 777-786.
 216. Miheller P, Muzes G, Hritz I, Lakatos G, Pregon I, Lakatos PL, Herszenyi L, Tulassay Z.(2009) Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis*, 15: 1656-1662.
 217. Leichtmann GA, Bengoa JM, Bolt MJ, Sitrin MD.(1991) Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. *The American journal of clinical nutrition*, 54: 548-552.
 218. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS.(1998) Hypovitaminosis D in medical inpatients. *The New England journal of medicine*, 338: 777-783.
 219. Holick MF.(2007) Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*, 357: 266-281.
 220. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM.(2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 1911-1930.

221. Hwang C, Ross V, Mahadevan U.(2012) Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis*, 18: 1961-1981.
222. Takacs I, Benko I, Toldy E, Wikonkal N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabo B, Merkely B, Valkusz Z, Kovacs T, Szabo A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horvath HC, Bittner N, Varbiro S, Lakatos P.(2012) [Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases]. *Orv Hetil*, 153 Suppl: 5-26.
223. Takacs I, Benko I, Toldy E, Wikonkal N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabo B, Merkely B, Valkusz Z, Kovacs T, Szabo A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horvath HC, Bittner N, Varbiro S, Lakatos P.(2012) [Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases]. *Orvosi hetilap*, 153 Suppl: 5-26.
224. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM.(2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96: 1911-1930.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE:

DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK:

ANGOL NYELVŰ:

Szakcikk:

1. **Lőrinczy Katalin**, Lakatos Gábor, Müllner Katalin, Hirtzv Istvan, Lakatos Peter László, Tulassay Zsolt, Miheller Pál. Low bone mass in microscopic colitis. BMC Gastroenterology, 2011.
2. **Lőrinczy Katalin**, Juhász Márk, Csontos Ágnes, Fekete Bálint, Terjék Orsolya, Lakatos Péter László, Miheller Pál, Kocsis Dorottya, Kárpáti Sarolta, Tulassay Zsolt, Zágoni Tamás: Does dermatitis herpetiformis result in bone loss as coeliac disease does?-cross sectional study. RevEspEnfermDig,2013.
3. Miheller Pál, **Lőrinczy Katalin**, Lakatos Péter László. Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2010.

MAGYAR NYELVŰ

Szakcikk:

1. **Lőrinczy Katalin**, Miheller Pál, Lakatos Gábor, Müllner Katalin, Múzes Györgyi, Tulassay Zsolt. Csökkent csontsűrűség mikroszkópos colitisben. Magyar Belorvosi Archivum, 2010.
2. **Lőrinczy Katalin**, Miheller Pál, Kiss Lajos, Lakatos Péter László, Rácz Károly. Emésztőszervi betegségekhez társuló csontanyagcsere-eltérések. Lege Artis Medicinae KID, 2012
3. Csontos Ágnes, **Lőrinczy Katalin**, Terjék Orsolya, Lakatos Péter László, Salamon Ágnes, Nemes Adrienn, Fekete Bálint, Szabó András, Tóth Miklós, Horváth Csaba, Tulassay Zsolt, Miheller Pál: Csonttörési kockázat mérése gyulladással járó bélbetegségekben. Magyar Belorvosi Archivum, 2013.

4. **Lőrinczy Katalin**, Miheller Pál, Salamon Ágnes, Csontos Ágnes, Fekete Bálint, Nemes Adrienn, Hersényi László, Juhász Márk, Tulassay Zsolt: D-vitamin szint mérése gyulladásos bélbetegekben. Orvosi Hetilap, 2013.

DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK:

ANGOL NYELVŰ:

Szakcikkek:

1. Miheller Pál, Kiss Lajos, **Lőrinczy Katalin**, Lakatos Péter László. Anti-TNF trough levels and detection of antibodies to anti-TNF in inflammatory bowel disease: are they ready for everyday clinical use? Expert Opin Biol Ther. 2012
2. Molnár Tamás, Lakatos Péter László, Farkas Klaudia, Nagy Ferenc, Szepes Zoltán, Miheller Pál, Horváth Gábor, Papp Mária, Palatka Károly, Nyári Tibor, Bálint András, **Lőrinczy Katalin**, Wittmann Tibor. Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. Aliment Pharmacol Ther., 2012
3. Kocsis Dorottya, Miheller Pál, **Lőrinczy Katalin**, Herszényi László, Tulassay Zsolt, Rác Károly, Juhász Márk. Coeliac disease in a 15-year period of observation (1997 and 2011) in a Hungarian referral centre. Eur J Intern Med. 2013

MAGYAR NYELVŰ

Szakcikk:

1. Juhász Márk, Tóth Zsuzsa, **Lőrinczy Katalin**, Miheller Pál. Biológiai terápia a gasztroenterológiában. Házi orvos Továbbképző Szemle 2011
2. Miheller Pál, Nagy Ferenc, Palatka Károly, Altorjay István, Horváth Gábor, **Lőrinczy Katalin**, Újszászy László Virányi Zsolt Szepes Attila Molnár Tamás, Farkas Klaudia, Szepes Zoltán, Nyári Tamás, Wittmann Tibor, Tulassay Zsolt. Magyarországi adatok a gyulladásoos bélbetegségről, analitikai adatok a colitis ulcerosáról. Orvosi Hetilap, 2012
3. **Lőrinczy Katalin**, Miheller Pál, Kiss S. Lajos, Lakatos P. László. A biológiai kezelés során bekövetkező hatásvesztés gyakorisága, okai és klinikai megközelítése gyulladásoos bélbetegségek esetén. Orvosi Hetilap, 2012

5. Csontos Ágnes, Fekete Bálint, **Lőrinczy Katalin**, Terjék Orsolya, Berczi Lajos, Miheller Pál, Tulassay Zsolt: A gyomor polypoid képleteinek epidemilógiai vizsgálata. Orv Hetil. 2013

10. KÖSZÖNET NYILVÁNÍTÁS

A dolgozat alapjául szolgáló vizsgálatok a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikáján töltött doktoranduszi munka alatt készültek el. Ehhez a Klinikai Doktori Iskola vezetője, Tulassay Zsolt Professzor Úr nap, mint nap nagy segítséget nyújtott, amiért köszönettel tartozom. Köszönöm a Klinika vezetésének, és mindenkinek előttrác Károly Professzor Úrnak a lehetőséget, hogy a munkám otthonául a Klinika szolgálhatott. Emellett azért a támogatásért, amelyet az ott töltött idő alatt biztosított.

Hálás vagyok Dr. Salamon Ágnesnek, hogy orvostanhallgatóként figyelmemet a gyulladáscsökkentő bélbetegségekre irányította és annak idején elvitt az első konferenciára, ahol ebbe a témába beleszerettem.

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Miheller Pál Adjunktus Úrnak, hogy a kezdeti lelkesedésemem lendítve tanítványává fogadott és megismertette velem a tudományos munka szépségeit. Szeretnék köszönetet mondani azért a támogatásért, biztatásért és gondoskodásért, amit mind a klinikai, mind a kutatómunka során Tőle kaptam. Az általa biztosított elméleti háttérrel könnyű volt új kutatási irányokat megfogalmazni. Segítségével számos konferencián mélyíthettem tudásomat és mutathattam be közös kutatásaink eredményeit. Köszönettel tartozom a dolgozataim szakmai áttekintéséért, a publikálásban nyújtott pótolhatatlan segítségéért.

A mindennapok útvesztőjében Müllner Katalin Doktornő számos alkalommal mutatott utat, ezért köszönettel tartozom.

Az eltöltött doktoranduszi évek alatt Miheller Doktorral, TDK-saival és Müller Doktornővel, Juhász doktorral és TDK-saival igazán jó munkacsoportot alkottunk, amelyet sosem fogok elfelejteni.

A laboratóriumi vizsgálatok lehetőségéért Dr. Patócs Attila Docens Úrnak, és az endokrinológiai kutatócsoport minden tagjának és asszisztensének tartozom hálával. Ugyanígy köszönöm a II. Belklinika Sejtanalitika Laboratoriumának és vezetőjének, Professzor Dr. Molnár Bélának és a labor összes dolgozójának a DNS vizsgálatok elvégzéséhez nyújtott elméleti és gyakorlati segítségéért.

Külön köszönettel tartozom Dr. Tóth Miklós Docens Úrnak és az oszteodenzitometriás labor összes dolgozójának, akik a munkám alapjául szolgáló

csontsűrűség méréseket elvégezték és értékelték. Dr. Berczi Lajosnak szintén köszönöm a szövettani minták áttekintésében nyújtott segítségét.

Köszönöm Professzor Dr. Kárpáti Saroltának és a Semmelweis Egyetem Bőrgyógyászati Klinika dolgozóinak a betegekkel kapcsolatos segítségüket.

Köszönettel tartozom Dr. Juhász Márknak, hogy a coeliakiával kapcsolatos kérdéseimre mindig készséggel válaszolt és betegeit bevonva előrelendítette a munkámat.

A vérvételek és a minták irányításáért hálás vagyok Triska Évának és a vérvételi laborban dolgozó összes asszisztensnőnek, valamint Hermann Péternének és az I. régi osztályon dolgozó nővéreknek. Minden klinikán dolgozó kollégának köszönöm, aki munkám során tevékenyen támogatott beteganyaggal vagy vérmintával.

Utoljára pedig nagy szeretettel a szívemben köszönöm a családomnak, főleg édesanyámnak és édesapámnak, akik mindig bíztak bennem, néha lemondások árán is, de mindig első helyen támogatták oktatásomat, akik nélkül ez a dolgozat nem születhetett volna meg. Köszönöm Varga Andrásnak, amiért az elmúlt években a párhuzamos egészségügyi és tudományos munka okozta fáradtságot és feszültséget elviselte és az otthon eltöltött időt boldoggá tette.

Lőrinczy Katalin

2014. Március, Budapest