

İnflamatuvvar barsak hastalığında kemik mineral dansitesi

Bone mineral density in inflammatory bowel disease

Dr. Ülkü DAĞLI¹, Dr. Sevinç BOSTANOĞLU², Dr. Ahmet TEZEL¹, Dr. Hülya ÖVER¹, Dr. Çağlar BAYSAL¹, Dr. Aysel ÜLKER¹

Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹, Ankara
Ankara Numune Hastanesi Radyoloji Bölümü², Ankara

ÖZET: İnflamatuvvar barsak hastalığında (IBH); kalsiyum alımının azalması, vitamin D'nin malabsorbsiyonu, azalmış aktivite ve amenore nedeniyle kemik mineral dansitesinin azalma riski vardır. Bu fizikselt faktörlere bağlı olarak gelişen osteoporoz, kortikosteroid (KS) kullanımıyla daha da artar.

Bu çalışmada, IBH'da osteopeni prevalansı ve risk faktörleri araştırılmıştır. Çalışmaya ortalama yaşıları 36 ± 13.40 olan, 12'si Crohn hastalıklı (CH), 40'i ülseratif kolitli (ÜK) olmak üzere toplam 52 olgu alınmıştır. Kemik mineral dansitesi çift x-ray kaynaklı absorbsiyometre ile değerlendirilmiştir. Olguların tümünde serum kalsiyum, fosfat, alkalen fosfataz, kan albumin düzeylerine bakılmıştır. Düşük kemik mineral dansitesi ile yaş, hastalık süresi, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKI), hastalık tipi, lokalizasyonu, total KS dozu arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Crohn'lu olguların %66.6'da, ülseratif kolitli (ÜK) olguların %40'ında osteopeni saptanıp ikisi arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$). KS kullanan ve kullanmayan olguların lumbar vertebra (L1-4), femur boyunu ve Ward's üçgeni Z skorları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. 2 skorunun normallere göre -2 standart sapma ve altında bulunmasının kemik kırılma riskini artırdığı bilinmektedir. Olgularımızdan KS kullananların %40'i, kullanmayanların ise %44inde 2 skoru -2 standart sapmanın altında saptanmıştır ($p < 0.001$). Osteopenisi olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak, IBH osteopeni için kendi başına bir risk faktörü olup, KS kullanımı osteopeniyi artırıp kırılma riskine yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Osteoporozis, inflamatuvvar barsak hastalığı, kemik mineral dansitometri

İBH'da, kalsiyum alımının azalması, vitamin D'nin malabsorbsiyonu, azalmış aktivite ve amenore nedeniyle kemik mineral dansitesinin (KMD) azalma riski vardır. Bu fizikselt faktörlere

SUMMARY: In inflammatory bowel disease (IBD), there is a risk of decreased bone mineral density due to lack of calcium intake, vitamin D malabsorption, inactivity amenorrhea and corticosteroid therapy.

In this study, osteopenia prevalence and the risk factors in IBD was examined. 52 cases, 40 with ulcerative colitis and 12 with Crohn's disease (mean age, 36 ± 13.4) were included. Bone mineral density was measured with double x-ray absorptiometry (DEXA). In all cases blood calcium, phosphate, alkaline phosphatase and albumin levels were measured.

66 % of CD cases and 40% of UC cases revealed osteopenia and significant association was found among these two. Significant differences was not found between the corticosteroid consuming and not consuming patient's lumbar spine (L1-4), femoral neck and Ward's triangle Z scores. A 2 score variation of 2 standard deviations and more is known to be associated with increased risk of bone factuer in this context, 40% of corticosteroid consuming patients had a 2 score greater than -2 standard deviations whereas this was the case in only 4% of patients not receiving corticosteroids ($p < 0.001$).

In conclusion, IBD itself is a risk factor for osteopenia. Corticosteroid therapy, by increasing osteopenia creates a risk for fracture.

Key Words: Osteoporosis, inflammatory bowel disease, bone mineral densitometry

bağlı gelişen osteoporoz KS tedavi ile daha da artar. İBH'da düşük kemik mineral dansitesinin oranı %31-59 arasında bildirilmektedir (1-8). Prevalans, osteopeninin tanımlanması, ölçüme alınan kemiğin lokalizasyonu ve kemik dansite ölçümlünde kullanılan yöntemle değişebilmektedir. KMD ölçümünün en güvenilir ve basit yöntemi çift-X-ray kaynaklı absorbsiyometre olup, lumbar vertebra ve femur boynundan ölçüm yapılması önerilmiştir (9). Osteopeni, osteoporotik fraktürler için risk faktöridür. İBH'lı hastalarda osteoporotik fraktürler ciddi bir sorundur. Günümüzde, KMD non-invaziv yöntemlerle güvenilir şekilde ölçülebilmektedir.

Bu prospektif çalışmanın amacı; (1) İBH'lı olgularda çift X-ray kaynaklı absorbsiyometri (DEXA) kullanarak düşük kemik mineral dansitesinin prevalansını belirlemek, (2) osteopeni ile klinik özellikler hastalık tipi, KS kullanımını ile ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 1994 - Aralık 1995 tarihleri arasında kliniğimiz İBH polikliniğince izlenmekte olan, rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen 52 olguda KMD araştırılmıştır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı klinik, radyolojik, endoskopik ve histolojik kriterlerle konmuştur. Klinik aktivite indeksleri Crohn için Best (10), ülseratif kolit için Truelove ve Witts'e (11) göre değerlendirilmiştir. Hastalık süresi, tipik klinik semptomların başlangıcı ile çalışma başlangıcı arasındaki süre olarak alınmıştır. Olguların tümünde boy, ağırlık ölçüleri kaydedilerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmıştır. Hasta kayıtlarından ortalama günlük ve total steroid dozları çıkarılmıştır. Steroid lavman kullananlar ayrıca belirtilmiştir. Kadın olgularımızda menstruel öykü, hormonal tedavi kullanıp kullanmadıkları araştırılmıştır. Amenorenin 6 aydan daha uzun süremesi menapoz olarak tanımlanmıştır.

KMD ölçümleri, DEXA ile lumbal vertebra seviyesinde (II., III., ve IV. lumbal vertebralalar) (Şekil-1) ve proksimal sol femur seviyesinde dört bölgeden (femur boynu, torakanter ve intertorakanterik alan ve Ward's üçgeni) (Şekil-2) yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme için total L 1-4 ortalaması, femurda total femur ve Ward's üçgeninden elde edilen değerler alınmıştır. KMD sonuçları, normalde yaş ve cinsiyete göre olması gereken değerlerin (Z skoru) standart sapmaları olarak tanımlandı. Osteopeni, Z skorunun 1 standart sapmanın altında olduğu durumlarda kabul edildi. Serum kalsiyum, fosfat, albumin, ALP seviyeleri standart metodlarla ölçülümüştür. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki fark için Student's test ve ki-kare kullanılmıştır. $P<0.05$ istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşı 36 ± 13.4 olan toplam 52 (30 kadın, 22 erkek) olgu alınmıştır. Olguların 12'sinde Crohn hastalığı, 40'ında ülseratif kolit olup, operasyon geçirmemişlerdi. Çalışma sırasında Crohn'lu olguların 8'i aktif, 4'ü remisyonda,

Tablo 1. Olguların Klinik Özellikleri

Özellikleri	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Hasta sayısı	12	40
Cinsiyet (K/E)	8/4	22/18
Yas	$34\pm12^*$	$37\pm10^*$
Hastalık süresi (ay)	$54.6\pm28.9^*$	$54.7\pm48.2^*$
Ağırlık	$62\pm10^*$	$71\pm9^*$
Vücut kitle indeksi	$22.9\pm3.17^*$	$25.6\pm4.47^*$
Hasta sayısı		
Z skoru<1	2 (16.6)	10 (25)
Z skoru<2	6 (50)	6 (15)

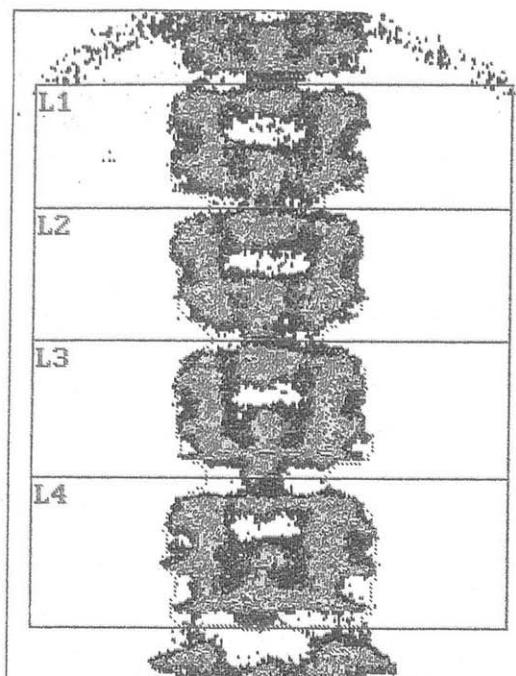
* Ortalama \pm SD

ÜK'li olguların ise 18'i aktif, 22'si remisyonda idi. Çalışmaya alınan olguların hiçbir kas ve eklem ağrısından yakınmıyordu. 3 olgu dışında klinik beslenme durumları iyi olarak değerlendirildi. Olguların özellikleri Tablo 1'de izlenmektedir. CH'lı olguların 8'inde (%66.6), ÜK'li olguların 16'sında (%40) osteoporoz saptanmış olup ikisi arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.001$). Her iki grup arasında, yaş ortalamaları, hastalık süreleri arasında fark bulunmamıştır. VKİ'yi ÜK'li olgularda CH'lı olgulara nazaran daha fazla görünmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

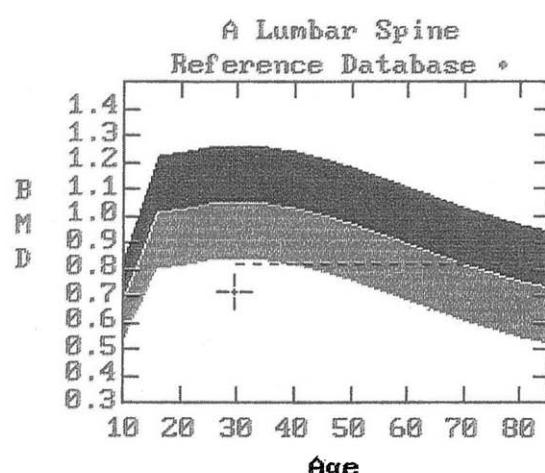
Osteoporoz saptanan olguların diğerleriyle karşılaştırılması Tablo 2'de izlenmektedir. Osteoporoz olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet,

Tablo 2. Osteoporozu olan ve olmayan olguların karşılaştırılması

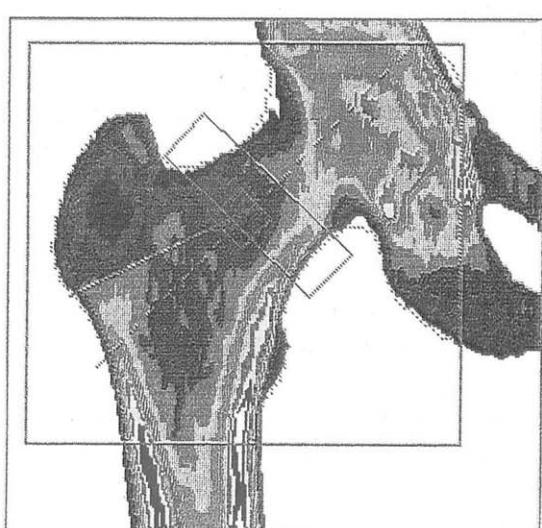
	Osteoporoz (+)	Osteoporoz (-)	P
Hasta sayısı	24	28	>0.05
Cinsiyet (K/E)	18/11	16/15	>0.05
Yas	37.2 ± 13.3	36.5 ± 11.4	0.884
Ağırlık	61.1 ± 10.4	68.6 ± 10.5	0.097
VKİ (kg/m ²)	22.9 ± 3.18	25.0 ± 3.80	0.178
Menapoz	4 (18)	3 (16)	
Crohn hastalığı (%)	8 (66.6)	4 (33.3)	
ileit	4	-	
ileokolit	3	2	
kolit	1	2	<0.001
Ülseratif kolit (%)	16 (40)	25 (60)	
distal	1	8	
sol	5	9	
pankolit	10	7	
Steroid dozu (mg)			
günlük doz	13.52 ± 18.68	15.90 ± 15.93	0.16
total doz	4982 ± 1129	3019 ± 3578	0.66
Albumin (mg/dL)	3.81 ± 0.45	4.18 ± 0.45	0.051
Ca	2.33 ± 0.23	2.38 ± 0.19	0.483
ALP (U/L)	118.76 ± 41.96	115.44 ± 58.84	0.563



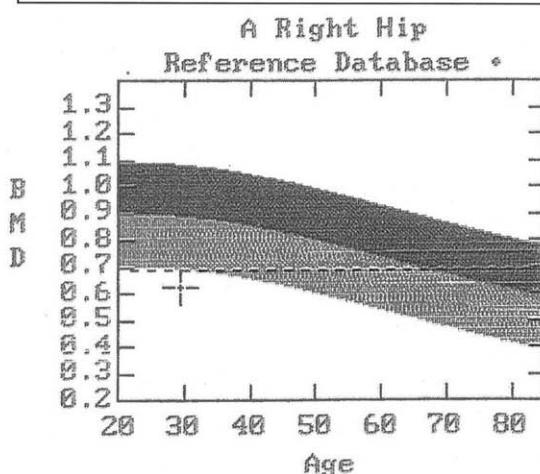
Region	BMD	T (30.0)		Z	
L1	0.622	-2.76	67%	-2.75	67%
L2	0.722	-2.78	70%	-2.77	70%
L3	0.738	-3.15	68%	-3.14	68%
L4	0.752	-3.31	67%	-3.31	67%
L1-L4	0.7132	-3.03	68%	-3.03	68%



Şekil 1. Lumbar 1-4 totali ve subgrublarının kemik mineral dansitesi değerleri osteoporotik olarak izlenmektedir. Elde edilen değerler kırılma eğrisinin altındadır.



Region	BMD	T (30.0)		Z	
Neck	0.622	-2.72	70% (22.0)	-2.64	70%
Troch	0.457	-2.95	63% (30.0)	-2.94	63%
Inter	0.823	-2.32	72%	-2.32	72%
TOTAL	0.676	-2.49	69% (28.0)	-2.49	69%
Word's	0.463	-3.03	58% (20.0)	-2.68	61%



Şekil 2. Sağ kalça totali ve subgruplarında KMD değerleri osteoporotiktir. Elde edilen değerler kırılma eğrisinin altındadır.

VKİ'leri yönünden farklılık saptanmamıştır. Kan albumin, kalsiyum, ALP değerleri her iki grupta da normal sınırlar içerisindeydi. Son olarak KS kullanan ve kullanmayan olgular karşılaştırıldı.

mıştır (Tablo 3). İBH'lı olguların 25'i hastalık süreleri boyunca KS kullanmamışlardı. KS kullanan 27 olgunun 5'i sadece lavman formunu kullanmışlardır. Bu 5 olgunun 3'ünde ciddi osteoporoz

Tablo 3. Kortikosteroid kullanan ve kullanmayan olguların karşılaştırılması.

	<i>KS kullanan</i>	<i>KS kullanmayan</i>	<i>P</i>
Hasta sayısı	27	25	NS
Yas	32±10	41±13	0.013
Ağırlık	60±10	70±9	0.005*
VKİ (kg/m^2)	22.6±3.19	25.7±3.47	0.001*
Crohn hastalığı (%)	10	2	
Ülseratif kolit (%)	19	21	
Z skoru			
Lumbal vertebra	-1.61±1.66	-1.15±1.26	0.222
Femur boynu	-1.22±1.30	-0.78±0.85	0.272
Ward's üçgeni	-0.81±1.31	-0.43±1.07	0.411
Z skoruna göre (%)			
<1SD	6 (22.2)	6 (26.08)	0.7023
<2SD	11 (40.7)	1 (4.34)	< 0.00

saptanmıştır. KS kullanan hastalarla, kullanmayanların karşılaştırılması Tablo 2'de verilmektedir. Her iki grubun Z skorları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak KS tedavisinde olan olguların %22.2'si SD'nun, %40.7'si 2 SD'nun altında olup diğer grupta aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($P<0.001$).

Çalışmaya alınan olgulardan birisinde izlem süresi içinde her iki femurda multipl patolojik kırıklar oluştu. Bu olgu 60 yaşında, ülseratif kolitli (pankolit) olup iki senedir sürekli kontrollsüz KS kullanım öyküsü veriyordu.

TARTIŞMA

Bizim çalışmamız, İBH'da düşük kemik mineral dansitenin yüksek oranda olduğunu göstermektedir. Cinsiyet ve yaşa göre düzeltilmiş normal değerlerin, 1 SD'nin altı olarak yorumlanan osteopeni, olgularımızın %53.3'te saptanmıştır. 2 SD'nun altında kırılma riski oluşturmaktadır. CH'lı olgularımızın %50'si, ÜK'li olgularımızın ise %15'inde kırılma riski tespit edilip bu olgularımızın tümü uzun süredir KS kullanmaktadır. Sonuçlarımız literatürle uyumludur (1-9). Abitbol (8) ve arkadaşları 84 olguya içeren çalışmalarında osteopeni oranını %43 olarak bildirmiştir. Pigoz ve arkadaşlarının (4) çalışmasında kırılma riski %23 olguda izlenmiştir. Campston ve arkadaşları (2) ise 72 İBH'lı hastanın %31'de osteoporoz bildirmiştir.

İBH'da mineral kaybı osteoporozda sonuç-

lanabilir (3). Bizim olgularımızda osteomalasiden şüphelenilmedi. Olgularımızın hiçbirisi kemik ve kas ağrısı tanımlamamıştır. Serum iyonize ve total kalsiyum, fosfat ve ALP değerleri normal bulunmuştur. Osteopeni için klasik risk faktörleri yaş ve menapozdur. Bizim olgularımızın yaş ortalaması 36 olup, menapozda olan 7 olgumuzun 4'ünde osteoporoz izlenmiştir. Her iki sekste de görülen ve yaşıla ilgili kemiğin uzun süreli kaybı kortikal kemikte 40 yaşlarında, trabeküler kemikte ise 35 yaşlarında başlamaktadır. Yılda %0.3-0.5 kadar kayıp söz konusudur. Postmenapozal kadında ise kortikal kemik kaybının hızlı fazı bu kayıp üzerine eklenmektedir. Yıllık kayıp bu şekilde %2-3'e ulaşır (12).

İBH'da osteopeninin mekanizması kesin olarak aydınlatılamamıştır. KS tedavi, azalmış aktivite, inflamatuvar sitokinler, ince barsak hastalığı veya rezeksyonu, sklerozan kolanjit ve vitamin D eksikliği İBH'da osteopeninin gelişmesine yol açan faktörler olarak sorumlu tutulmuşlardır. Metabolik kemik hastalığı prevalansı ile CH'nin aktivitesi (13), ileal rezeksyonun uzunluğu (14), malnutrisyonun derecesi ve kortikosteroid dozu arasında korelasyon bulunmaktadır (15). Daha önceki araştırmalar İBH'lı hastaların mukozasında artmış miktarlarda inflamatuvar mediatörler gösterilmiştir (16). Aynı zamanda İBH'lı hastalarda interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör gibi inflamatuvar faktörlerin dolaşımında yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (17). Bu sitokinler kemik rezorpsiyonu için potent stimülatörlerdir. Dahası bunlar osteoblast fonksiyonunun ve kemik formasyonunu etkileyebilmektedir (18). KS'ler İBH tedavisinde etkili ilaçlardır. KS'lere bağlı kemik hastalığının tam mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Fakat kalsiyum吸收siyonunu azalttığı, osteoblast oluşumunu inhibe ettiği ve serum 25-OH-vitamin D miktarını azalttığı düşünülmektedir. KS'lerin kortikal kemikten daha çok trabeküler kemikte toksik etki yaptığı bildirilmektedir (19). Bizim sonuçlarımız kemik mineral kaybının hem trabeküler hem de kortikal olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak İBH'lığı özellikle CH'lığı osteopeni için bir risk faktördür. KS kullanımı kırılma riskini artırmaktadır. Bu nedenle İBH'lı hastalarda kemik mineral dansitesi araştırılıp, düşük KMD saptanan olgular gerekli tedavi düzenlenmekten sonra KS tedavi yönünden tekrar değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hessov I, Mosekilde L, Melsen F, et al. Osteopenia with normal vitamin D metabolites after small-bowel resection for crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19:691-696.
2. Compston JE, Judd D, Crawley EO, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28:410-15
3. Vogelsang H, Ferenci P, Woloszeznk W, et al. Bone disease in vitamin D deficient patient with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1094-1099.
4. Pigot F, Roux C, Chaussade S, et al. Increased rate of spinal trabecular loss in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1396-1403.
5. Motley RJ, Crawley EO, Evans C, et al. Increased rate of spinal trabecular loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1988; 29:1332-1336.
6. Clements D, Motley RJ, Evans WD, et al. Longitudinal study of cortical bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:1055-1060.
7. Motley RJ, Clements D, Evans WD, et al. A four-year longitudinal study of bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Bone Miner* 1993; 23:95-104.
8. Abitbol V, Roux C, chaussade S, et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108:417-422.
9. Johnston CC, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Eng J Med* 1991; 324:1105-1109.
10. Best WR, Becktel JM, Singleton, Kern F. Development of a Crahn's disease study. *Gastroenterology* 1976; 70:439-444.
11. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J* 1955; 2:1041-1046.
12. Nicolas V, Prevett P, Bettica B, et al. Age related decrease in insulin like growth factor-1 and transforming growth factor- β in femoral cortical from both men and women. Implications for bone loss with aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(5):1011-1016.
13. Harries AD, Brown R, Heatley RV, et al. Vitamin D status in Crohn's disease: association with nutrition and disease activity. *Gut* 1985; 26:1197-1203.
14. Leichtmann G, Bengoa JM, Bolt MSG, Sitrin MD. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxy-cholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:548-52.
15. Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin-D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9:107-111.
16. Peskar BM. Inflammatory mediators in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1990; 4:289-293.
17. Mahida YR, Scott E, Kurlak L, et al. Interleukin 1 β , tumor necrosis factor α and interleukin 6 synthesis by circulating mononuclear cells isolated from patients with active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4,6:501-507.
18. Hughes FJ, Howells GL. Interleukin-6 inhibits bone formation in vitro. *Bone Miner* 1993; 21:21-28.
19. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA* 1990; 263:665-668.