

**Csontanyagcsere változások kórtani háttere
gyulladásos bélbetegségben**

Dr. Miheller Pál

Témavezető: Dr. Herszényi László

Semmelweis Egyetem, Budapest

II. sz. Belgyógyászati Klinika

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

2007

Szigorlati bizottság:

Prof. Papp János

Prof. Banai János

Prof. Szalay Ferenc

Bírálok:

Prof. Banai János

Dr. Nagy Ferenc

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	5. oldal
I. Bevezetés	7. oldal
1. <i>A gyulladós bélbetegségekről általában</i>	
1.1 Epidemiológia	8. oldal
1.2 Etiológia	9. oldal
1.3 A gyulladós bélbetegségek kórtana	11. oldal
1.4 A Crohn-betegség főbb klinikai jellegzetességei	13. oldal
1.5 Emésztőrendszeren kívüli megjelenési formák	14. oldal
2. <i>A csontanyagcseréről általában</i>	
2.1 A csontszövet funkciói	15. oldal
2.2 A csontanyagcserét befolyásoló szolubilis tényezők	16. oldal
2.3 A csontanyagcsere sejtszintű szabályozása	17. oldal
3. <i>Csontanyagcsere változások gyulladós bélbetegségben</i>	
3.1 Epidemiológia	19. oldal
3.2 Etiológia	20. oldal
3.3 Patogenezis	23. oldal
3.4 Követés, kezelés	25. oldal
II. Célkitűzések	29. oldal
III. Betegek és módszerek	
4.1 <i>A betegek kiválasztásának és bevonásának módszerei</i>	31. oldal
4.2 <i>Denzitometria</i>	34. oldal
4.3 <i>Laboratóriumi mérések</i>	34. oldal
4.4 <i>Az anti-TNF kezelés</i>	35. oldal
4.5 <i>A vizsgálati protokollok</i>	35. oldal
4.6 <i>Statisztikai elemzés</i>	38. oldal
IV. Eredmények	
5.1 <i>Az „A” vizsgálat eredményei</i>	39. oldal
5.2 <i>A „B” vizsgálat eredményei</i>	41. oldal
5.3 <i>A „C” vizsgálat eredményei</i>	43. oldal
V. Megbeszélés	46. oldal
VI. Következtetések	62. oldal
VII. Összefoglalás	64. oldal
Irodalomjegyzék	65. oldal
Saját publikációk jegyzéke	79. oldal
Köszönetnyilvánítás	87. oldal

Summary

Elevated serum tumor necrosis factor alpha (TNF α) concentrations, as a common pathological pathway has a major role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) associated osteoporosis. Bone formation and bone resorption is coupled in physiological circumstances, while these two mechanisms are uncoupled in IBD, especially in Crohn's disease (CD) (1). Current state of bone remodelling can be characterised by the ratio of serum levels of bone resorption (beta crosslaps - bCL) and bone formation (osteocalcin - OC) markers. Serum concentrations of receptor activator nuclear factor kappaB ligand (sRANKL) and osteoprotegerin (OPG) are informative concerning the regulation of the bone cells. Changes of these parameters are proved in IBD. Based on our data we conclude that in CD elevated OPG can reflect a contra-regulatory response to factors such as inflammatory cytokines or may indicate T-cell activation (2). Infliximab (IFX) has a beneficial effect to the bone homeostasis in inflammatory and fistulizing type of CD as well. This effect seems to be due to modification of OPG/RANK/RANKL system. IFX can influence the effects of cytokines produced by the activated immune cells in the gut locally. Our results show that there should be some other systemic effect of IFX to the bone homeostasis in fistulizing CD (3). Beneficial changes of bone homeostasis after anti-TNF α therapy were more characteristic in patients responded to the therapy than in non-responders. Direct relationship between anti-TNF therapy and OPG/RANK/RANKL system can be supposed based on this fact.

1. Miheller P, Toth M, Molnar E, Zagoni T, Racz K, Tulassay Z. Serum bone marker measurements in bone metabolism disorders associated with inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil.* 2001 Jul 22;142(29):1557-60.
2. Miheller P, Múzes Gy, Rác K, Blázovits A, Lakatos P, Herszényi L, Tulassay Z. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1379-84.
3. Miheller P, Múzes G, Zágoni T, Tóth M, Rác K, Tulassay Z. Infliximab therapy improves the bone metabolism in fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis.* 2006;24(1-2):201-6.

Rövidítésjegyzék

APC	antigén prezentáló sejt
bCL	beta-CrossLaps
BMD	csontsűrűség
BMI	testtömeg index
bsALP	csontspecifikus alkalikus foszfatáz
Ca	kalcium
CD	Crohn-betegség
CDAI	Crohn-betegség aktivitási index
DC	dendritikus sejt
DEXA	kettős röntgensugár elnyelés
HRT	hormonpótló kezelés
Hsp	hő-sokk fehérje
IBD	gyulladásos bélbetegség
IFN	interferon
IL	interleukin
IL-R	interleukin-receptor
IP	intesztinális permeabilitás
mRANKL	membránhoz kötött NF κ B ligand
NF κ B	nukleáris faktor kappa B
NOD2/CARD15	nukleotid olimerizációs domain
ns.	nem szignifikáns
NSAID	non-szteroid gyulladásgátló szer
NTX	N-terminális keresztkötés vizeletkoncentráció
Ob	osteoblast
OC	osteocalcin
Oc	osteoclast
OCTN	organikus kation transzporter gén
OPG	osteoprotegerin
PAMP	kórokozó specifikus molekuláris mintázat
PRR	mintázat felismerő receptor

Rövidítések jegyzéke (folytatás)

PSC	primaer sclerotizáló cholangitis
PTH	parathormon
RANK	receptor aktivátor nuklearis faktor kappa B
RANKL	nuklearis faktor kappa-B receptor aktivátor liganddal
SERM	szelektív oestrogén receptor módosító
sRANKL	szolubilis receptor aktivátor nuklearis faktor kappa B ligand
TACE	tumor necrosis factor konvertáló enzim
TCR	T-sejt receptor
Th	helper T sejt
TLR	toll-like receptor
TNF α	tumor nekrozis faktor alfa
TRANCE	TNF-related activation induced fehérje
UC	colitis ulcerosa

I. BEVEZETÉS

Ismert klinikai adat, hogy a gyulladásoos bélbetegségeket számos emésztőrendszeren kívüli tünet kíséri. Ezek egy része jellemzően akkor okoz tünetet, amikor a bélbetegség is aktív, mások az alapbetegségtől függetlenül, akár annak tünetképzővé alakulása előtt is panaszt okozhatnak. A klasszikus, emésztőrendszeren kívüli megjelenési formák közé tartozó betegségek mellett az utóbbi másfél évtizedben vált nyilvánvalóvá, hogy a Crohn-betegséget gyakran kíséri csökkent csont ásványi anyag tartalom. Ennek hátterében először felszívódási zavart, illetve gyógyszer-mellékhatást feltételeztek, majd később kiderült, hogy a felszívódási zavarral nem járó formákban és a gyógyszeres kezelésben nem részesülő, frissen diagnosztizált esetekben is számolni kell ezzel a szövődménnyel. A kezdeti megfigyelésekkel egybevágó nagyobb epidemiológiai tanulmányok eredményeinek ismeretében a csökkent csont ásványi anyag tartalmat, vagyis az osteopeniat és osteoporosist a klasszikus emésztőrendszeren kívüli megjelenési formák mellé sorolták.

Munkánk célja az volt, hogy a fenti jelenség kórtani hátterét vizsgáljuk. Ennek érdekében hazai, gyulladásoos bélbetegségben szenvedő betegek körében végeztünk méréseket, melyekkel igazoltuk, hogy a magyarországi betegekben is hasonló csontsűrűség-eltérést tapasztalhatunk. Ezt követően a csontanyagcserét jellemző speciális laboratóriumi vizsgálatokat, úgynevezett csontmarker meghatározásokat végeztünk, melynek eredményeként igazoltuk a csontbontás és csontépítés az élettanitól eltérő sebességét.

A kórtani folyamatok további tanulmányozására egy új gyógyszer, a tumor necrosis factor alfa (TNF α) ellenes antitest, az infliximab adott lehetőséget. Korábbi kutatási eredményekből ismert volt, hogy a TNF α -nak jelentős szerepe van a csontbontó osteoclastok aktivitásának szabályozásában. A TNF α családba tartozó, a csontanyagcserét alapszinten befolyásoló molekulák (osteoprotegerin, és receptor aktivátor nukleáris faktor kappa B ligand) anti-TNF α kezelésre bekövetkező szérumszint-változásának vizsgálatával újabb adatokat nyerhettünk a gyulladásoos bélbetegségben szenvedőkben zajló csontanyagcsere-változások kórtani hátteréről.

Jelen dolgozatomban az e témakörben végzett tudományos munkámat kívánom összefoglalni.

1. A gyulladásoos bélbetegségekről általában

1.1 Epidemiológia

A gyulladásoos bélbetegségek (inflammatory bowel disease - IBD) olyan betegségecsoport, melynek diagnózisát a klinikai kép, az endoszkópos és radiológiai lelet, valamint a szövettani vizsgálat eredménye együttesen határozzák meg. Egyik vizsgálat sem teljesen kórjelző, így a diagnosztikus hármás két feltételének teljesülésekor mondjuk ki a betegség fennállását.

A klasszikus felosztás szerint leggyakrabban a Crohn-betegséget (Crohn's disease - CD) és a colitis ulcerosát (ulcerative colitis - UC) soroljuk az IBD-k közé. Jelenleg is vitatott kérdés, hogy a vastagbélgyulladások néhány fajtája - mint a szövettani és endoszkópos megjelenése alapján nem besorolható, vastagbél-el távolítás után visszamaradó, úgynevezett „indeterminate colitis”, vagy a lymphocitás és kollagén colitisre osztható mikroszkópos colitis - a klasszikus IBD-k közé sorolandók-e. Ugyanakkor az új etiológiai, kórtani, szerológiai és genetikai ismeretek miatt a klasszikus IBD csoport további osztályozásának igénye is felmerül abban az esetben, ha az alcsoportokra osztás befolyásolhatja a terápia terv felállítását.

Az IBD előfordulási gyakorisága földrajzi helytől függően igen változó. Leggyakoribb az észak-európai országokban, a zsidó származásúakban és az észak-amerikai kaukázusi populációban. Ritkábban alakul ki ugyanakkor az észak-amerikai fekete népességben. Jellemzően a fejlettebb társadalmi rendszerekben gyakoribb, illetve gyakrabban fordul elő a jobb higiéniai körülmények között élőkben és a szellemi munkát végzők körében [1]. Míg korábban az UC tízszer gyakoribb volt, addig manapság a CD gyakoribb betegség. Az Amerikai Egyesült Államokban a CD előfordulási gyakorisága 3/100000-ről 14/100000-re, az UC incidencia pedig 2/100000-ről 14-15/100000 főre nőtt az utóbbi 20 évben [2]. Ehhez hasonló adatok ismertek Skandináviából és Nyugat-Európából is. Az utóbbi években az újonnan diagnosztizált esetek száma ezekben az országokban változatlan, hazánkban – a többi dél- és kelet-európai országhoz hasonlóan - növekszik [3].

1.2. Etiológia

Az epidemiológiai megfigyelések nem csak leíró statisztikai eredményeket adtak, hanem néhány lehetséges kóroki tényezőre is felhívták a figyelmet. A környezeti tényezők közül nagy jelentőségű a dohányzás. Ismert adat, hogy dohányosokban ritkább az UC, mint nem dohányzóknál. Crohn-betegség súlyosságát a dohányzás fokozza, a dohányzó betegek a gyógyszeres és a sebészi kezelésre is rosszabbul reagálnak [4]. A korai appendectomián átesettek között ritkább az UC, mint az átlagnépességben [5]. Crohn-betegség esetében az appendectomia nem „védőfaktor”. További lehetséges környezeti kóroki tényezők közé sorolják az orális antikoncepciókat [6], a gyakori antibiotikum használatot [7], a gyorséttermi ételek elterjedését [8], a non-steroid gyulladásgátlókat (NSAID) [9], a hűtött élelmiszerek [10] fogyasztását.

Kézenfekvőnek látszik, hogy kóroki kapcsolatot keressünk a krónikus emésztőrendszeri gyulladásos betegségek és a diéta között. A diéta lehetséges kóroki szerepét erősítik a már említett különbségek az eltérő éghajlati és étkezési szokásokkal bíró országok eltérő incidenciadatai között, illetve, hogy a nyugat-európai országokban tapasztalt étkezési szokások változásával a betegség előfordulási gyakorisága is megállt. Több élelmiszerfajtaival kapcsolatban megfigyelték, hogy az IBD-s tüneteket aktiválja. Ilyen típusú ételek a hús- és különösen a vörös húsfélék, az alkohol és a csokoládé [11], valamint az újabb eredmények szerint a szulfát tartalmú ételek [12].

A genetikai háttér fontosságára világít rá az az adat, hogy IBD-ben szenvedő beteg családtagjának CD esetén 10-szeres, UC esetén 14-szeres esélye van, hogy ő maga is beteg lesz [13]. A konkordancia CD-nél 75%, UC-nál 25% [13]. Ebből az adatpárból látszik, hogy a CD-nek erősebb a genetikai alapja, az UC esetében pedig inkább kell számolni a környezeti tényezők kóroki hatásával. A családfa és az úgynevezett „linkage” vizsgálatok segítségével, valamint az emberi génállomány megismerésével több IBD-gént is azonosítottak (1. Táblázat). Közülük csak néhányat ismerjük a jelentőségét. Legismertebb a NOD2/CARD15 gén, és a Toll-receptor családot kódoló gének mutációi.

Mindkét fehérje a veleszületett, más néven naív immunrendszer sejtjeinek receptorai, melyek a baktériumok bizonyos, az evolúció során alig változó, úgynevezett konzervatív részét érzékelik. Ezek a baktériumok elhelyezkedő

1. Táblázat. A gyulladásoos bélbetegségekben jellemzően előforduló genetikai eltérések és biológiai jelentőségük

Locus	IBD típusa	Helye a genomban	Régió biológiai tartalma
IBD1	CD	Chr16q12	NOD2/CARD15
IBD2	UC, (CD)	Chr12q13.2-q24.1	nem ismert
IBD3	UC, CD	Chr6p21	MHC régió, TNF
IBD4	CD	Chr14q11-q12	nem ismert
IBD5	CD	Chr5q31	OCTN
IBD6	CD	Chr19p13	nem ismert
IBD7	UC, CD	Chr1p36	nem ismert
IBD8	CD	Chr10q23	DLG5
IBD9	CD	Chr3p26	nem ismert

molekulák az úgynevezett patogén asszociált molekuláris patternek (PAMP). Észlelésük esetén a szervezet bizonyos lehet arról, hogy az immunrendszer kórokozóval találkozott. Az észlelésükre kifejlődött receptorcsalád – melynek a tagjai a NOD2/CARD15 és a Toll-like receptorok (TLR) is - pedig a patogén felismerő receptorok (PRR). Az epidemiológiai és genetikai vizsgálatok együttes eredménye tehát az a megfigyelés, hogy e receptorok mutációi esetén gyakoribb a CD [14]. A mutációt hordozó CD esetek között gyakoribb az ileumot érintő esetek száma [15].

A NOD és TLR receptor-családnak alapvető a szerepe a kórokozók felismerésében. Normális körülmények között aktivációjuk védő szerepű is lehet. Ezt igazolja, hogy a normális flóra TLR2 és TLR9 receptorokat aktiválva, illetve citoprotektív hő-shock proteinek (hsp25 és hsp72) termelését serkentve növeli az epithelialis barriert [16,17] illetve hogy a NOD deficiens egerek szokatlanul fogékonyak az intracelluláris *Lysteria monocytogenes*re. Ezzel ellentétben Fries és mtsai [18] a NOD2/CARD15 és TLR4 egyes mutációi és a megnövekedett intesztinális permeabilitás (IP) közti összefüggéseket keresve arra a következtetésre jutottak, hogy ezek a genetikai változások nem befolyásolják az intaepithelialis barrier áteresztőképességét.

Három másik CD-asszociált génről azonban kiderült, hogy hatással lehetnek a

nyálkahártya áteresztő képességére.

Az egyik gén az organikus kation transzporter gén (OCTN). Fehérjeterméke a T-sejteken és macrophagokon kívül az epithelsejteken is megjelenik. Az 5q31 lokusz mutációi befolyásolják egyes aminosavak és xenobiotikumok membrántranszportját. A másik gén a 10. kromoszómán lévő úgynevezett DLG5 gén. Ez a fehéje tartja fenn az epithelsejtek polarizációját. A két gén bármelyikének károsodása az IP növekedéséhez vezethet.

A legelfogadottabb elmélet szerint tehát a genetikailag hajlamos egyéneknél bizonyos környezeti tényezők együttes hatására alakul ki az IBD.

A további megfigyelések azonban, hogy a mutáció az egészséges populációban viszonylag jelentős számban is előfordul, illetve a vad allélok hordozók is lehetnek betegek. Ezek az adatok arra engednek következtetni, hogy számos egyéb kóroki tényező is szerepet játszik az IBD kialakulásában [13].

1.3. A gyulladós bélbetegségek kórtana

Mindkét betegség kialakulásának kórtanában központi szerepet játszik a pro- és antiinflammatorikus mediátorok egyensúlyának eltolódása [19]. A proinflammatorikus cytokinek közé elsősorban a tumor necrosis factor- α (TNF α) és az interleukin-2 (IL-2), míg az anti-inflammatorikus cytokinek közé az IL-10 és IL-12 tartoznak. A két klasszikus IBD csoport kórtanában abból a szempontból jelentős különbség van, hogy CD-ben elsősorban a T helper 1 (Th1) típusú lymphocyták cytokinjének (TNF- α , IFN- γ , IL-2 és IL-12) felborult egyensúlya jellemző, míg a UC-ban a Th-2 típusú cytokinek egyensúlya is megbomlik (IL-5, IL-10).

A granulomatózus gyulladós betegségek közé sorolható CD kialakulásában elsősorban a Th1 típusú cytokinek játszanak jelentős szerepet (1. ábra).

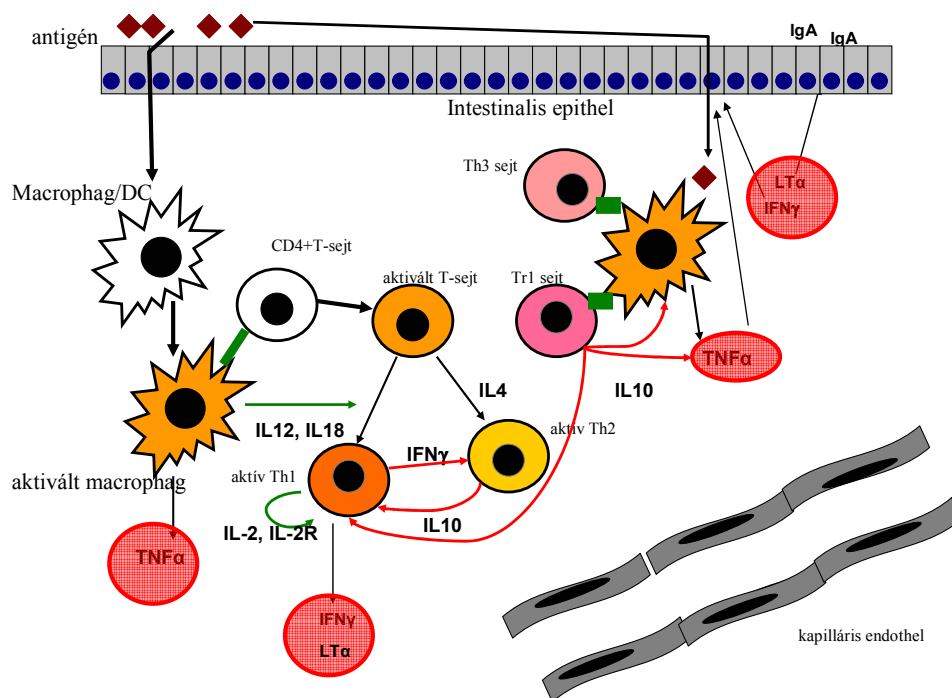
Az antigén prezentáló sejt (APC) sejtek aktiválódását követően a Th1 sejtek IFN γ -t és IL-2-t választanak el. Az IL-2-nek kulcsszerepe van az immunválasz irányításában. Az aktivált naív T-sejtek IL-2-t és IL-2 receptort (IL-2R) is termelnek, így autokrin és parakrin módon fokozzák a sejtek clonalis expanzióját. Az IL-2 hat a B-sejtekre, monocytákra és a természetes ölüsejtekre is.

Az IFN γ az APC és macrophag sejteket serkenti IL-12 termelésre, amely a

Th1 irányba történő további fejlődés egyik fő mediátora.

Az IL18 az IL-12-höz hasonló hatású, a még el nem kötelezett Th sejteket Th1 irányú fejlődésre készíti.

1. Ábra A gyulladásos bélbetegségek kórtanában szerepet játszó cytokinek és fő működésük (zöld nyíl: pozitív hatás; piros nyíl: gátlás)



A $TNF\alpha$ szerepe a gyulladásos bélbetegségek kórtanában ma már nem kétséges. A $TNF\alpha$ növeli az IP-t a vastagbélben [20], növeli a sejtadhéziós molekulák kifejeződését a hámsejteken [21] és az aktivált leukocytakon egyaránt, fokozza a neutrophylek és eosinophylek aktivitását [22], elősegíti az aktivált T-sejtek programozott sejthalálát [23]. Ez utóbbinak kulcsszerepe van az IBD kezelésében. A TNF génje a 6. kromoszóma rövid karján helyezkedik el, ott, ahol az MHC gének is vannak – ebben a régióban azonosították az IBD3 gént is, amelynek biológiai funkciója egyelőre nem tisztázott. A klinikai gyakorlat számára jelenleg az anti- TNF hatású human-murin chimera antitest (influximab – Remicade®) és human antitest (adalimumab - Humira®) elérhető biológiai készítmény, de a pegilált Fab fragmentumot tartalmazó anti- $TNF\alpha$ készítmény (certolizumab) klinikai bevezetése

is hamarosan várható. Más betegségben alkalmazzák már a sejtadhézió-molekula gátló natalizumabot, ezzel a gyógyszerrel IBD-ben klinikai gyógyszervizsgálatok folynak.

1.4. A Crohn-betegség főbb klinikai jellegzetességei

A Crohn-betegség az emésztőtraktus bármely részén jelentkezhet, e mellett számos gyomor-bélrendszeren kívüli, úgynevezett extraintesztinális megjelenési formája is van. Jellemző rá, hogy a bélfal minden rétegét érinti. A beteg bélszakaszokat ép területek választják el egymástól. Klinikailag többféle típusra oszthatjuk, a legelterjedtebb osztályozási rendszer az úgynevezett bécsi klasszifikáció [24] (2. táblázat), bár újabban az erre épülő montreali beosztás [25] alkalmazását szorgalmazzák.

2. Táblázat A Crohn-betegség bécsi beosztása

<i>Életkor</i>
<40 év
>40év
<i>Betegség lokalizációja</i>
L1: terminális ileum
L2: colon
L3: ileum és colon
L4: felsőbb emésztőrendszeri megjelenés
<i>Betegség természete</i>
B1: gyulladásos
B2: szűkülettel szövődött
B3: penetráló (pl. fisztulával szövődött)

Előbbi szerint a betegség felosztható gyulladásos (B1), szűkülettel szövődött (B2) és úgynevezett penetráló (B3) csoportra. A gyulladásos típusban elsősorban a bélfal gyulladásos elváltozásai dominálnak. Az esetek kétharmad részében a vékonybél is érintett, leggyakrabban a terminális ileum. Ezen esetek felében csak a vékonybél, másik felében pedig a vastagbél is beteg. A CD egyharmad részében csak a vastagbélben vannak beteg szakaszok. Az úgynevezett szűkülettel szövődő CD-re a

bél lumenének kötőszövetes beszűkülése jellemző, mely a tervezett műtétek egyik leggyakoribb indikációja e betegségben. A három típus a hosszú lefolyás alatt egymásba transzformálódni képes, jellemzően az enyhe gyulladással kezdődő betegségből lesz a nehezebben kezelhető penetráló vagy szűkületes kórkép. A penetráló típusú betegség jellemzői a külső és belső sipolyjáratok kialakulása. A külső sipolyok közé soroljuk a végbéltáji és a bőrfelszín felé törő enterocutan fistulákat, míg a belső sipolyok törhetnek szomszédos üreges szerv (bél, húgyhólyag) vagy parenchymas szerv vagy izom felé.

A betegség tünetei közül a leggyakrabban a jellemzően a jobb alsó negyedében kialakuló hasi fájdalom, a sürgető székelési inger, a hasmenés (melyre nem jellemző, de lehet véres, nyákos vagy gennyes). A szisztémás tünetek közül a fogyás és láz mellett hosszán tartó betegség esetén gyakran kialakulnak a felszívódási zavar okozta hiánytünetek, illetve trombózis-hajlam. Hosszú távú szövődmények közül jellemzőek a szomatikus retardáció, fertilitás csökkenése és a carcinoma-veszély fokozódása.

A korai szak kevésbé specifikus endoscopos jele a fokális nyálkahártya-lézióként megjelenő aphtoid fekély. A klasszikus endoscopos képre jellemzőek a mély fekélyek és az utcakő-rajzolat, a hegesedés miatt kialakuló behúzódnások és a nyálkahártya következményes szigetyszerű kiemelkedése.

A betegség legspecifikusabb szövettani megjelenési formája az el nem sajtosodó granuloma. Ez azonban az esetek csak mintegy 36-50%-ában mutatható ki [26]. A fekélyek alapja gyakran plazmasejtekkel, lymphocytakkal és hystiocytakkal beszűrt. Későbbi stádiumot jellemzik a bélfalat teljesen áttörő fekélyek, illetve a gyógyult fekélyek nyomaként magmaradó hegesedések.

1.5. Emésztőrendszeren kívüli megjelenési formák

Mind a CD-ben, mind az UC-ben előfordulnak olyan kísérőbetegségek, melyek kóroki tényezői részben, vagy egészben megegyeznek az IBD kóroki tényezőivel. Ezek közül néhány megjelenése jellegzetesen kíséri a bélbetegség aktivitását, mások a bélbetegség aktivitásától függetlenül, akár azt megelőzve is kialakulnak (3. Táblázat). Hazai felmérés szerint CD-ben a betegek mintegy 36.6%-a, UC-ben pedig 15%-a szenved ilyen kísérőbetegségtől [27]. Érdekes, hogy az

extraintesztinális tünetek öröklésmenetében is nagyfokú konkordancia fedezhető fel (83%), mely feltételezi az erős genetikai hajlamot és a genetikai tényezők fontos kóroki szerepét [27].

3. Táblázat A gyulladáshoz társuló emésztőrendszeren kívüli tünetek

Alapbetegség súlyosságával párhuzamosan megjelenő	Alapbetegségtől függetlenül megjelenő
perifériás arthritis, episcleritis stomatitis aphthosa erythema nodosum pyoderma gangrenosum	spondylitis ankylopoetica sacroileitis anterior uveitis primaer sclerotizáló cholangitis (PSC) osteoporosis

A gyulladáshoz társuló emésztőrendszeren kívüli tünetek a csontanyagcsere megváltozása következtében kialakuló osteopenia vagy osteoporosis [28].

2. A csontanyagcseréről általában

2.1 A csontszövet funkciói

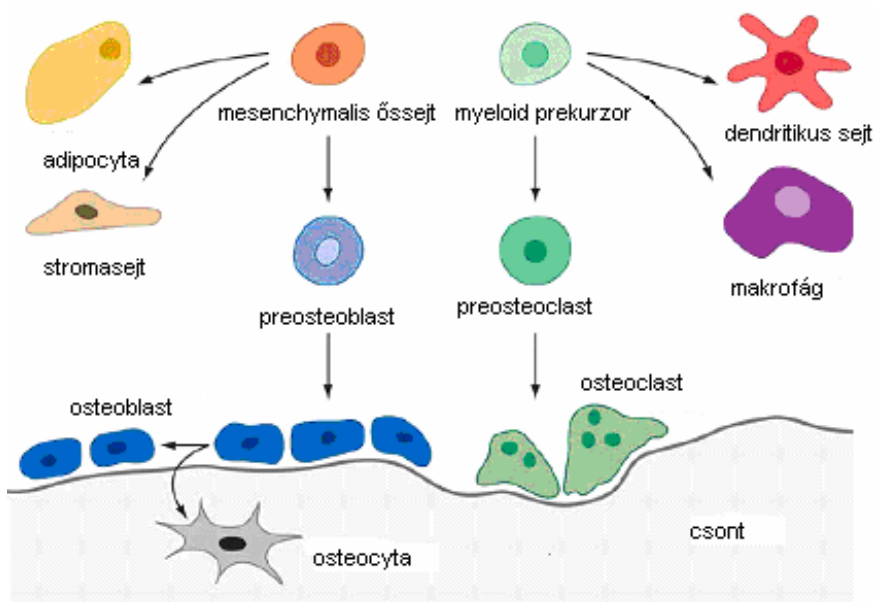
A csontrendszer a szervezet egyik legnagyobb szervrendszere. Vázképző feladatán kívül megfelelő környezetet biztosít például a haemopoetikus sejtszámára, aktívan részt vesz a szervezet kalcium (Ca) egyensúlyának biztosításában és más ásványi anyagokat is raktároz.

A csont, mint vázrendszer építésében alapvetően három sejt elem vesz részt: az osteoblast (Ob), az osteoclast (Oc) és az osteocytak. Az Ob olyan mesenchymalis progenitor sejtől alakul ki, mely csontvelői stromasejtté és zsírasejtté is fejlődhet (2. Ábra). Egyelőre nem teljesen ismertek azok a tényezők, melyek pluripotens sejtet az egyik, vagy másik fejlődési irány felé terelnek. Az Ob fő feladata a mátrix kalcifikációját alapvetően befolyásoló enzim, a csont-specifikus alkalikus foszfatáz (bsALP) termelése. A csont kalcifikációjáig a csontlamella vagy a kortikális csont felszínén lévő Ob osteocytává alakul, melyek egymással és a még

felszínén lévő Ob-kal vékony csatornácskákon keresztül kommunikálnak.

Az Oc sejtek speciális, többmagvú óriássejtek. Fő feladatuk a csontszövet bontása. Olyan előalakokból fejlődnek ki, melyekből a myeloid precursorok és a dendritikus sejtek is kialakulnak. Az Oc a csontfelszín alapja felé eső bordázott felszínén egyrészt hidrogén pumpa segítségével savi vegyhatást alakít ki, másrészt az ilyen vegyhatáson optimálisan működő csontbontó enzimek (pl. cathepsin K), segítségével hajtja végre a csontbontás kezdeti szakaszát. Az így keletkezett ún. reszorpciós lakuna lesz később a csontépítés helye. A lebontott anyagok úgynevezett transcytosis útján, az Oc ellenkező, a rücskös szegéllyel ellentétes oldalán hagyják el a sejtet.

2. Ábra A csontsejtek előalakjai és fejlődésük



A csontépítés és csontbontás legfontosabb tulajdonsága, hogy a két folyamat dinamikus egyensúlyban zajlik. Ezt az egyensúlyt a szakirodalom kapcsoltságnak (angol kifejezéssel „coupling”) nevezi, míg ennek zavarát az „uncoupling” terminológia írja le.

2.2 A csontanyagcserét befolyásoló szolubilis tényezők

A csontanyagcserét alapvetően befolyásoló hormonok a mellékpajzsmirigy által

termelt parathormon (PTH) és calcitonin, valamint a vesékben hidrolizációval aktívvá váló D-vitamin (vagy D-hormon).

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

Gyulladásos bélbetegségben a szolubilis faktorok közül a csontok kalcifikációjához elengedhetetlen D-vitaminnak van a legnagyobb jelentősége. A D-vitamin a bőrben képződő és a táplálékkal felvett előalakokból alakul ki. Szérumkoncentrációjának élettani tartománya függ a földrajzi elhelyezkedéstől (napsütéses órák száma) és a táplálkozási szokásoktól. D-vitaminban gazdag táplálék a zsíros hal, a halmáj, továbbá a tojás-sárga.

Az enyhe fokú D-vitamin hiány civilizációs betegségnek tekinthető, a legtöbb vizsgálat szerint a szérum D-vitamin koncentráció CD-ben szenvedő betegekben normális vagy kissé csökken [29,30]. D-hypovitaminosis tekintetében a legfontosabb kockázati tényező a vékonybél-reszekció [31]. Ugyanakkor a CD-t vizsgáló legújabb tanulmányokban például alacsonyabb a vékonybél-reszekción átesett valamint a glükokortikoiddal kezelt, ugyanakkor magasabb a rutinszerű D-vitamin-pótlásban részesülő CD betegek aránya, mint az akár csak 1-2 évtizeddel ezelőtti tanulmányokban [32].

Crohn-betegségben szenvedő betegben a szérum parathormon szinttől független hiperkalcémia is kialakulhat [33], csakúgy, mint más granulomatózus (pld. tuberculosis vagy sarcoidosis) vagy malignus (pld. lymphoma) betegségekben. A jelenség oka a D-vitamin anyagcsere zavara. Malignus betegségekben elsősorban a parathormon-szerű fehérjék elválasztása befolyásolja a D-vitamin anyagcserét, granulomatózus betegségekben pedig D-vitamin metabolitok szabadulnak fel. Ilyen esetekben magas 1,25-(OH)₂-D szintet, normális vagy alacsony 25-(OH)-D-vitamin-szintet regisztrálhatunk.

2.3. A csontanyagcsere sejtszintű szabályozása - osteoimmunológia

Az Oc csontbontó aktivitását az Ob szabályozza. A két sejt előalakjait egy térben tenyésztve működőképes csontszövet képződik, míg a szolubilis faktorokat áteresztő

membránnal elválasztott progenitor sejtpopulációkból nem képződnek csontsejtek [34]. Ez az adat a sejtek fejlődéséhez szükséges közvetlen sejt-sejt kapcsolatot, illetve az ehhez szükséges receptorokat és ligandokat feltételezi. E tudományos szükségszerűség vezetett el odáig, hogy a TNF-családon belül azonosították a csontanyagcsere sejszintű szabályozásáért felelős cytokin-csoportot.

A család elsőként azonosított tagja az osteoprotegerin (OPG) volt. Simonet és *mtsai*. [35] transzgenikus egerekben fokozott sejt felszíni OPG megjelenés esetén kifejezett osteopetrosist igazoltak. Az osteopetrosis ilyen esetben az osteoclast genesis és aktiváció elmaradása miatt következik be.

Az OPG felfedezését követően nem sokkal megtalálták a molekula ligandját is, melyet először OPG ligandnak neveztek el. Később kiderült, hogy ez szerkezetiileg megegyezik a „TNF-related activation induced” fehérjével (TRANCE), illetve a nukleáris faktor kappa-B receptor aktivátor liganddal (RANKL). A szakirodalomban ez utóbbi nomenklatúra vált használatossá.

A RANKL molekulának lehet membránhoz kötött (mRANKL) és szabad (sRANKL) formája is. A sRANKL képződik önmagában is és membránhoz kötött forma felszabadulásából egyaránt. A leválást a TNF α konvertáló enzim (TACE) befolyásolja [36].

A csontanyagcsere szabályozásáért felelős cytokin-triád harmadik tagja a RANKL receptora, a RANK molekula [37].

Az OPG-t, RANK-t és a RANKL-t számos sejt termeli (4. táblázat). Fő hatásukat a csontszövetben, az immunrendszerben és a vaszkuláris rendszerben fejtik ki.

A három molekula fő funkcióira is fény derült. OPG-hiányos transzgenikus egerekben OPG-vel visszafordítható osteoporosis alakul ki [38]. Az ilyen állatokban egyidejűleg kalcifikálódnak a nagyerek. OPG túltermelés esetén osteopetrosis alakul ki [35].

A RANKL-gén sérülése esetében osteopetrosis, csontfejlődési zavar alakul ki az elégtelen OC-képzés miatt [39]. A RANKL működése elengedhetetlen a thymocyta, nyirokcsomók, Peyer-plakkok fejlődéséhez és a dendritikus sejtek (DC) működéséhez [37].

A RANK működését erősítő fehérjét (szolubilis RANK és immunglobulin Fc

részének fúziós fehérjéje) expresszálo transzgenikus egerekben hasonló eltéréseket találunk, mint az az OPG transzgenikus egerekben tapasztalható [40].

4. 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, prostata, 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

AZ OPG és RANKL termelődését hasonlóan befolyásolják bizonyos mediátorok. Képződésüket elősegíti az ösztrogén [41], a növekedési hormon [42], a TNF α [43]; míg negatívan befolyásolja a PTH [44] és a glukokortikoidok [45]. Ezzel szemben a RANK expresszióját inkább immunsejtek szabályozzák: dendritikus sejtek CD40 kifejeződésével és T-lymphocytak a T-sejt receptorokon (TCR) keresztül. A szabályozásból is látszik, hogy a csontokban végbemenő anyagcsere-folyamatok elsősorban a OPG/RANKL aránytól függenek.

3. Csontanyagcsere változások gyulladásos bélbetegségben

3.1 Epidemiológia

Az utóbbi másfél évtizedben vált nyilvánvalóvá, hogy az IBD-s betegek jelentős hányadának csont ásványi anyag tartalma csökkent. A legvitatottabb kérdés az IBD-hez kapcsolódó csontritkulás esetén az, hogy az az alapbetegség és a kezelés szövődményének tekinthető-e, vagy pedig újabb extraintesztinális manifesztációról

van szó [46].

Számos megfigyelés szerint a friss, nem kezelt esetekben, jelentős felszívódási zavarra nem utaló laboratóriumi és klinikai paraméterek mellett is számolni kell csonttrikulással [47-49]. Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy az IBD-hez társuló csont ásványi anyag csökkenés a bélbetegséget fenntartó kórtani folyamatokkal van inkább összefüggésben, nem pedig a felszívódási zavar, vagy a kezelés szövődménye.

Az IBD-t kísérő csökkent csontsűrűség pontos előfordulási gyakoriságának megbecsülése nehéz. Ennek részben módszertani okai vannak. A csontok ásványi anyag 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.

Néhány szerző a Z-score, mások pedig a WHO ajánlásának megfelelően a T-score alapján állítják fel az osteoporosis diagnózisát, illetve az etiológiai adatok értékelése azért is nehéz, mert a betegek általában fiatalok, gyakran 30 év alattiak. A WHO ajánlását szem előtt tartva osteoporosisosnak a -2.5 alatti T-score-ú, osteopeniásnak a -1 és -2.5 közötti T-score-ú betegeket tekintjük. Ilyenkor IBD-ben az osteoporosis gyakorisága 5-40%, osteopenia pedig a betegek 16-77%-ánál mutatható ki [47,50]. Tovább nehezíti a pontos epidemiológiai felmérést, hogy az osteodensitometria nem tud különbséget tenni a csontok ásványi és szervesanyag tartalmának csökkenését jelentő osteoporosis, és a kizárólag Ca-hiánnyal jellemezhető osteomalátia között.

3.2. Etiológia

IBD-ben számos olyan tényező vezethet osteoporosishoz, melyek az átlagnépesség számára nem tartoznak a veszélyeztető tényezők közé (5. táblázat).

A kortikoszteroidok fontos szerepet játszanak az osteoporosis kialakulásában. A hosszú távon kortikoszteroid kezelésben részesülők mintegy felében alakul ki osteoporosis. Kérdéses, hogy a kezelés kumulatív dózisa, vagy már az első néhány

hónap befolyásolja-e döntően a későbbiekben mért ásványi anyag csökkenést [51,52]. A kortikoszteroidok hatása dózisfüggő, 5 mg/nap prednisolon equivalens szteroid már a kezelés első néhány hetében fokozza a csont ásványi anyag vesztesét [53]. Kis dózisú szteroidkezelés esetén a másodnaponta adott kortikoszteroid ugyanolyan összdózis mellett egyéves követés után nem bizonyult porogénnek [54], nagyobb dózisok esetén azonban az alternáló adagolás nem védte ki a csontokra gyakorolt hatást [55]. A glükokortikoidok által okozott osteoporosisra jellemző, hogy azonos denzitásértékek mellett a csontok törési kockázata kifejezettebb, mint más etiológiájú osteoporosis esetén.

5. Táblázat A csonttörési kockázat megítélésére használható paraméterek az átlagnépességben és gyulladásos bélbetegségben szenvedőkön

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

Nagy beteganyagot feldolgozó tanulmányok eredményei alapján a CD betegek 43%-a, míg a CU-s betegek 34%-a részesül szteroid kezelésben [56]. IBD-ben az osteoporosis inkább a kisebb tömegű, de nagyobb felületű, ezért gyorsabb anyagcserét folytató trabecularis csontállományra, és nem a kortikális állományra jellemző. A lokálisan alkalmazott szteroidok (budesonid) is hordozzák a csontritkulás kialakulásának lehetőségét [57].

Az IBD konzervatív kezelésében alkalmazott 5-aminosalicylsav származékok csontokra kifejtett hatását még nem tanulmányozták. Cyclosporinnal csak állatkísérletes eredmények ismertek, mértékadó humán adat nem áll rendelkezésre. Methotrexat ismerten gyorsítja a csontvesztést.

A heparin kezelést időnként szteroid kezelésre nem reagáló CU-ban alkalmaznak azért, hogy a bélfal kapillárisaiban megakadályozzák a mikrotrombusok kialakulását. A heparin kezelés ugyanakkor ismerten csökkenti a csontok Ca tartalmát [58].

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 [59].

A később bekövetkező nemi érés szintén késleltetheti a csúcs-csonttömeg elérésének időpontját [60]. Fontos tényező lehet a nem, az életkor, a testsúly [61], a betegség természetéből adódó esetleges Ca-felszívódási zavar, a D-vitamin anyagcsere eltérései [59]. Ismert az is hogy néhány cytokin (főleg az IL-6, de e mellett az IL-1 és a TNF is) növekedett koncentrációja a csontvelői őssejt differenciálódását befolyásolva, és az osteoclastok érését elősegítve jelentősen befolyásolja a csontok anyagcseréjét [59,62,63].

A csont ásványi anyag tartalmának csökkenése gyulladós bélbetegség egyes típusaiban eltérő. Csökkent denzitást gyakrabban észlelhetünk CD-ben, mint UC-ben [64]. Korábban számos elmélet született e különbség magyarázatára. Az egyik lehetséges magyarázatot abban látták, hogy a CD jellegzetes tüneteinek kialakulását gyakran hosszú preklinikai fázis előzi meg. Elképzelhető, hogy a betegségfajták emésztőrendszeren belüli eltérő anatómiai megjelenése is magyarázhatja a különbséget, hiszen CD-ben a felszívódásért felelős vékonybél terminális része az

esetek 70%-ában érintett. Colitis ulcerosaban az esetek többségében (60-70%) a disztális vastagbélszakasz érintett, proximális vastagbél-érintettség viszonylag ritka. Még ritkábban társul UC-hez úgynevezett „backwash ileitis”, ami esetleg a felszívódási zavart idézhetne elő. Az utóbbi időben leírtak UC-hez társuló vékonybél-eltérést is, melyet a szakirodalom diffúz gastritisként és duodenitisként említ [65,66]. Ennek jelentősége - felszívódási zavar és más tekintetében egyaránt – ismeretlen, így az esetleges Ca-anyagcsere-zavar kialakulásában sem vizsgálták még. Úgy tűnik, hogy az UC-hoz társuló osteoporosis legfontosabb kóroki tényezője az alkalmazott kortikoszteroid kezelés, bár a gyógyszer szedése és a törési kockázat nem áll egyértelműen összefüggésben [67].

A CD-t kísérő osteoporosis kialakulásának kockázati tényezői mellett a korábban felsorolt (3. táblázat), IBD-hez köthető kockázati tényezők is szerepet játszanak a csökkent csontdenzitás kialakulásában. Ismert adat azonban, hogy e kockázati tényezők hiányában is regisztrálható az alacsonyabb csontsűrűség, akár már a CD diagnosztizálásának pillanatában is [48]. Ez feltételezhető valamiféle közös genetikai hajlamosságot, ismert például az IL1-beta gén bizonyos variációi CD-ben gyakrabban fordulnak elő [68], illetve az IL-6 és D-vitamin receptor meghatározott változásainak gyakoribb előfordulása is [69,70]. Ugyanakkor a külső hatásra bekövetkező IL-6 elválasztás mértékét meghatározó genetikai adottság, és a betegekben kialakuló denzitásértékek között nem találtak összefüggést [71].

A kockázati tényezők közé tartozik még néhány életviteli jellemző, mint a dohányzás, az alkoholfogyasztás és az inaktivitás.

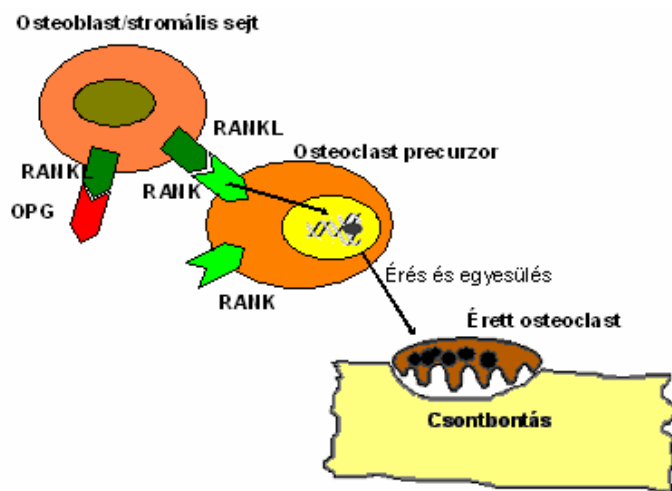
Berstein és *mtsai* [56] nagy IBD-s beteganyagban vizsgálták a csonttörések számát, a törési kockázatot 41%-al találták nagyobbak az átlagpopulációhoz viszonyítva (36% CD; 45% CU), ami az évenkénti átlagos 0.5%-os BMD csökkenéshez képest évi 1%-ot jelent. Ugyanakkor több más retrospektív tanulmány - mely nem csak a panaszt okozó töréseket vette figyelembe, hanem radiológiai szűrést is végzett a beteg és az illesztett kontrollcsoporton egyaránt - nem talált szignifikáns különbséget a törési kockázatot tekintve [72]. Ezekben a vizsgálatokban csak a nem és a kor befolyásolta a törések kockázatának növekedését. Más vizsgálatok szerint a betegség aktivitása, fennállásának ideje és a szteroid használat a legfontosabb kockázati tényezők [73].

3.3 Patogenezis

Az utóbbi időben vált ismertté, hogy bizonyos cytokinek (főleg az IL-6, de e mellett az IL-1 és a TNF is) növekedett koncentrációja a csontvelői őssejt és az osteoclastok érését elősegítve jelentősen hat a csontok anyagcseréjére [62,63].

Felnőttekben a csontformáció és a csontreszorpció párhuzamosan zajlik, úgynevezett kapcsolt folyamatként. Ez a kapcsoltság a TNF-receptor család tagjainak, az OPG szabályozott elválasztásán alapul. A RANKL-t az osteoblastok termelik, melyek az osteoclastok felszínén elhelyezkedő RANK receptorhoz kötnek. A kötődést követően az osteoclastok aktiválódnak, és elindul a csontfelszívás folyamata. Az RANKL-t azonban a szolubilis OPG is kötni képes, így az osteoclast aktivációért felelős RANK receptor és a csapda receptorként működő szolubilis OPG verseng az RANKL molekulákért. A helyi csontreszorpció mértékét tehát az OPG:RANKL arány határozza meg. (3. Ábra)

3. Ábra A csontanyagcsere sejszintű szabályozásának fő elemei



Ismert adat, hogy a $TNF\alpha$ -nak nagy szerepe van a CD kialakulásában, néhány éve az anti- $TNF\alpha$ monoklonális antitest kezelés is elérhető. A $TNF\alpha$ azonban nem csak a belekre, hanem a csontokra is hat. Meggátolja az Ob differenciálódását [74], elősegíti az Oc működését [60], gátolja az Oc apoptozisát, ezzel megnyújtja az élettartamukat [75], gátolja az 1,25 (OH)D-vitamin hatását [76]. Valószínű tehát, hogy az IBD-ben

kimutatható fokozott TNF α koncentráció és a fokozott csontreszorbcio között összefüggés van.

A szteroidok számos ponton befolyásolják a Ca háztartást illetve a csontok mineralizációját (6. táblázat). A felsoroltakon kívül újabb eredmények szerint gátolják az OPG elválasztást és elősegítik az RANKL termelést is [77].

6. táblázat A kortikoszteroidok hatása a csontanyagcserére

Csont reszorbcio fokozása Csökkent Ca felszívódás a bélből A Ca fokozott kiválasztása a vesén át Másodlagos hyperparathyreosis Csökkent calcitonin szintézis Fokozott osteoclast aktivitás
Csont formáció csökkenése Csökkent osteoblast aktivitás Csökkent osteoblast proliferatio Csökkent gonadális homon szekréció

3.3 Diagnózis

Az osteoporosis megállapításának legelfogadottabb módszere az osteodensitometria, mely röntgensugarat alkalmazó, úgynevezett DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) módszerrel történik. A készülék a csontdenzitást g/cm²-ben adja meg, ez az az érték, mely a törések előfordulási valószínűségével legjobban párhuzamba hozható. A denzitométer úgynevezett axialis (gerinc és proximális femur) és perifériás (leggyakrabban radius) méréseket végez, a korszerűbb készülékek egész test denzitometria végzésére is alkalmasak. Az axialis csontokon végzett mérések a trabecularis, míg a perifériás mérések a kompakt csontállomány ásványi anyag tartalmáról ad felvilágosítást.

A DEXA előnye hogy gyors, reprodukálható, kis sugárterheléssel jár (egy mellkas röntgen 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, quantitativ mérésre nem alkalmas, az eltérő expositio miatt sokszor téves eredményt ad.

A csontsűrűség mérésére alkalmazott ultrahangos technikák klinikai értékelhetősége egyelőre tisztázatlan. A quantitativ CT képes meghatározni a valós ásványi anyag tartalmat, 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. A szérum és vizelet Ca, PTH, (25)OH D-vitamin mérésével különbséget tehetünk a csak ásványi anyag veszteséget jelentő osteomalatia, és az egyidejű ásványi és szervesanyag veszteséget jelentő osteoporosis között. Az elkülönítő diagnózisnak a kezelés szempontjából nagy jelentősége van.

A csontspecifikus markerek (vizelet N-telopeptid, osteocalcin, beta-crosslaps) hasznos eszközök a terápia hatékonyságának mérésében [57]. 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.

3.4 Követés, kezelés

Az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium ajánlása [78] szerint IBD-s betegekben a kockázati tényezők felmérését követően kell megítélnünk a DEXA vizsgálat szükségességét. A vizsgálat elvégzése a következő kockázati tényezők esetén ajánlott: dohányzás, alacsony BMI, inaktív életmód, hypogonadismus, pozitív családi anamnézis, táplálkozási zavar, csonttörés az anamnézisben. Kockázati tényezőktől függetlenül el kell végezni a vizsgálatot, ha a beteg 60 évesnél idősebb, ha több mint 3 hónapon át részesült kortikoszteroid kezelésben.

A Brit Gasztroenterológiai Társaság ajánlása is javasolja a diagnózis felállításakor az osteodensitometriás vizsgálat elvégzését [73]. Ilyenkor kell döntenünk az esetleges kezelés szükségességéről, és annak módjáról. A

kontrolvizsgálatok gyakoriságát a kiindulási állapot és a járulékos kockázati tényezők függvényében kell meghatároznunk.

Bármelyik álláspontot is választjuk, szükség esetén a DEXA vizsgálat elvégzése mellett laboratóriumi paraméterek vizsgálata is szükséges. 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 Ca pótlás elengedhetetlen. A D-vitamin szérumszintjének vizsgálata az osteoporosis és osteomalatia elkülönítésében fontos, főleg azokban, akikben a vékonybél is érintett, vagy pedig bélrezekció történt.

A csontturnovert jellemző úgynevezett csontmarkerek vizsgálata is indokolt. A csontok fehérjéjének mintegy 90%-a I. típusú kollagén, lebomlási termékei vizeletből (N-telopeptid), illetve újabban szérumból (beta-CrossLaps- bCL) is kimutathatók. Ezek a paraméterek a csontreszorpció aktuális mértékét jellemzik. Az osteoblastok által termelt osteocalcin (OC) a csontformáció markere, élettani funkciója egyelőre nem tisztázott, valószínűleg a Ca megkötésben játszik szerepet. Brenger és mtsai. [79] IBD-s betegek vizelet N-telopetid koncentrációját vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy a csontmarker vizsgálat alkalmas módszer a denzitometriás vizsgálat indikációjának felállítására és a kezelés hatékonyságának lemérésére. Nem bizonyított ugyanakkor, hogy a csontvesztést jellemző markerek koncentrációja és a csonttörési kockázatot leginkább jellemző BMD érték ugyanolyan mértékű párhuzamban áll IBD-s betegekben, mint postmenopausas osteoporosis esetén [80].

Ha a T-score > -1 , tehát BMD csökkenés nem állapítható meg és a törési kockázat sem fokozott, IBD-s betegekben javasolt a kockázati tényezők számának csökkentése (aktív életmód, dohányzás elhagyása), gyógyszeresen pedig fokozott Ca bevitel (napi 1200-1500 mg) és napi 400 NE D-vitamin szedése ajánlott. Nagy beteganyagon tett megfigyelések szerint napi 1200-1500 mg Ca és napi 400 NE D-vitamin alkalmazása megelőzi a csonttrikulás kialakulását [81]. Ha a beteg tartósan kortikoszteroid kezelésben részesül, akkor napi 1500 mg Ca és 800 NE D-vitamin szedése javasolt. Veseköves anamnézisű, vagy csökkent vesefunkciójú betegekben a nephrocalcinosis elkerülése érdekében időszakosan (pl. 3 havonta) a vizelet Ca

koncentrációját ellenőriznünk kell, és hypercalciuria esetén a pótlás mértéke megfontolandó. Ha a maximális dózisú Ca pótlás ellenére tartós hypocalcaemiát tapasztalunk, a Ca renális visszatartását segítő thiazid típusú vízhajtó adását is megkísérelhetjük.

Az osteopenias és osteoporosisos IBD-s betegeknel ($-1 > T$ -score) az életmódi változtatásokon, a Ca és D-vitamin pótláson kívül hatékony gyógyszeres kezelést kell alkalmazni. Postmenopausas nőbetegek esetén a hormonpótló (HRT) vagy szelektív ösztrogén receptor módosító (SERM) kezelés szóba jöhet, ha ellenjavallat (emlő vagy uterus daganat, mélyvénás thrombosis az anamnézisben, stb.) nem áll fenn. A HRT a primer osteoporosisosban szenvedőkben a BMD-t növeli, törési kockázatot csökkentő hatása is bizonyított. IBD-s betegcsoportban a HRT a BMD csökkenését megakadályozta, így alkalmasnak bizonyult postmenopausas IBD-s nőbetegek csontvesztésének megakadályozására [82]. Mindkét kezelés hátránya, hogy thromboemboliára hajlamosítanak, melynek veszélye IBD-s betegekben egyébként is fokozottabb az átlagpopulációhoz képest. A SERM családba tartozó készítmények a csigolyatörések számát csökkentik. Tekintettel arra, hogy a postmenopausas osteoporosissal ellentétben IBD-ben inkább a csigolyatörések kockázata fokozott, postmenopausas, IBD-ben szenvedő osteoporosisos betegek esetében e gyógyszer csoport alkalmazása előnyös lehet.

IBD-s betegek csonttritkulásának kezelésére egyelőre a legmegfelelőbb készítmények a biszfoszfonátok [83,84]. Három éves alendronat kezelés felére csökkentette a csonttörések számát postmenopausas nőkben [83], a risedronat pedig a szteroid indukálta BMD csökkenést is jelentősen mérsékli. A szteroid indukálta osteoporosis megelőzésében már napi 5 mg alendronat vagy risedronate hatékony. A szájon át szedhető biszfoszfonátok jelentős mellékhatása lehet a nyelőcső nyálkahártyáján léziók kialakulása. Az újabban, más indikációkban alkalmazott parenterális biszfoszfonát készítmények emésztőrendszeri mellékhatásaira vonatkozó tapasztalat még nem áll rendelkezésre.

A lazac-kalcitonin alkalmazása ma akkor javasolt, ha egyéb készítmények ellenjavalltak, vagy mellékhatásaik miatt a beteg nem tolerálja azokat. Előnye, hogy a csigolyakompressziós betegeknel fájdalomcsillapító hatású. Az osteoclastok

aktivitását csökkenti, subcutan injectio és orrspray formájában elérhető. Human PTH hatását IBD-ben még nem vizsgálták.

A kezelés hosszú távú ellenőrzésére évenkénti DEXA vizsgálatot ajánlunk a kezelés első 5 évében. 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 bármely axiális régióban, akkor módosítani kell a kezelésem.

II. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk célja kettős volt. Elsősorban igazolni szeretttük volna, hogy a CD-hez kapcsolódó csont-anyagcsere változás nem csak a betegség vagy a kezelés szövődménye, hanem közös kórtani folyamatok következménye. Másrészt kíváncsiak voltunk, hogy az esetleges közös kórtani folyamatokra - nevezetesen a fokozott TNF α aktivitásra - ható új kezelési forma, a biológiai kezelés mindkét betegségre kifejti-e jótékony hatását. E célok eléréséhez a következő kérdéseket tettük fel a munka megtervezése folyamán:

1. Milyen alapvető csontanyagcsere eltérés fordul elő IBD-hez kapcsolódó osteoporosis kapcsán? Eltérő-e az esetleges változás az IBD két típusában? Az osteoporosis diagnózisa definíció-szerűen radiológiai elveken alapuló DEXA vizsgálat eredményén nyugszik. A DEXA módszer nem alkalmas azonban arra, hogy a csontanyagcserében bekövetkezett aktuális helyzetet és annak gyors változását kövesse. Keresnünk kellett tehát egy olyan laboratóriumi módszert, mely a csontanyagcsere eltéréseket és azok gyors változásait követni képes. Vizsgálatunkkal arra a kérdésre is kerestük a választ, hogy az általunk alkalmazott laboratóriumi metodika alkalmas-e a csontanyagcsere gyors változásainak követésére IBD-ben?
2. Az élettanitól eltérő csontanyagcsere-szabályozás igazolását követően felmerült a kérdés, hogy milyen sejtszintű szabályozási eltérés lehet a CD-hez kapcsolódó osteoporosisban. E kérdés megválaszolásakor már a közös kórtani folyamatok felderítésére törekedtünk. Szembe kellett néznünk azzal a problémával, hogy a CD-hez kapcsolódó klinikai változások sokkal gyorsabban következnek be, mint a csontanyagcsere változás klinikai következményei, olyan közös kórtani folyamatokat kerestünk, melyek mégis mindkét betegségben alapvető fontosságúak, és a mért paraméter változásának klinikai jelentősége egyértelmű.
3. A közös, sejtszintű szabályozási zavar igazolása után szeretttük volna igazolni, hogy a talált laboratóriumi változásnak van klinikai jelentősége is. Vizsgáltuk ezért, a mindkét betegségben meghatározó kórtani szerepet betöltő

emelkedett TNF α szintre ható anti-TNF α kezelés hatását. Vizsgálatunk elsősorban a csontanyagcsere változás követését, majd a csontanyagcsere sejtszintű szabályozásában bekövetkező változások követését célozták.

4. A közös kórtani folyamatok és azok klinikai jelentőségének igazolását követően vizsgálatunk arra irányult, hogy ezek a folyamatok az eltérő klinikai megjelenésű CD esetén vajon azonosak-e? A különböző típusú (gyulladásos, illetve penetráló) CD-ben tapasztalt változások összehasonlításával arra a kérdésre is kerestük a választ, hogy a szisztémás anti-TNF α kezelés lokális hatását (vagyis a fisztulák gyógyulását) követi-e a csontanyagcsere változása?
5. Szerettük volna tudni, hogy a mért csontanyagcsere változások és csontanyagcsere szabályozásának változásai vajon tényleg az anti-TNF α kezeléssel következményei-e?

Az öt kérdéskör megválaszolásával azt reméltük, hogy közelebb juthatunk a CD-ben tapasztalt csontanyagcsere-változások élettani és kórtani folyamatainak megértéséhez.

A kérdések megválaszolásához három vizsgálatot terveztünk.

A.: A csontanyagcsere pillanatnyi állapotát jellemző biokémiai paramétert kívántuk vizsgálni egészséges kontrollokban, valamint CD-ben és UC-ban szenvedő betegek esetén. Az eredményektől reméltük, hogy választ adnak az 1. pontban feltett kérdésre.

B.: A csontanyagcsere megváltozott sejtszintű szabályozásának tanulmányozása érdekében CD betegekben tanulmányoztuk az OPG és RANKL koncentrációt, illetve az anti-TNF α hatású infliximab kezelés hatását ezek szérum-koncentrációjára. A vizsgálat eredményeitől reméltük a 2. és 3. kérdés megválaszolását.

C.: Fisztulával szövődött és gyulladásos típusú, infliximab kezelésben részesült betegek csontanyagcsere változását jellemző paramétereit vizsgáltuk. Az eredményektől reméltük a 4. kérdés megválaszolását.

Az utolsó, 5. kérdésre a B és C vizsgálatról reméltünk válaszokat.

III. BETEGEK, MÓDSZEREK

1. A betegek kiválasztásának és bevonásának módszerei

A vizsgálatba a Semmelweis Egyetem II.sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott, gyulladássos bélbetegségben szenvedő betegeket vontuk be.

A betegek felkutatása elsősorban a napi klinikai munka során, személyes megkeresés útján történt. E mellett a klinika számítógépes adatbázisát is igénybe vettük a betegek keresésekor. Ehhez a Microsoft Windows programcsomagjának kereső funkcióját alkalmaztuk. A keresőbe a „Crohn-betegség” és „colitis ulcerosa” kulcsszavakat adtuk meg.

A betegek bevonása előtt a személyes találkozók alkalmával és a számítógépes kereséssel bevont betegek diagnózisának alapjait minden esetben újra áttekintettük. Mindkét betegségtípusban figyelembe vettük a klinikai képet, az endoszkópos és radiológiai képet, valamint a szövettani diagnózist.

A tünetek értékelésekor a híg székletek számát, véres vagy nyákos székletet, hasi fájdalmat, sürgető székelési ingert, lázat, 6 hónapon belül bekövetkezett 10%-os (vagy rövidebb idő alatt ezzel arányos) testsúlyvesztést fogadtuk el pozitív kritériumként.

Az endoszkópos vizsgálatokat döntően a klinika endoszkópos laborjában Olympus CF-Q145 I és CF-Q145L 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.

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 perinealis UH, CT vagy MR vizsgálat eredményeit tekintettük alapnak.

A szövettani diagnózisok értékelésekor a szövettani vélemény az esetek

többségében az IBD fennállásának valószínűségi fokát adja meg, majd megpróbálja a típust meghatározni. A valószínűség közepes fokát pozitív szövettani diagnózisként fogadtuk el. A hármas kritériumrendszer két feltételének teljesülésekor a diagnózist igazoltnak tekintettük.

Vizsgálataink során értékelnünk kellett a CD kezelésére adott klinikai válaszkészséget. Ehhez egy szöveges klinikai stádiumbeosztást (7. táblázat) és egy numerikus pontrendszert alkalmaztunk (8. táblázat).

7. Táblázat. A Crohn-betegség klinikai stádiumainak meghatározása [85]

Enyhe-középsúlyos betegség: járóbeteg, láztalan, hasi fájdalom nem jelentős, súlyvesztés nem haladja meg az eredeti testsúly 10%-át; nincsen hasi izomvédekezés, tapintható szövetmassza vagy kiszáradás jelei. (CDAI: 150-220)
Középsúlyos-súlyos beteg: az a beteg, aki az enyhe-középsúlyos betegségre indikált gyógyszerekre nem reagál, lázas, testsúlyvesztése jelentős (>10%), hasi fájdalma van, időszakosan hányinger vagy hányás gyötri (mely még nem utal bélelzáródásra), vérszegénysége jelentős. (CDAI: 220-450)
Súlyos-fulmináns betegség: szájon át alkalmazott szteroid kezelésre nem reagáló beteg, magas lázzal, gyakori hányással, bélelzáródásra utaló egyéb tünetekkel, hasi izomvédekezéssel, jelentős fogyással vagy hasi tályogra utaló klinikai jellel. (CDAI>450)

Aktív CD-ben szenvedőnek tekintettük a CDAI szerint 150 pontnál nagyobb pontszámot elérő betegeket, ezalatt remisszióban lévőnek tekintettük őket. Enyhe-közepes súlyosságúnak tekintettük a betegséget 150 és 220 pont, középsúlyos-súlyos fokúnak 220 és 450 pont, és súlyosnak 450 pont felett.

A kezelés következtében kialakuló klinikai választ reagálásnak tekintettük, ha a CDAI pont 70 pontot csökkent. Fisztulával szövődött CD esetében a fisztulák felének záródását tekintettük megfelelő válasznak (reagálás) [86].

A gyulladással járó bélbetegségben szenvedő és egészséges kontrollcsoport csontmarkereinek összehasonlítását célzó vizsgálatokhoz remisszióban lévő CD és UC betegeket válogattunk. Az UC aktivitását a Truelove-Witts index (9. Táblázat) alapján határoztuk meg.

8. Táblázat. Crohn-betegség aktivitási index (CDAI) [87]

Jellemző	pontszám	súlyszám	részösszeg
folyékony vagy rendkívül híg székürítés száma a megelőző 7 napon		X2	=
A hasi fájdalom/görcsök intenzitása (a megfelelő 7 nap pontszámai összesen) 0= nem volt 1= enyhe 2=közepes 3=heves		X5	=
Általános közérzet (a megfelelő 7 nap pontszámai összesen) 0= általában jó 3= rendkívül rossz 1= átlag alatti 4=szörnyű 2=rossz		X7	=
Crohn betegséggel összefüggő tünetek száma: A=arthritis/izületi fájdalom B=iritis/uveitis C=erythema nodosum/pyoderma/stomatitis D=fissura ani, fistula/abscessus perianalis E=egyéb fistula F=37.8 feletti láz a megelőző 7 napban		X20	=
Hasmenés elleni gyógyszeres kezelés (pl. loperamid, diphenoxylat, opiátok) 0=nem, 1= igen		X30	=
Hasi terime 0= nincs, 2=bizonytalan, 5= egyértelmű		x10	=
Hematokrit Férfiak (47- Ht) = pontszám Nők (42- Ht) = pontszám			=
Aktuális testsúly (ATS): Rendes testsúly:		x1	=
(Rendes testúly – ATS)/rendes testúlyx100%=pont			=
			Összesen:

9. Táblázat A UC aktivitását leíró, leggyakrabban alkalmazott Truelove-Witts index [88]. (Középsúlyos betegség: az enyhe és súlyos közti állapotok).

	Enyhe	Súlyos
1. hasmenések száma	<4	>6
2. véres széklet	±	++
3. testhő	Normál	>37.5°C
4. pulzus	Normál	>90/perc
5. haemoglobin	Normális	<75%
6 süllyedés	<30	<30

Az „A” jelű vizsgálatba a kontrollcsoport tagjait az egészséges népegségből

válogattuk. A „C” jelű vizsgálatban a kontrollcsoportot nem fisztulázó típusú betegségben szenvedő, a vizsgálat időpontjában tartósan remisszióban lévő, tartósan szteroid-mentes CD betegeket válogattunk be.

Nem válogattunk be a vizsgálatokba olyan beteget, aki az elmúlt 3 hónapban kortikoszteroid vagy antiporotikus kezelésben részesült.

2. Denzitometria

A csontsűrűség meghatározását DEXA módszerrel végeztük. A denzitometriát a lumbális 2-4. csigolyán és a bal combnyakon végeztük el. A mérésekhez a Hologic QDR 4500C denzitometriás készüléket használtuk (Hologic, Waltham, MA, USA). A mérések értékeléséhez a készülék gyártója által biztosított saját szoftver 9.3D verzióját alkalmaztuk. A combnyak denzitálásának 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-scorral 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 szolgáltatja. A gerincfantomon végzett mérések eltéréseinek koefficiense 4 éves mérési idő alatt laboratóriumunkban 0.35% volt.

3. Laboratóriumi mérések

A Ca anyagcsere egyéb kóros eltéréseinek kizárására minden betegnél és kontroll személynél szérumban Ca, PTH és TSH vizsgálatot végeztünk.

A szérumban osteocalcin (OC) és beta-CrossLaps (bCL) koncentrációt immunoassay módszerrel mértük (Elecsys N-MID Osteocalcin és Elecsys b-CrossLaps, Roche). Az OC-immunoassay egy 49 aminosavat tartalmazó molekulát alkalmaz, 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.

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 kollagénnel. Az immunoassay ebben az esetben is monoklonális antitestet alkalmaz. A kitek leírása szerint a szérum bCL normális értéke $0-0.35\text{ ng/ml}$. Az OC normális értéke nem- és korfüggő, a felső határérték nőkben praemenopausában 31.2 , postmenopausában 41.3 , férfiakban pedig 26.3 ng/ml .

A szérum RANKL (sRANKL) és OPG koncentrációt ELISA módszerrel határoztuk meg (human sRANKL ELISA és human Osteoprotegerin ELISA, Biomedica GmbH, Bécs, Ausztria).

4. Az anti-TNF kezelés

Az infliximab kezelés indikációját CD-ben a hazai és a nemzetközi irányelveknek megfelelően állítottuk fel. A kezelés indikációját a fisztulával szövődött vagy az egyéb kezelésre nem reagáló CD jelentette.

Minden kezelés 5 mg/ttkg infliximabbal történt. A hatóanyagot 250 ml -re hígítottuk fiziológiás sóoldattal, majd lassú infúzióban perifériás vénán adtuk be a betegeknek. Ezt követően 24 óra n át megfigyelés következett. Az infúziós kezeléseket az 1. napon, a 2. héten és a 6. héten alkalmaztuk.

5. A vizsgálati protokollok

A. vizsgálat

Az első vizsgálatba (A) 26 CD -ben és 23 UC -ben szenvedő beteget vontunk be. Az eredményeket 46 egészséges egyén adataival hasonlítottuk össze. A betegek és a kontrollcsoport adatait a 10. táblázat szemlélteti. A vizsgálatba nem vontunk be olyan betegeket, akik egyéb krónikus betegségben is szenvedtek, ismert pajzsmirigy vagy mellékpajzsmirigy betegségük volt, szteroid kezelést kaptak, illetve a betegség

akut szaka volt megállapítható.

10. Táblázat. Az „A” vizsgálatba bevont betegek és kontroll személyek főbb jellemzői

	Crohn-betegség	Colitis ulcrosa	Kontrollcsoport
szám	26	23	46
férfi/nő megoszlás (postmen. nők száma)	13/13 (2)	15/8 (5)	13/33 (0)
átlag életkor (év)	30.3	45.8	32.6
a betegség átlagos időtartama (év)	5.3	9.4	-
testtömeg index (kg/m ²)	21.73	24.15	23.62

A betegektől és a kontrollcsoport tagjaitól éhgyomorral reggel 8 és 9 óra között vettünk vérmintát szérumban OC és bCL koncentráció meghatározására.

B. vizsgálat

A második vizsgálatba (B) 29 CD beteget vontunk be (12 férfi és 17 nő). Átlagéletkoruk 33.50 ± 10.44 év, betegségük átlagos fennállási ideje pedig 7.51 ± 7.35 év volt. Ebben a csoportban sem volt postmenopausas nő vagy szteroid kezelésben részesülő beteg. Huszonhét beteg (93.1%) részesült azathioprin és 26 (89.65%) mesalazin kezelésben. A betegek közül 19 esetben volt fisztula az infliximab kezelés indikációja, míg 10 beteget más kezelésre nem reagáló CD miatt részesítettünk anti-TNF α kezelésben. A kezeléseket a protokollnak megfelelően az 1. napon, a 2. héten és a 6. héten alkalmaztuk. A kezeléseket hatékonyságát a CDAI segítségével mértük fel a 10. héten, a fisztulázó betegek esetében a kezelésre való válaszkészséget a drenáló fisztulák számának csökkenésével határoztuk meg a III/1. pontban leírtaknak megfelelően.

Csontmarker és OPG valamint RANKL meghatározás történt minden kezelés előtt.

C. vizsgálat

A harmadik vizsgálatba (C) 27, fisztulával szövődött CD beteget (10 férfi, 17 nő) vontunk be. A kontrollcsoportot 54, remisszióban lévő CD beteg alkotta. A kontrollcsoport egyik tagjának sem volt fisztulázó típusú betegsége. A két csoport között nem volt statisztikailag jelentős különbség a fő demográfiai és oszteológiai adatok között (11. Táblázat).

11. Táblázat A „C” vizsgálatba bevont betegek főbb demographiai és oszteológiai adatai

	Infliximab kezelték (n=27)	Kontroll csoport (n=54)
Férfi/nő	10/17 (0.58)	27/27 (0.5)
Átlagéletkor	31.5±9.8 év	32.77±10.05 év
Betegség átlagos időtartama	8.31±7.01 év	6.0±5.19 év
Átlag CDAI	208.5±42.4	<150
Fisztulák száma (enterocutan/ perianális/enterovaginális)	16/37/2	0/0
Átlagos testtömeg-index (BMD)	20.6±71 kg/m ²	21.73±3.99 kg/m ²
Gerinc csontdensitás (L2-4 csigolya)(g/cm²)	0.95±0.15 g/cm ²	0.94±0.11 (/cm ²
Combnyak csontdensitás (g/cm²)	0.9±0.15 g/cm ²	0.8±0.13 g/cm ²

A kontroll csoportban egy postmenopausalis nő szerepelt. Egyik csoportban sem volt szisztémás szteroid kezelésben vagy antiprotikus kezelésben részesülő beteg.

Minden betegnél DEXA vizsgálatot végeztünk a vizsgálat kezdetekor.

A vizsgált betegcsoportban a B vizsgálatnak megfelelő protokoll szerinti 5 mg/ttkg infliximab kezelést végeztünk az 1. napon, majd a 2. és 6. héten. A kezelt csoportban vérmintát gyűjtöttünk minden infúziós kezelés időpontjában csontmarker (OC és bCL) és OPG és sRANKL meghatározáshoz. A kontrollcsoportban az 1.

napon és a 4. héten végeztük el a vérvizsgálatokat.

6. Statisztikai elemzés

A statisztikai számításokat az „A” vizsgálatban a STATGRAF, a „B” és „C” vizsgálatban a Statistica 7.0 szoftverrel végeztük (StatSoft INC, 2005). Egy és kétmintás t-próba, és Pearson-féle korreláció-számításokat végeztünk. Az eredményeket átlag±SD formában adtuk meg.

IV. EREDMÉNYEK

1. Az „A” vizsgálat eredményei

A vizsgálatban CD és UC betegeket vontunk be, akiknek betegsége a vizsgálat ideje alatt nyugvó stádiumban volt.

A 26 Crohn-betegségben szenvedő beteg közül 5 esetben állapítottunk meg osteoporosist (1 betegnél a femuron, 4 esetben a gerincen) és 14 esetben osteopeniát (5 esetben a femuron, 9 betegben pedig a lumbalis gerincen mért denzitásértékek alapján). Az UC-ban szenvedő betegek között nem volt osteoporosisos beteg, a femuron mért értékek alapján 9 esetben, a lumbalis szakasz denzitásértékei alapján pedig 10 betegben diagnosztizáltunk osteopeniát.

Az összes IBD-ben szenvedő betegben az átlagos szérumszint OC koncentráció 26.79 ± 14.9 ng/ml volt, ami szignifikánsan magasabb a kontrollcsoportban mért értékekhez képest (21.42 ± 7.4 ng/ml; $p < 0.01$). A két betegcsoportot külön-külön elemezve a CD-ben 28.52 ± 14.75 ng/ml OC koncentrációt mértünk, ez a kontrollcsoportban mérthez képest szignifikánsan magasabb érték ($p < 0.01$). A UC-ban mért OC koncentráció 24.89 ± 15.08 ng/ml volt, mely szintén magasabb ($p < 0.01$) a kontrollhoz viszonyítva. A CD és UC betegek adatait összehasonlítva nem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni. A szérumszint OC érték az UC betegcsoportban mutatott összefüggést ($r = -0.41$, $p = 0.058$) a femuron mért Z-score-okkal. Nem találtunk statisztikailag is értékelhető összefüggést a formációs marker és a betegek testtömeg indexe között.

A szérumszint bCL koncentráció a kontrollcsoportban 0.275 ± 0.14 ng/ml volt, a CD betegcsoportban (0.489 ± 0.25 ng/ml, $p < 0.001$) és a UC betegekben (0.439 ± 0.30 ng/ml, $p < 0.01$) szignifikánsan növekedett koncentrációt mértünk. A reszorpciós markert tekintve a két betegcsoport értékeinek különbsége is szignifikánsan ($p < 0.01$) eltérő volt. Az eredményeket a 12. táblázatban foglaljuk össze.

Összehasonlítottuk az egyes betegcsoportok csökkent és normális csontdenzitású tagjaiban mért csontmarkerek szérumszintjét is (13. táblázat). A UC betegcsoport csökkent csontdenzitású betegeiben a kontrollcsoportnál szignifikánsan magasabb bCL szintet találtunk.

12. Táblázat CD-ben, UC-ben, valamint a kontrollcsoportban mért csontmarkerek és denzitásértékek, (a p érték a kontrollhoz viszonyított eltérés szignifikanciáját jelöli)

	kontroll	IBD	CD	UC	CD vs. UC
OC (ng/ml)	21.42±7.43	26.79±14.86 p<0.01	28.52±14.75 p<0.01	24.89±15.08 p<0.01	ns.
bCL (ng/ml)	0.275±0.14	0.465±0.27 p<0.001	0.489±0.25 p<0.001	0.439±0.30 p<0.01	p<0.01
L 2-4. Z-score	-0.46±1.18	-1.01±1.1 ns.	-1.305±1.14 ns.	-0.73±1.00 ns.	ns.
femur Z-score	-0.06±1.04	-0.58±0.95 p=0.02	-0.50±0.47 ns.	-0.65±0.44 ns.	ns.
radius Z-score	-0.46±0.86	-0.98±1.17 p<0.05	-0.80±1.19 0.01<p<0.05	-1.16±1.15 ns.	p<0.01
BMI (kg/m²)	23.62±4.48	22.74±4.04 ns.	21.73±3.99 ns.	23.84±3.24 ns.	ns.

13. Táblázat Normális és alacsony (<-1) Z-score értékű betegekben mért csontmarker értékek. A pre- és postmenopausas nők arányát külön oszlop jelöli.

	Mérési pont	denzitás	bCL és eltérés a kontrollhoz viszonyítva		OC és eltérés a kontrollhoz viszonyítva	
IBD	L2-4	normális	0.48±0.32	p<0.01	25.46±13.99	ns.
		csökkent	1.71±6.31		28.11±15.88	
	Femur	normális	0.49±0.3	p<0.01	25.36±15.48	ns.
		csökkent	2.38±7.9		29.72±13.51	
CD	L2-4	normális	0.51±0.25	ns.	31.68±14.25	ns.
		csökkent	0.46±0.25		25.85±15.2	
	Femur	normális	0.51±0.5	ns.	28.13±14.2	ns.
		csökkent	0.43±0.26		29.64±17.71	
UC	L2-4	normális	0.45±0.37	p<0.01	24.84±17.19	ns.
		csökkent	3.59±9.48		24.96±13.03	
	Femur	normális	0.48±0.36	p<0.01	21.54±16.9	ns.
		csökkent	3.9±10.53		29.75±11.11	

2. A "B" vizsgálat eredményei

A vizsgálatba olyan fisztulázó és gyulladásoz típusú CD betegeket vontunk be, akiknél az infliximab kezelés indikációja fennállt.

A vizsgálatban résztvevő valamennyi beteg részesült a komplett (6 hét alatt 3 infúzióból álló) infliximab indukciós kezelésben. A más kezelésre nem reagáló betegek közül 7, a fisztulázó betegek közül pedig 12 reagált a kezelésre, így a betegek mintegy 65.51%-a esetében sikeres volt a kezelés. Az első napon rögzített átlagos CDAI érték 180 ± 79.7 pontról a kezelés végére 111.4 ± 76.41 pontra csökkent a gyulladásoz típusú betegekben. A fisztulázó betegek esetében a kezelés előtt összesen 27 vezető fisztulát számoltunk, míg a kezelés végére ezek közül csak 8 (29%) volt aktív.

Minden betegben meghatároztuk a szérum Ca és PTH értéket, ezek minden esetben a normál tartományon belül voltak. A betegek átlagos testtömeg indexe (BMI) $22.1 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$ volt. A betegek közül a DEXA vizsgálattal nyert, lumbalis gerincen vagy bal femur nyakon mért T-score alapján négynek volt osteoporosisa, és 14 betegnél igazoltunk osteopeniat. A gerincen mért átlagos denzitásérték $0.927 \pm 0.126 \text{ g/cm}^2$, míg a combnyakon mért érték $0.752 \pm 0.184 \text{ g/cm}^2$ volt. A betegek testtömeg indexe korrelált mind a gerincen (0.64 ; $p < 0.01$), mind a combnyakon (0.696 ; $p < 0.01$) mért csontsűrűségi adatokkal. Nem találtunk összefüggést a betegség fennállásának időtartama és az egyes mérési pontokon mért csontsűrűség értékek között. A kezelés előtt a szérum RANKL (sRANKL) és CRP érték egymással korrelált (0.99 ; $p < 0.05$), ez az összefüggés a kezelés végére már nem állt fenn.

A csontformációs marker (OC) és a sRANKL koncentráció emelkedett az infliximab kezelést követően, míg a csontresorptióz marker (bCL) és az OPG koncentráció csökkent (14. táblázat)

A bCL és OC koncentrációk között a vizsgálat elején tapasztalt korreláció erősödött a kezelést követően (0.474 ; $p < 0.05$ vs. 0.829 ; $p < 0.01$). Ezzel párhuzamosan növekedett az OC és OPG koncentráció közötti negatív korreláció a vizsgálat végére (-0.334 ; ns. ill. -0.511 ; $p < 0.05$). Rövidebb betegség-időtartam esetén alacsonyabb OC és bCL koncentrációkat mértünk (-0.453 ; $p < 0.05$ ill. -0.46 ; $p < 0.05$). A kezelés előtt nem tudtunk összefüggést kimutatni a bCL és OPG, illetve

az OC és OPG koncentráció között, míg a kezelés után ezek az adatok negatív korrelációt mutattak (0.503; $p < 0.05$, illetve -0.511; $p < 0.05$).

14. Táblázat A csont remodellinget és a csont kórtani szabályozását jellemző paraméterek változása infliximab kezelés előtt és után (ns.= nem szignifikáns.)

	OC (ng/ml)	bCL (ng/ml)	sRANKL (pmol/ml)	OPG(pg/ml)
1. nap	28.93±14.95	0.636±0.594	0.0112±0.028	3.739±1.485
6. hét.	36.33±20.05	0.519±0.235	0.0411±0.123	3.491±1.618
Szign.	$p < 0.05$	ns.	ns.	$p < 0.05$

A combnyakon mért denzitásértékek valamint a bCL és sRANKL koncentráció között pozitív korrelációt találtunk (0.548; $p < 0.05$ és 0.532; $p < 0.05$). Nem tudtunk kimutatni összefüggést a csont remodellinget jellemző csontmarkerek (OC és bCL), valamint a csontanyagcsere sejszintű, kórtani szabályozását jellemző paraméterek (OPG és sRANKL), és a lumbalis gerincen mért denzitásértékek között.

Összehasonlítottuk, illetve külön elemeztük a kezelésre reagáló és non-responder betegek adatait is. A kezelésre reagáló és nem reagáló csoportban a kezelés végén mért OC és OPG koncentrációk között szignifikáns különbséget tudtunk rögzíteni (15. táblázat).

15. Táblázat Az OC és OPG koncentrációk közti különbség az infliximab kezelésre adott válaszkészség függvényében. (ns.= nem szignifikáns., *= az első napi adathoz viszonyítva)

	OC		OPG	
	1. nap	6. hét	1. nap	6. hét
reagáló	28.97±15.97	40.15±19.75 ($p^* < 0.01$)	3.46±1.25	3.20±1.37 (ns.*)
nem reagáló	24.38±21.27	19.19±11.21 (ns. *)	4.51±1.89	6.09±1.6 (ns. *)
szign.	ns.	$p < 0.05$	ns.	$p < 0.01$

A remodelling markerei és a csont kórtani folyamatait jellemző paramétereket összehasonlítottuk a CD egyes típusai (gyulladásos vs. físztulázó) szerint is. Egyedül

a kezelést követően mért OC koncentrációkban találtunk értékelhető eltérést a harmadik infliximab infúziót követően (29.66 ± 17.34 ng/ml ill. 45.3 ± 22.64 ng/ml; $p < 0.05$)

3. A C vizsgálat eredményei

Ebben a vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akiknek fisztulázó típusú CD-ben szenvedtek. A kontrolles csoportot 54, nem fisztulázó típusú, a vizsgálat idején remisszióban lévő CD beteg alkotta.

A kezelt csoportban a szérumbCL koncentráció a kezeléssel párhuzamosan csökkent, míg az OC koncentráció emelkedett. A kezelés előtt és után mért csontremodelling paraméterek közti különbség statisztikailag is jelentősnek bizonyult (16. táblázat).

16. Táblázat. bCL és OC koncentrációk komplett infliximab indukciós kezelés előtt és azt követően (*= $p < 0.05$ az első napi adatokhoz viszonyítva, **= $p < 0.05$ a 2. heti adatokhoz viszonyítva)

(ng/ml)	Infliximab-kezelt csoport			Kontroll csoport	
	1. nap	2. hét	6. hét	1. nap	4. hét
bCL	0.57 ± 0.31	$0.46 \pm 0.28^*$	$0.45 \pm 0.26^{*, **}$	0.47 ± 0.24	0.48 ± 0.23 (ns.)
OC	21.31 ± 12.14	23.4 ± 16.12	$27.45 \pm 19.31^*$	27.7 ± 8.44	$25.74 \pm 18.23^+$

A kontrolles csoportban is két eltérő időpontban határoztuk meg a bCL és OC koncentrációt, hogy az esetleges élettani ingadozást is figyelembe vehessük az adatok értékelésekor. A kontrolles csoportban a négy hét különbséggel vett vérmintákban mért bCL és OC koncentráció között nem volt szignifikáns eltérés (16. táblázat). A remodelling markereinek koncentrációi viszont jelentősen eltértek a vizsgálat kezdetekor a kontrolles csoportban mért értékekhez képest. Ez a különbség a kezelés végére megszűnt.

A kezelés előtt az aktív fisztulák száma 55 volt, mely a kezelés után 25-re csökkent. A kezelt csoportot szétválasztottuk a kezelésre mutatott válaszkészség

alapján. Ezek alapján 18 beteget tekintettünk respondernek, az ő eseteikben a vezető fisztulák száma egyéenként legalább a felére csökkent. Kilenc beteg került a non-responder csoportba. A két csoport fontosabb demográfiai és betegséget jellemző adatai között nem volt jelentős különbség (17. táblázat).

17. Táblázat Az infliximab kezelésre reagáló és nem reagáló csoport főbb demográfiai és betegséget jellemző adatai

	Responders (n=18)	Non-responders (n=9)
Férfi/nő arány	6/12 (0.5)	4/5 (0.8)
Átlagéletkor	30,61±7.79 év	36.67±12.47 év
Betegség átlagos időtartama	6.47±5,71 év	12±8.12 év
Átlagos CDAI	197.0±79.5	212.89±90.22
Fisztulák száma (enterocutan/ perianális/enterovaginális)	42 (15/27/0)	13 (1/10/2)
Átlagos testtömeg index (BMI)	20.2±5.21kg/m ²	21.38±3.64kg/m ²
Lumbalis csontdenzitás (L2- 4)	0.9±0.13 g/cm ²	0.98±0.18 g/cm ²
Femorális csontdenzitás	0.75±0.16 g/cm ²	0.7±0.18 g/cm ²

A kezelés előtt a betegek átlagos betegség aktivitási mutatója (CDAI) 208.5±42 pont volt. Ez alacsonynak tűnhet, de amint az a 8. táblázatban látszik, a CDAI számításában a fisztula viszonylag kis pontértékekkel szerepel. Esetükben a CDAI alacsony értéke inkább azt jelzi, hogy ezekben az esetekben a betegséget klinikailag a fisztulák dominálták ugyan, de néhány esetben gyulladásoz komponenssel is számítani kellett. Ennek megfelelően viszonylag alacsony volt a betegek átlagos CRP koncentrációja is. Ez a gyulladásoz paraméter nem is változott jelentősen a kezelés végére a kezdeti értékhez képest (18. táblázat).

A vizsgálat végén rögzített átlagos CDAI érték 145.2 volt. A CDAI mérőszám alapján 17 beteget tekintettünk reagálónak, ezek közül 9 esetben a mutató 150 pont alá csökkent – ők kerültek remisszióba. Egy beteg esett ki a vizsgálatból a

4. héten kialakult musculus psoas major környéki tályogképződés miatt.

Tizenegy betegnél mértünk normális csontdenzitást. Tíz betegnek volt osteopeniája és hatnak osteoporosisa, ha a WHO kritériumoknak megfelelően a T-score-t vettük figyelembe. A korra és nemre korrigált mérőszám (Z-score) alapján 12 betegnél normális, 9 esetben osteopenias és 6 betegnél osteoporosisra jellemző denzitásértékeket kaptunk.

18. Táblázat bCL, OC és CRP koncentrációk változása a kezelésre mutatott válaszkészség függvényében (* = $p < 0.05$ az 1. naphoz viszonyítva, ** = $p < 0.05$ a 2. héthez viszonyítva, ⁺ = nem szignifikáns az előző méréshez viszonyítva).

		bCL	OC	CRP
Responder	1. nap	0.62±0.23	23.25±13.21	32.11±43.16
	2. hét	0.51±0.29*	26.82±16.94* **	-
	6. hét	0.47±0.25* **	32.74±21.52* **	30.04±53.3 ⁺
Non-responder	1. nap	0.47±0.45	17.44±9.12	18.63±13.68
	2. hét	0.37±0.27 ⁺	16.14±12.11 ⁺	-
	6. hét	0.43±0.3 ⁺	18.66±11.84 ⁺	19.4±14.84 ⁺

V. MEGBESZÉLÉS

Gyulladásos bélbetegségekben számos emésztőrendszeren kívüli társbetegség is megjelenhet, ezeket extraintesztinális manifesztációnak nevezzük. A klasszikus extraintesztinális manifesztációk közé tartoznak az erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, anterior uveitis és episcleritis, a sacroileitis és nagyizületi gyulladások, a primer sclerosans cholangitis és ritkábban a primer biliaris cirrhosis. Az utóbbi időben a stomatitis aphthosa is ebbe az IBD lehetséges megjelenési formájaként tartják számon.

Régóta ismert adat, hogy az IBD-hez gyakran társulhat a csontanyagcsere megváltozása. A betegséggel gyakran járó felszívódási zavar miatt kialakulhat osteomalacia, mégis a csontszövet szerves és szervetlen állományának megkevesbedésével járó osteopenia és osteoporosis kíséri gyakrabban a betegséget. Az elmúlt másfél évtizedben számos vizsgálat bizonyította, hogy IBD-s betegekben a csont ásványi anyag tartalma csökkent [50], [62], amelynek gyakoriságát a különböző tanulmányok 30-75%-ban határozzák meg. Magyarországon pontos, széles körű epidemiológiai felmérés nem készült e tekintetben, de a kockázati tényezők, táplálkozási szokások, napsütéses órák száma és az IBD valamint az osteoporosis előfordulási gyakoriságának hasonló aránya miatt feltételezhető, hogy hazánkban sem tér el a két betegség társult előfordulásának gyakorisága a nyugat-európai átlagtól. Az IBD-hez kapcsolódó osteoporosis klinikai jelentőségét tükrözi az a tény, hogy ilyen betegekben a csonttörési kockázat az egészséges populációhoz viszonyítva emelkedett. Csigolyatörés tekintetében a kockázat 1.59-szeres, csípőtáji törések pedig 1.72-szer gyakrabban fordulnak elő CD-ben [89].

A csont ásványanyag tartalom eltérésének oka nem IBD-s betegpopulációban is igen szerteágazó lehet. Leggyakrabban postmenopausas és idős kori osteoporosisal találkozhatunk, de az osteológiai szakrendeléseken számos alkalommal fordul elő a vártnál fiatalabb életkorban jelentkező, klinikai tünetekkel nem járó, mintegy mellékletként felbukkanó denzitáscsökkenés miatt orvoshoz forduló beteg. Számos betegség okozhat fiatalkori tünetmentes osteoporosist, az emésztőrendszer eredetűek közül leggyakrabban a coeliakia. Nagy beteganyagot feldolgozó tanulmány adatai alapján a coeliakiás betegek akár 50%-ában is

regisztrálhatunk csökkent denzitásértékeket [90]. Esetükben minden bizonnyal főként a szubklinikus, és csak célzott laboratóriumi módszerekkel kimutatható felszívódási zavar miatt alakul ki Ca-anyagcsere zavar, bár bizonyos, hogy egyéb tényezők is közrejátszanak. Gyermekek és pubertás korú, gluténmentes diétát tartó betegekben a csontnövekedési zavar háttérben felmerül az enyhe fokú következményes hyperparathyreosis [91], de minden bizonnyal döntő szerepet játszik a vékonybél gyulladással járó betegségének következtében kialakuló megnövekedett proinflammatorikus citokin koncentrációk [92]. A coeliakia jól példázza azt a tényt, hogy a csökkent csontdenzitás kialakulásáért gyulladással járó citokinek okozta remodelling szabályozási zavar a felelős. Ilyen körülmények között csontanyagcsere változással nem csak gastroenterológiai betegségekben találkozhatunk, hanem egyéb, gyulladással vagy autoimmun típusú kórképekben is ismertek.

Gyulladással járó bélbetegséghez társuló csökkent csontdenzitás kialakulásában számos tényező játszhat szerepet. A fiatal IBD-s betegek BMI-je - mely a csúcscsonttömeg elérését jelentősen befolyásolja - általában elmarad az egészséges népességben mérhető BMI-hez képest [93], [94].

Az ismert genetikai eltérések mellett bizonyos, hogy az IBD-t kísérő csonttritkulásnak és az alapbetegségnek közös kórtani hátteret szolgáltat az emelkedett TNF α koncentráció. A TNF α az osteoclast működés egyik fő szabályozó molekulája [95], régebben osteoclast aktiváló faktornak is nevezték. A TNF α emelkedett koncentrációjának számos hatása van a csontanyagcserére. A TNF α gátolja a pluripotens őssejtek osteoblasttá történő differenciálódását bizonyos transzkripciós faktorok aktivitásának gátlásával [74], elősegíti az osteoclastok fejlődését és azok csontbontó működését [96], a csontfaló sejteket védi a programozott sejthaláltól [75], míg a csontépítés fő sejtjeit, az osteoblastot apoptózisra serkenti [97]. A TNF α csökkenti a csont-kollagének termelését [98], és gyengíti az aktív D-vitamin csonthatásait is [99]. E hatások eredője a csökkent csontfelépítés, így az IBD-ben ismerten emelkedett TNF α koncentráció valószínűleg jelentős szerepet játszik a kísérő csontanyagcsere változás kialakításában. Kizárólagos szerepe azonban biztosan nincs, hiszen a TNF α szerepe CD-ben és UC-ben is jelentős – UC-t pedig sokkal ritkábban kísér osteoporosis. További érdekes

tényező, hogy CD-ben a döntően szivacsos (trabekuláris) csontállományt tartalmazó csigolyákon ritkábban alakul ki osteoporosis, mint a főként kortikális csontállományt tartalmazó combnyakon [62].

A csontok ásványi anyag tartalmának vizsgálatára számos módszer áll rendelkezésre. Minden bizonnyal a legtöbb előnnyel a széles körben elterjedt DEXA módszer áll [53]. Egyéb mérési módszereket (pl. kvantitatív CT, nagy felbontású MR, csont-ultrahang) azok sugárterhelése, költségessége vagy a megkérdőjelezhető klinikai értékelhetősége miatt nem alkalmazunk a napi gyakorlatban [100]. A DEXA vizsgálat sugárterhelése töredéke egy mellkas röntgen vizsgálat sugárterhelésének, olcsó, reprodukálható, kis mérési hibahatárral dolgozik. Hátránya viszont, hogy a csontdenzitás csökkenésével nem tudunk különbséget tenni az osteoporosis és osteomalatia között, valamint hogy a csontanyagcserében bekövetkező gyors változásokat nem képes követni. Az osteomalatia és osteoporosis közti elkülönítő diagnosztikához, az esetleges másodlagos osteoporosis kizárása érdekében és a kezelés megtervezéséhez és ellenőrzéséhez is ezért elengedhetetlenek bizonyos laboratóriumi vizsgálatok.

A csontok anyagcseréjének vizsgálatokor a következő laboratóriumi paraméterek a legjelentősebbek: a szérumban Ca tartalma, a vizeletben ürülő Ca mennyisége, a szérumban ALP és bsALP, a szérumban D-vitamin szintje. Az utóbbi vizsgálat metodikailag egyszerű, mégis viszonylag kevés helyen elérhető, ezért a szérumban Ca és PTH koncentráció együttes értékelése kiválthatja ezt a vizsgálatot - a hypocalcaemia okozta következményes (secunder) hyperparathyreosis a legtöbb esetben felszívódási zavar vagy D-hypovitaminosis következménye.

Az említett paraméterekkel kiszűrhetjük ugyan a csonttritkulás esetleges okait IBD-s és egyéb osteoporosisos betegpopulációban is, de a csontokban végbemenő változásokról nem nyújtanak információt. Ezen kívül - hasonlóan a DEXA vizsgálatához - a kezelés monitorozására sem alkalmasak. Régóta felmerülő igény volt ezért olyan paraméterek alkalmazásának lehetősége, melyek a csontokban aktuálisan végbemenő anyagcsere folyamatokat jobban jellemzik. Ezeket, a csontanyagcsere változásokat jellemző molekulákat nevezzük csontmarkereknek.

A csontanyagcsere egyes folyamatai, mint a csontbontás és csontépítés élettani körülmények között szorosan párhuzamosan zajló folyamatok. A csontépítés

és -bontás együttes folyamata a remodelling. A folyamatok párhuzamos zajlását kapcsoltságnak nevezzük. Mindkét folyamat fő szabályozó sejtje az osteoblast. Az osteoblast olyan szabályozó molekulákat választ el, melyek meghatározóak a csontbontásért felelős sejt, az osteoclast működésében. Ezen kívül a sejt (majd a belőle később kialakuló osteocyta) termeli a csontmátrix fehérjéinek nagy részét, illetve azokat az enzimeket, amik a fehérje-váz kalcifikációjért felelősek.

A csontszövet vázát alkotó fehérjeváz döntően I. típusú kollagénből épül fel. Ez a fehérje alkotja a mátrix mintegy 90%-át. A kollagénfibrillumokat pyrrol vagy pyridinolin keresztkötések kötik össze, ezáltal biztosítva a tartós molekulaszervezetet. Ezeket a keresztkötéseket az osteoclastok a csontreszorbción során oldják, meghatározott részük a vesén keresztül a vizelettel ürül. Az így keletkező anyagcseretermékek szintje mérhető a vizeletben. Nagy előrelépés volt az osteologiai diagnosztikus munkában, amikor ezek a keresztkötések szérumból is kimutathatóvá váltak. A vizeletgyűjtés gyakorlati nehézségeit kiküszöbölő metodika sokkal pontosabb méréseket tett lehetővé, és a nanogrammos nagyságrendben mozgó markerek változásai is [101] hitelesebben tükrözték a csontokban végbemenő gyors anyagcsere-folyamatokat. A szérumban bCL ilyen, a csontbontást jellemző paraméter, mely jól jellemzi tehát a csontbontás folyamatát.

A csontreszorbción tükröző marker mellett a követéshez és a kezelés hatékonyságának elbírálásához szükség van a csontépítést megfelelő pontossággal jellemző biokémiai mutatóra is. Az osteoblastok által termelt fontos csontmarker az OC, melynek nagyobb része beépül a csontmátrixba és a beépülő frakcióval arányos mennyiség kimutatható a szérumban is. Az OC valószínűleg a Ca megkötésében játszik szerepet [102], aktivitásához gamma-karboxiláció szükséges (ún. csont-Gla-protein - BGP). Ha a csont remodelling során a csontreszorbción és csontformáción folyamata egymáshoz igazodik – azaz kapcsolt - akkor az OC a csontturnover jelzője [103]. Ha azonban a két folyamat valamely patológiás okból nem kapcsolt, akkor az OC inkább a formációs folyamatról nyújt információt [104].

A rutin laboratóriumi paraméterek és a fent említett két specifikus paraméter vizsgálatával megfelelő képet kaphatunk a csontban végbemenő pillanatnyi anyagcsere-folyamatokról. Ugyanakkor a szabályozás sejt szintű lépéseiről ezek a mutatók sem tájékoztatnak. Ha a szabályozás változásaira vagyunk kíváncsiak, akkor

más paramétereket kell meghatároznunk. Ezek jelentősége a napi klinikai rutinban elenyésző, a primer metabolikus csontbetegségek és az egyéb betegséghez kapcsolódó csontanyagcsere zavarok megértéséhez viszont elengedhetetlenek.

A TNF- α központi szerepet játszik a CD kórtanában. A TNF szuperfamília egyik fontos tagja a RANKL (receptor aktivátor nuklearis faktor kappa B ligand) molekula. A RANKL molekula receptora a RANK, mely az osteoclast precursor sejteken található. A RANK receptor aktiválása működésbe hozza az NF κ B-t, mely különböző gének promoter régióhoz kötve megindítja azok fehérje-termékének átíródását. Az így kialakuló molekulák bírhatnak olyan szabályozó funkcióval, mely elősegíti az osteoclast precursor sejt érett osteoclast sejté történő differenciálódását. A RANKL két formában található a csontszövetben: membránhoz kötött formában az osteoblastok felszínén (mRANKL) és szolubilis formában az extracelluláris térben (sRANKL). Ez utóbbi koncentrációjának változása mérhető a szérumban.

A RANKL-t az érett osteoblastok termelik. A RANKL-n kívül azonban az annak csapdareceptoraként működő OPG-t is az osteoblastok termelik, ez szintén a TNF szuperfamília tagja. A RANKL tud kötődni a RANK és OPG molekulákhoz egyaránt. OPG/RANKL kötődés esetén az osteoclast precursornak kevesebb esélye lesz a differenciálódásra és a túlélésre – így csökken a csontbontó kapacitás. Ily módon az OPG/RANK/RANKL rendszer a csontbontást vezérlő legfontosabb szabályozó molekulák [53] – RANKL+RANK kötés esetén a csontbontás fokozódik, OPG+RANKL kötés esetén pedig gátlódik. A rendszer tagjainak vizsgálatával megfelelő képet kapunk a csontanyagcsere szabályozás aktuális állapotáról.

A human/murine kiméra monoklonális anti-TNF α antitestet, az infliximabot 1997 óta alkalmazzák a világon gyulladással járó bélbetegség kezelésére. Hatékonyan bizonyult konvencionális kezelésre nem reagáló, illetve szteroid-rezisztens vagy szteroid-függő CD-ben és UC-ben, fistulával szövődött CD-ben, IBD gyakori extraintesztinális manifesztációjában [86,105,106]. Az anti-TNF α csontanyagcsereére gyakorolt hatásával kapcsolatosan kevés tapasztalat állt rendelkezésre, hatásait elsősorban reumatológiai betegségeken vizsgálták [107],[108].

Az infliximab hatékonyságát már igazolták gyulladással járó CD-hez társult osteoporosisban [109,110], a hatásmechanizmusról azonban nem voltak adatok. Munkánk során a gyógyszer csontanyagcsereére és csontanyagcsere szabályozására

gyakorolt hatásának vizsgálatával kerestünk újabb bizonyítékokat a CD és a hozzá kötődő osteoporosis közti kórtani összefüggésekre. Ennek érdekében vizsgáltuk a csontanyagcsere változásokat CD és UC betegekben, valamint egészséges kontrollokban. Ezt követően vizsgáltuk az infliximab hatását gyulladáso és fisztulázó CD-ben.

Az első vizsgálatunkban (A vizsgálat) csontresorpciót és csontformációt jellemző laboratóriumi paraméterek szérunkoncentrációját vizsgáltuk gyulladáso bélbetegségben szenvedőkben, illetve egészséges egyénekben [111]. A betegek között az osteoporosis, illetve az osteopenia előfordulási gyakorisága a nemzetközi irodalomban is tapasztalt arányoknak [62] felelt meg. Nagyobb arányban találtunk csökkent csontsűrűséget CD-ben, mint UC-ben.

Dinca és mtsai[50], valamint hazai munkacsoport [91] vizsgálatai is arra utalnak, hogy míg CD-ben a csontdenzitás alacsonyabb a kontrolcsoporténál, de állandó szinten marad – és talán a betegség patogenezisével van összefüggésben – addig a CU betegcsoportban a denzitásérték fordítottan arányos a kezeléskor alkalmazott szteroid összdózissal.

A legtöbb irodalmi adat szerint IBD-s betegekben a combnyakon gyakoribb az alacsony csontdenzitás [47], az általunk vizsgált betegcsoportban mégis a gerincen mért értékek voltak alacsonyabbak. Ez az eltérés valószínűleg abból adódott, hogy a kis betegszám mellett a csoport mintegy felét az UC betegek adták, és esetükben a korábbi szteroid kezeléseket követően kialakult csökkent csontsűrűség elsősorban a gerincet érintette. A főként trabecularis csontállományt tartalmazó csigolyákon, és a döntően corticalis csontból álló combnyakon tapasztalt eltérő denzitásértékek kialakulására jelenleg nincsen kielégítő magyarázat. A postmenopausas és idős kori osteoporosisban szenvedőkben a két mérési pont között jelentős eltérés nincsen. A két csonttípus betegségét számos tényező befolyásolhatja. Ezek közül minden bizonnyal nagy jelentősége van a trabecularis csontok minőségi eltéréseinek. A trabecularis csont mikroarchitektúrájára számos tényező hat [112], ezt főként férfiakban vizsgálták, ahol az osteoporosis gyakrabban másodlagos. Érdekes adat, hogy a trabecularis csontvesztés legfőbb kockázati tényezői kötődnek az alacsony BMI, alkohol fogyasztás, kortikoszteroid kezelés és hypogonadizmus mellett a krónikus betegségeket is felsorolják. Ezzel szemben IBD-ben elsősorban a corticalis csontot

tartalmazó combnyakon mérhetünk alacsonyabb denzitásértékeket. A kérdéskör további vizsgálatához több módszert lehetne igénybe venni a jövőben. A combnyakon végzett mérések során lehetőség van a combnyak középső részének, az ún. Ward-háromszög denzitásértékének külön értékelésére. A szubanalízissel bizonyítani lehetne, hogy az anatómiai helytől és az egyéb tényezőktől (pl. fizikális terhelés) független, valódi különbség van a corticalis és trabecularis csont kórtana között IBD-ben.

Az IBD-s betegek körében a combnyakon és csigolyán mért denzitásértékek eltérésének lehetséges másik magyarázata a csontvelői immunsejtek esetleges helyi, parakrin hatásából adódhat. Elképzelhető, hogy bizonyos, a csontvelőben kiérő vagy oda visszatérő immunsejtek termelnek olyan cytokineket, melyek a trabecularis csontokat valamelyest védik a csontbontás folyamatától, esetleg a beágyazódás előtt álló osteocyta-prekurzor osteoblastokat sejteket kalcifikáló és/vagy kollagén termelő képességét befolyásolják. E teória további vizsgálatához minden bizonnyal csontbiopszia során nyert szövettani minták speciális vizsgálatára lenne szükség, mely vizsgálatok terápiás haszna egyelőre megkérdőjelezhető.

Vizsgálataink adatai alapján azt mondhatjuk, hogy mind a szérumban OC, mind a szérumban bCL jól jellemzi a gyulladásos bélbetegségben szenvedők csontanyagcseréjét. A statisztikai számítások alapján mind a formációs (OC), mind a reszorpciós marker (bCL) szérumban koncentrációja emelkedett. A csont-turnover tehát a nem aktív betegségben szenvedő IBD-s betegcsoportban gyorsult az egészséges populációhoz viszonyítva.

Ugyanakkor megfigyelhető, hogy a két marker emelkedésének mértéke eltérő. A kontrollcsoporthoz képest a formációs markernek tekintett OC koncentrációja az összes IBD-s beteget tekintve 1.2-szeres, a CD betegcsoporté 1.3-szoros, míg a colitis ulcerosa betegekben 1.16-szoros. E mellett a csontreszorpciót jellemző laboratóriumi paraméter, a bCL szérumszintje az egyes csoportokban az előző sorrendnek megfelelően 1.7-szeres, 1.6 illetve 1.6-szoros. A csontbontást jellemző bCL tehát jelentősebb mértékben emelkedik, mint a csontépítést jellemző OC koncentráció. Ez az adat arra utal, hogy a gyorsult csont-turnover mellett az élettani helyzetben biztosított kapcsoltság a nem aktív betegségben szenvedő IBD-s betegcsoportban megszűnik, és a csontbontás gyorsabb a csontépítésnél.

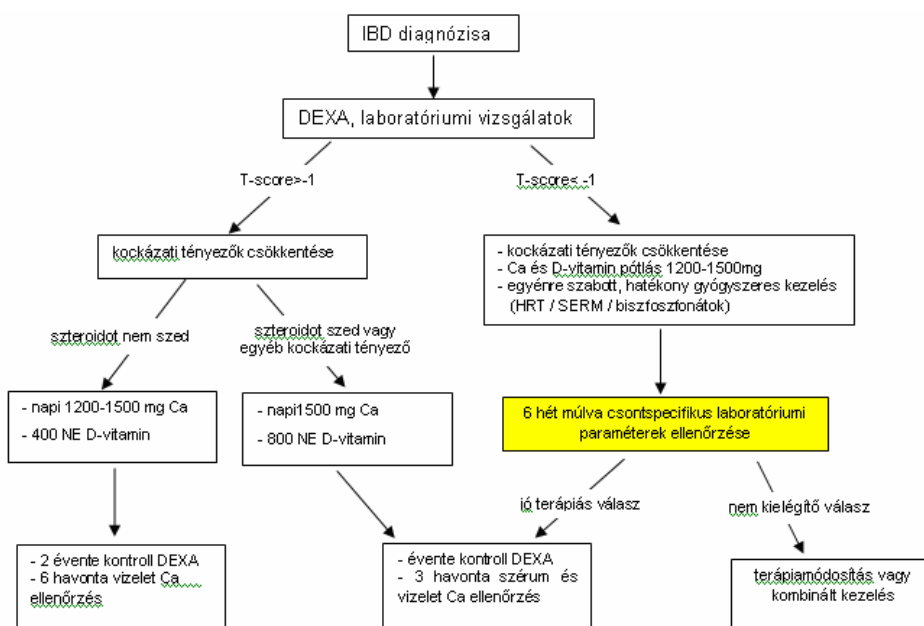
A betegcsoportokon belül a csökkent, illetve a normális csontdenzitású betegek csontmarkereinek összehasonlításakor is azt az eredményt kaptuk, hogy míg a formációs marker nem tér el az egészséges populációban mért koncentrációtól, addig a csontlebontást jellemző paraméter szérumkoncentrációja magasabb.

Az arányszámok arra utalnak, hogy ezekben a betegcsoportokban is a kapcsoltág (coupling) helyett a kapcsoltág elvesztése (ún. uncoupling jelenség) dominál, a csontformáció nem követi megfelelően a felgyorsult csontresorptiót. Más biokémiai paramétereket vizsgálva hasonló eredményre jutottak Schulte és *mtsai*. [113]. Munkájukban csontformációs markerként a csontspecifikus alkalikus foszfatázt, míg reszorpciós markerként az I. típusú kollagén N-terminálisán lévő keresztkötések vizeletkoncentrációját (vizelet-NTX) vizsgálták. Pollak és *mtsai*. tanulmányában [62] a gyulladással járó bélbetegségben szenvedők mindössze 7%-ában mértek alacsonyabb szérum OC koncentrációt, viszont a betegek 25%-ának növekedett volt a vizeletben mért keresztkötés koncentráció. Néhány tanulmányban IBD-s betegekben az OC szintet alacsonyabbnak találták, más vizsgálatokban emelkedett reszorpciós marker-koncentrációról, és változatlan OC koncentrációról számoltak be. Az ismertetett irodalmi adatok alapján nem dönthető el, hogy a csontturnover során a reszorpció erősödik-e, vagy a formáció gyengül IBD-s betegekben. Adataink azt támasztják alá, hogy a gyorsult csont-turnover mellett az ún. uncoupling folyamat jellemzi a gyulladással járó bélbetegségben szenvedők csont ásványi anyag háztartását, mely folyamatban a csontreszorpció gyorsabban fokozódik, mint a csontépítés. A vizsgálatban alkalmazott két, csontanyagcsere jellemző marker jól jellemezte a csontanyagcsere különbözőségeit az egyes beteg- és kontrollcsoportokban. A mérések könnyen elvégezhetőek és reprodukálhatóak, ezért IBD-s beteganyagban is alkalmasak az esetleges kezelés hatékonyságának le mérésére. Ez különösen azért fontos, mert a nem IBD-s betegcsoportban gyakorlattá vált egy vagy két éves DEXA kontroll hosszú ablakperiódusa alatt egy nem kielégítő hatékonyságú kezelés nagyobb csontvesztést eredményezhet IBD-s betegcsoportban, mint postmenopausas vagy idős kori osteoporosis esetében. A közelmúltban megjelenő tanulmány [78] vizsgálta az IBD-hez kapcsolódó osteoporosis diagnosztizálási és kezelési stratégiai meghatározó nemzetközi útmutatások hatékonyságát. Az eredmény szerint a szűrési gyakoriság és a kezelések

indítása megfelelő mértékű volt, de a kezelés hatékonyságáról ez a tanulmány sem szolgáltat adatot.

A csontmarker-vizsgálatokkal szerzett tapasztalataink alapján e markerek vizsgálatát javasoljuk beépíteni az antiporotikus terápia követési protokolljába. Amennyiben a formációs és reszorpciós markerek változása nem következik be 6 héten belül, úgy a kezelés változtatása véleményünk szerint mérlegelendő [114] (4. ábra).

4. Ábra Javaslataink az IBD-hez társult osteoporosis kivizsgálási, kezelési és követési stratégiájához



A felgyorsuló csontanyagcserét és a kapcsoltság megszűnését követően arra törekedtünk, hogy a megváltozott csontanyagcsere háttérben álló sejtszintű szabályozási zavart felderítsük. Az irodalmi adatok ismeretében feltételezhető volt, hogy az IBD-hez társuló osteoporosis háttérben egy, az alapbetegséggel közös kórtani folyamat van.

Vis és mtsai. egy évig tartó, 3mg/ttkg infliximab fenntartó kezelésben részesülő rheumatoid arthritises betegekben a kezelés végén nem szignifikáns BMD-növekedést észleltek [115]. Demis és mtsai. [116] spondylarthropathia miatt 6

hónapig 3mg/ttkg infliximabbal kezelt betegekben mutattak ki statisztikailag is értékelhető BMD növekedést. Ebben a tanulmányban a lumbalis gerincen és a combnyakon mért denzitásértékekben is növekedést észleltek. Bernstein és *mtsai*. [117] IBD-s betegcsoportban is BMD növekedést tudott kimutatni 5mg/ttkg infliximab fenntartó kezelést követően. Számos idült gyulladással járó betegséghez társul csonttriturálás, mely kialakulásának okai minden bizonnyal több tényezőre, és így többféle cytokin hatására vezethető vissza [118]. A korábbi irodalmi adatok és e felmérések alapján feltételezhető volt, hogy ebben az esetben a közös kórtani háttér az emelkedett TNF α koncentráció.

Az IBD-asszociált osteoporosisban fellépő szabályozási zavar és az emelkedett TNF α koncentráció változásának vizsgálatát segítette az, hogy a klinikai gyakorlat számára elérhetővé vált a human-murin kiméra anti-TNF α antitest, az infliximab (Remicade[®]).

Második (B jelű) vizsgálatunkban [119] az infliximab hatására bekövetkező csontanyagcsere változást vizsgáltuk a remodelling markereinek (OC és bCL), valamint a csontanyagcsere szabályozását jellemző OPG/RANK/RANKL markerek mérésével. A vizsgálatba egyéb kezelésre nem reagáló és/vagy fisztulával szövődött CD-ben szenvedő betegeket vontunk be.

Az infliximab kezelést követően a szérumban emelkedett a csontformációt jellemző OC és az osteoclast-működést fokozó RANKL koncentráció. Ezzel párhuzamosan csökkent a csontbontást jellemző bCL és a RANKL csapdareceptoraként működő, így a csontbontást gátló OPG koncentrációja. Bár statisztikailag szignifikáns eltérést csak az OC és OPG koncentrációkban tudtunk kimutatni, a tendencia az összes marker tekintetében egyértelmű volt.

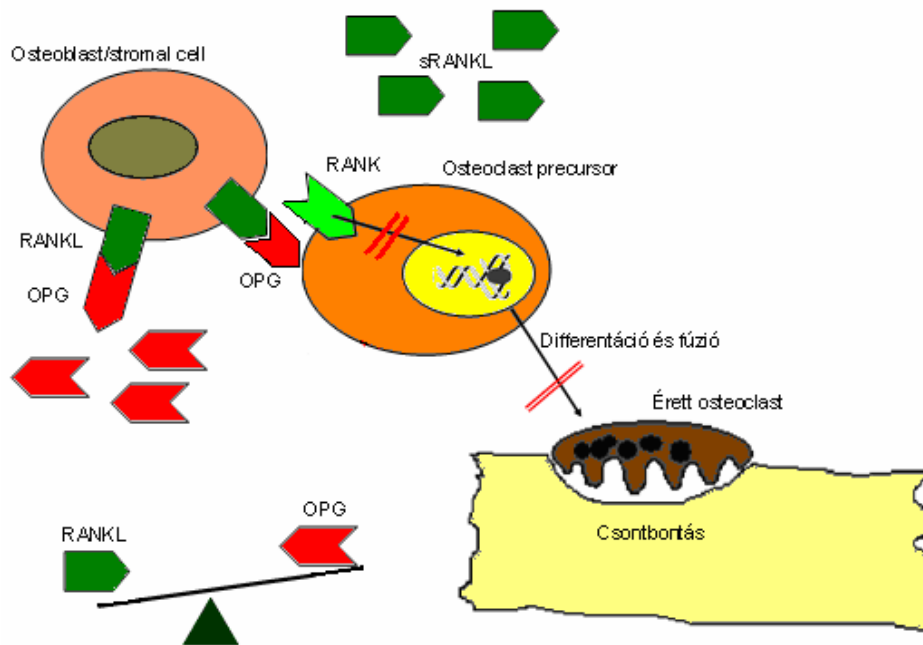
Azt már korábban is kimutatták, hogy CD-ben az OPG koncentráció emelkedett [120]. Vizsgálatunkban emelkedett csontreszorpciós paramétert észleltünk. A legfontosabb osteoclast aktiváló faktor (RANKL) csapdareceptorának (OPG) koncentrációja az anti-TNF α kezelés hatására csökkent. Ezek a változások ráadásul sokkal kifejezettebbek voltak a kezelésre reagáló, mint az alapbetegség tüneteiben változást nem mutató (non-responder) esetekben.

Vizsgálati eredményeink arra utalnak, hogy a CD-ben mérhető emelkedett OPG koncentráció egy másodlagos, a csontbontást fokozó megnövekedett cytokin-

koncentrációt ellensúlyozni kívánó szabályozási lépés jele (5. ábra).

Sylester és *mtsai*. [121] munkájukban azt feltételezték, hogy a bélrendszer gyulladása és a csontanyagcsere-változás között a fokozott T-sejt aktivitásnak köszönhetően megnövekedett IFN γ -koncentráció lehet az összekötő kapocs. Munkacsoportunk eredményei inkább arra engednek következtetni, hogy az anti-TNF α hatású infliximab közvetlenül hat az OPG/RANKL egyensúlyra és befolyásolja kedvezően a csontanyagcserét.

5. Ábra A TNF α családba tartozó OPG és RANKL lokális egyensúlya által szabályozott osteoclast működés.

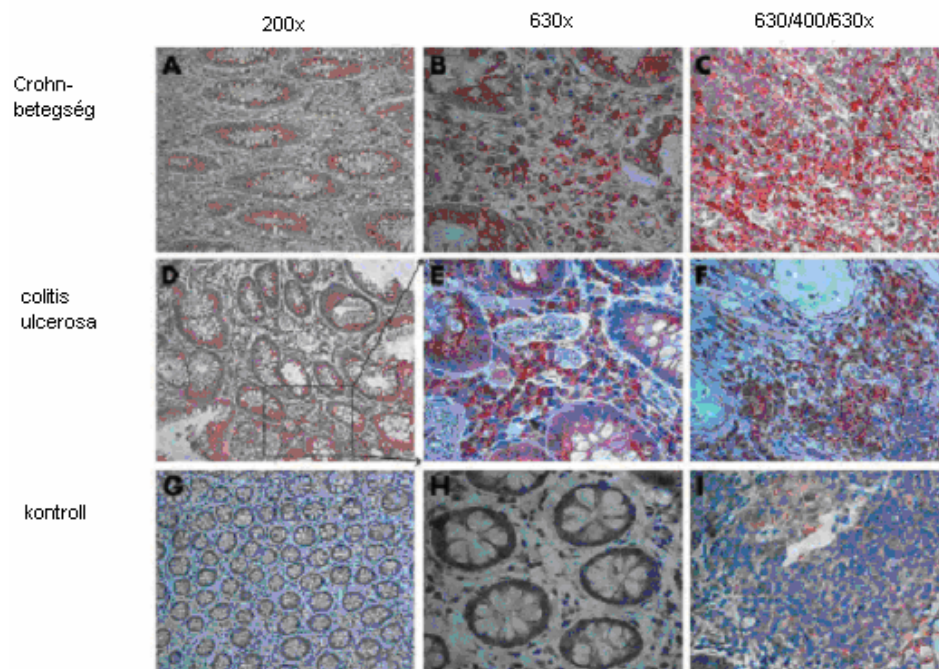


Erre enged következtetni az az adat, hogy a célzott cytokin kezelésre, az anti-TNF α kezelésre klinikailag reagáló betegekben a csontanyagcsere és a szabályozás tényezői egyaránt markánsabban változtak. Ennek igazolására azonban további vizsgálatok szükségesek.

Az emelkedett OPG koncentráció egy más lehetséges magyarázatát adta Mochen és *mtsai* [122] munkája. Colitises egérmodell egyedeinek vastagbélből nyert macrophagokat és dendritikus sejteket tartalmazó sejt kultúrát készítettek. A

vitális festések eredményei alapján ezek a sejtek is termelnek OPG-t (6. ábra). Ez alapján feltételezhető, hogy a bélben zajló gyulladásban lokálisan aktivált macrophagok és dendritikus sejtek által termelt mediátorok szisztémás hatásának következménye a csontanyagcsere változás.

6. Ábra Colitises egérmodellekből és kontroll állatokból nyert vastagbél-biopsziátum vitális festése OPG-re. Kék szín: sejtmagvak, piros szín: OPG. (a szerzők engedélyével - Mochen és mtsai. Gut 2005; 54:479-487)[122].



Gyulladásos típusú CD-ben a társuló osteoporosis kórtanát ez a feltételezés magyarázná, de a priméren fisztulázó vagy szűkülettel szövődött formákban tapasztalható denzitáscsökkenésre nem ad magyarázatot. Vizsgálatunkban azonban nem tudtunk lényeges különbséget kimutatni a csontremodellinget és a csontanyagcsere szabályozást jellemző paraméterek változásában a gyulladásos típusú és a fisztulázó betegek között, egyedül az OC változása különbözött. Ezekből a mérésekből arra következtettünk, hogy a $TNF\alpha$ hatékony gátlása javítja a csontanyagcserét gyulladásos és fisztulázó típusú CD-ben egyaránt.

Eredményeink alapján feltételeztük, hogy a betegekben tapasztalt

csontanyagcsere változások nem csak a bélben lévő immunsejtek által elválasztott cytokinek szisztémás hatásától függenek, hiszen a fisztulázó betegek csontanyagcsereje is javult. Tekintettel arra, hogy az e (B jelű) vizsgálatban résztvevő betegek átlagos CDAI értéke emelkedett volt – ami azt tükrözi, hogy a fisztulázó betegeknél is voltak gyulladásos komponensek – egy következő vizsgálatot terveztünk a tisztán fisztulázó betegek csontanyagcserejének vizsgálatára.

A vizsgálati eredmények megerősítik, hogy a TNF α -nak döntő szerepe van az IBD-hez társuló csökkent csontdenzitás kialakulásában. Mivel a betegség fennállásának időtartama és a denzitás-értékek között nem találtunk összefüggést, ezért feltételezzük, hogy sem a gyulladásos cytokin-terhelés szummációs hatásának, sem a betegség-lefolyás időtartama alatt kapott kezeléseknek nincsen elsőrendű szerepük a csökkent denzitás kialakításában.

Ahogy az korábban ismertettük, a legtöbb, CD-s betegek körében végzett denzitometriai tanulmány eredményei megegyeznek abban, hogy a CD-hez társuló osteoporosis elsősorban a combnyakon regisztrálható [123-125]. Gyulladásos bélbetegségben szenvedők körében a csigolyákon mérhető denzitás-csökkenés és a csonttörési kockázat közti összefüggés megkérdőjelezhető [126]. E vizsgálat beteganyagában mi is alacsony BMD-t mértünk combnyakon. Számításaink alapján erősebb az összefüggés a csontbontás (bCL) és az osteoclast aktivitás (RANKL), valamint a combnyakon mért denzitásértékek, mint a csigolyákon regisztrált csontsűrűség között. Ezek alapján úgy gondoljuk, hogy a korábban felvetődött kérdésre, miszerint a gyulladásos cytokinek eltérően befolyásolják-e a corticalis és trabecularis csontállomány anyagcserejét – legalábbis részben – választ találtunk. Igazoltnak látjuk ugyanis, hogy a gyulladásos cytokinek emelkedett szintje eltérően hat a corticalis és a trabecularis csontállomány anyagcserejére.

A „B” jelű vizsgálat alapján összességében azt állapíthatjuk meg, hogy a TNF α minden bizonnyal az egyik, ha nem a legfontosabb közös kórtani kapocs a CD és a hozzá társuló osteoporosis kialakulása között. Egyéb, TNF α csökkenést okozó CD-specifikus kezeléssel kapcsolatban még nem írtak le hasonló, gyors csont anyagcsere vagy csont anyagcsere-változást. Az anti-TNF α hatású infliximab jótékonyan befolyásolta a csontanyagcserét és a CD tüneteit, független a betegség fisztulázó vagy gyulladásos típusától. A bélnyálkahártya sejtjeinek cytokin-termelése

minden bizonnyal igen fontos tényező a szisztémás hatások, így az osteoporosis kialakulásában is, de valószínűleg nem az egyetlen.

Ez utóbbi feltételezés vizsgálata céljából terveztük meg munkánk harmadik részét [127]. Ebbe a vizsgálatba tisztán fisztulázó, gyulladáshoz vezető komponensre nem utaló klinikai (CDAI pontszám) és laboratóriumi (CRP) paraméterekkel rendelkező betegeket válogattunk. A vizsgálat célja az volt, hogy megvizsgáljuk, hogy a szisztémás infliximab lokális hatását, vagyis a fisztulák gyógyulását kíséri-e szisztémás, a csontrendszerre gyakorolt hatás. Kíváncsiak voltunk továbbá arra is, hogy a kezelésre reagáló és nem reagáló betegek között lesz-e eltérés a csontanyagcsere, és annak szabályozásában tapasztalható eltérésben? Kontrollcsoportként remisszióban lévő, nem fisztulázó típusú beteg adatait használtuk.

A különböző viselkedésű (gyulladáshoz vezető, fisztulázó, szűkülettel járó) CD típusok esetlegesen eltérő citokin-profiljáról alig van adat az irodalomban. Bizonyos különbségek tudhatók a genetikai hajlamosító mutációk eltérő előfordulási gyakoriságáról. Így például magyar betegeken is leírt eltérés a NOD2/CRAD15 bizonyos alléljeinek gyakoribb előfordulása ileum-érintettség és szűkületes típusú CD esetében [128,129]. Ezért is tartottuk érdekesnek megvizsgálni, hogy az anti-TNF α kezelés hogyan befolyásolja a tisztán fisztulázó CD-ben bekövetkező csontanyagcsere változásokat. Szűkülettel járó CD-ben szenvedő betegcsoportban hasonló vizsgálatot nem tervezhettünk, mert az infliximab a fibrózis fokozásával a már meglévő szűkületeket fokozhatja, így ilyen betegekben alkalmazása kontraindikált.

A vizsgálatban az infliximabmal kezelt betegcsoportban a csontbontást jellemző paraméterek szérumkoncentrációja csökkent, míg a csontépítést jellemző mutatók növekedtek.

Ezek szerint az infliximab fisztulázó CD betegekben is gyorsan változtatja a csontanyagcserét: a csontépítést fokozza, a csontbontást lassítja. A kezelés előtt felgyorsult csontturnovert jellemző bCL és OC koncentrációk a kezelés végére az inaktív betegekben mérhető remodelling-marker koncentrációkhoz váltak hasonlatossá, vagyis az anti-TNF α kezelés a csontturnovert az élettani mérték felé lassította. A gyorsan kialakuló hatást főként azokban a betegekben figyelhetjük meg,

akiknél az infliximab kezelés hatékonyan zárta a fisztulákat is.

Ezek alapján állíthatjuk, hogy a TNF α fontos szerepet játszik a tisztán fisztulázó, gyulladásos komponenssel nem kísért betegségben szenvedő CD betegekben a fisztula kialakulásában és a csontanyagcsere romlásában egyaránt.

Az infliximab csontanyagcserére gyakorolt hatása a vizsgálat eredményei alapján minden bizonnyal függetlenek a gyulladt bélben lévő aktivált dendritikus, macrophag vagy egyéb immunsejtek által elválasztott cytokinek hatásától, hiszen ebben a betegcsoportban gyulladásos klinikai vagy laboratóriumi paraméterekkel rendelkező beteg nem volt.

Felmerülhet a kérdés, miszerint az OPG és RANKL, valamint az OC és bCL koncentrációk változása mennyire közvetlen következményei az anti-TNF α kezelésnek. Logikus elképzelés lehet ugyanis, hogy bármely, a gyulladást - és ezzel a TNF α koncentrációt – csökkentő kezelésnek hasonló hatása lehet a csontanyagcsere szabályozására. A szabályozási mechanizmust, tehát az OPG és sRANKL koncentrációkat tekintve ez ellen szól, hogy a reagáló betegek esetében mind a gyulladásos, mind a tisztán fisztulázó betegcsoportban markánsabb változást tudunk igazolni. Egyéb gyulladásgátló (pl. kortikoszteroid), vagy az IBD kezelésében más alkalmazott, más támadáspontú (pl. immunszuppresszorok) gyógyszerrel ilyen eredmények egyelőre nem ismertek.

VI. KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálataink alapján tehát a következő megállapításokat tehetjük:

1. Az IBD-t, és főleg a CD-t kísérő osteopenia és osteoporosis kialakulásában számos egyéb kóroki tényező mellett jelentős szerepet játszanak az alapbetegséggel közös kóroki folyamatok. Ennek minden bizonnyal nem kizárólagos, de igen lényeges eleme az emelkedett TNF α koncentráció.

2. IBD-ben a csontok remodellingjét az élettani körülmények között tapasztalható kapcsolttság helyett a csontbontó és csontépítő folyamat párhuzamosságának megszűnése, a szétkapcsolttság jellemzi. A szétkapcsolttság mindkét IBD-s betegcsoportban, azaz CD-ben és UC-ben is igazolható, előbbiben jelentősebb.

3. A csontbontást és csontépítést jellemző szérumszintű paraméterek jól alkalmazhatóak a csontanyagcsere jellemzésére. Mérésük egyszerűen kivitelezhető, a vizeletből mérhető paraméterekkel ellentétben technikai és módszertani nehézségek alig akadnak. A mérési eredmények könnyen reprodukálhatóak, érzékenyek, gyorsan követik a csontanyagcsere-változásokat. Ezek a tulajdonságaik alkalmassá teszik e paramétereket az antiporotikus kezelés hatásfokának rövid időn belüli jellemzésére. Javasoljuk, hogy az IBD-s (esetleg gyors csontvesztésre hajlamos más betegcsoport) antiporotikus kezelésének hatékonyságának felmérésére a napi klinikai rutinba is kerüljenek be ezek a laboratóriumi módszerek.

4. Gyulladásos bélbetegségben a csontanyagcsere megváltozásáért sejtszintű szabályozási eltérés is felelős. Ezt igazolja, hogy anti-TNF α kezelést követően a bCL és OC, valamint a sRANKL és OPG koncentráció megváltozik. A csontbontás fokozódásának oka a mérések alapján az osteoclast aktivitás fokozódása.

5. Vizsgálati eredményeink alapján állíthatjuk, hogy a CD-ben leírt emelkedett OPG koncentráció oka nem fokozott csontképzés, hanem egy olyan szabályozási ellenlépés, mely a felgyorsult csontbontást kívánja ellensúlyozni.

6. A gyulladásos bélbetegségben alkalmazott gyógyszerek közül csontvédő hatással rendelkezőt még nem azonosítottak. Az irodalmi adatokkal összhangban vizsgálati eredményeink alátámasztják, hogy az anti-TNF α monoklonális antitest, az infliximab az alapbetegség gyógyításán kívül a csontrendszerre is jótékony hatású. A

kedvező hatást az OPG/RANK/RANKL rendszer közvetlen vagy közvetett befolyásolásával éri el.

7. Az infliximab gyulladássos és fistulázó típusú CD-ben egyaránt kedvezően hat a csontanyagcserére. Gyulladássos típusú betegség esetén minden bizonnyal a bélben elhelyezkedő, aktív fehérvérsejtek által termelt citokinek csontresorptiót fokozó hatását is ellensúlyozza azzal, hogy a sejteket fokozott OPG elválasztásra serkenti. A tisztán fistulázó típusú betegekben mért eredmények alapján azonban más, szisztémás hatást is feltételezünk.

8. Az anti-TNF kezelés és az OPG/RANK/RANKL rendszer direkt kapcsolatára utal, hogy a célzott citokin terápiára, vagyis az anti-TNF α kezelésre elsősorban a CD alaptüneteiben is reagálást mutató betegek esetében tudunk csontanyagcsere-szabályozási változást kimutatni. Ez az állítás igaz a gyulladássos és a fistulázó típusú betegségben szenvedőkre egyaránt.

VII. ÖSSZEFOGLALÁS

A gyulladássos bélbetegségséget (IBD), és főleg a Crohn-betegséget (CD) kísérő osteoporosis kialakulásában egyéb kóroki tényező mellett jelentős szerepet játszik az alapbetegséggel közös kórtani ok, az emelkedett tumor necrosis factor alpha (TNF α) koncentráció. IBD-ben a csontok remodellingjét a kapcsoltság helyett a szétkapcsoltság jellemzi. A szétkapcsoltság mindkét IBD-s betegcsoportban, azaz CD-ben és colitis ulcerosaban is igazolható, előbbiben jelentősebb.

IBD-ben a csontanyagcsere megváltozásáért sejtszintű szabályozási eltérés is felelős. Ezt igazolja, hogy anti-TNF α kezelést követően a beta-crosslaps (bCL) és osteocalcin (OC), valamint a szérum receptor aktivátor nuklearis faktor kappa B ligand (sRANKL) és osteoprotegerin (OPG) koncentráció megváltozik. A CD-ben leírt emelkedett OPG koncentráció oka nem a fokozott csontképzés, hanem az aktív cytokinek és T-sejtek működését ellensúlyozni kívánó szabályozási lépés.

Az infliximab gyulladássos és fisztulázó típusú CD-ben egyaránt kedvezően hat a csontanyagcsereére. A kedvező hatást az OPG/RANK/RANKL rendszer közvetlen vagy közvetett befolyásolásával éri el. Gyulladássos típusú betegség esetén minden bizonnyal a bélben elhelyezkedő, aktív fehérvérsejtek által termelt cytokinek csontresorptiót fokozó hatását is ellensúlyozza, de a tisztán fisztulázó típusú betegekben mért eredmények alapján más, szisztémás hatást is feltételezünk.

Az anti-TNF kezelés és az OPG/RANK/RANKL rendszer direkt kapcsolatára utal, hogy az anti-TNF α kezelésre elsősorban a CD alaptüneteiben is reagálást mutató betegek esetében tudunk csontanyagcsere-szabályozási változást kimutatni.

Irodalom

1. Danese S, Sans M, Fiocchi C: Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004;3:394-400.
2. Loftus EV, Jr.: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517.
3. Lakatos L, Lakatos PL: Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 2006;82:332-337.
4. Thomas GA, Rhodes J, Green JT, Richardson C: Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Postgrad Med J* 2000;76:273-279.
5. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A: Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-814.
6. Rhodes JM, Cockel R, Allan RN, Hawker PC, Dawson J, Elias E: Colonic Crohn's disease and use of oral contraception. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:595-596.
7. Wurzelmann JI, Lyles CM, Sandler RS: Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:555-560.
8. Cashman KD, Shanahan F: Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:607-613.
9. Davies NM: Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:303-320.
10. Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cezard JP: Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003;362:2012-2015.
11. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrugger RW: Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:243-249.
12. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR: Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004;53:1479-1484.

13. Kirsner JB, Sartor RB, Sandborn WJ: Kirsner's inflammatory bowel diseases. ed 6th, Edinburgh ; New York, Saunders, 2004.
14. 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: Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
15. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP: The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:854-866.
16. Kojima K, Musch MW, Ropeleski MJ, Boone DL, Ma A, Chang EB: Escherichia coli LPS induces heat shock protein 25 in intestinal epithelial cells through MAP kinase activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G645-652.
17. Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C, Doyle J, Jewell L, De Simone C: Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001;121:580-591.
18. Fries W, Renda MC, Lo Presti MA, Raso A, Orlando A, Oliva L, Giofre MR, Maggio A, Mattaliano A, Macaluso A, Cottone M: Intestinal permeability and genetic determinants in patients, first-degree relatives, and controls in a high-incidence area of Crohn's disease in Southern Italy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2730-2736.
19. MacDermott RP: Alterations of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 1996;31:907-916.
20. Leslie KA, Behme R, Clift A, Martin S, Grant D, Duff JH: Synergistic effects of tumour necrosis factor and morphine on gut barrier function. *Can J Surg* 1994;37:143-147.
21. Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, Pesce G, Canonica GW, Bagnasco M: Intercellular adhesion molecule-1 on cultured human epithelial cell lines: influence of proinflammatory cytokines. *Allergy* 1997;52:521-531.
22. Carvalho AT, Elia CC, de Souza HS, Elias PR, Pontes EL, Lukashok HP, de

- Freitas FC, Lapa e Silva JR: Immunohistochemical study of intestinal eosinophils in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:120-125.
23. van Deventer SJ: Transmembrane TNF-alpha, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;121:1242-1246.
 24. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR: A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15.
 25. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Pena AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF: Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 Suppl A:5-36.
 26. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y: Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsies from pediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol* 2007.
 27. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL: [Extra-intestinal manifestation of IBD in Veszprem county (of Hungary): results of a 25-years follow-up study]. *Orv Hetil* 2003;144:1965-1975.
 28. Bernstein CN: Osteoporosis and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002;18:428-434.
 29. O'Sullivan M, O'Morain C: Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:561-573.
 30. Cabre E, Gassull MA: Nutritional and metabolic issues in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:569-576.
 31. Haderslev KV, Jeppesen PB, Sorensen HA, Mortensen PB, Staun M: Vitamin D status and measurements of markers of bone metabolism in patients with

- small intestinal resection. *Gut* 2003;52:653-658.
32. Abreu MT, Kantorovich V, Vasiliauskas EA, Gruntmanis U, Matuk R, Daigle K, Chen S, Zehnder D, Lin YC, Yang H, Hewison M, Adams JS: Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut* 2004;53:1129-1136.
 33. Tuohy KA, Steinman TI: Hypercalcemia due to excess 1,25-dihydroxyvitamin D in Crohn's disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:e3-6.
 34. Jimi E, Nakamura I, Amano H, Taguchi Y, Tsurukai T, Tamura M, Takahashi N, Suda T: Osteoclast function is activated by osteoblastic cells through a mechanism involving cell-to-cell contact. *Endocrinology* 1996;137:2187-2190.
 35. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-319.
 36. Lum L, Wong BR, Josien R, Becherer JD, Erdjument-Bromage H, Schlondorff J, Tempst P, Choi Y, Blobel CP: Evidence for a role of a tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem* 1999;274:13613-13618.
 37. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L: A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175-179.
 38. Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS: Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling

- osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000;192:463-474.
39. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, Fish E, Boyle WJ, Penninger JM: Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999;402:304-309.
 40. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ: Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3540-3545.
 41. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL: Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999;140:4367-4370.
 42. Ueland T, Odgren PR, Yndestad A, Godang K, Schreiner T, Marks SC, Bollerslev J: Growth hormone substitution increases gene expression of members of the IGF family in cortical bone from women with adult onset growth hormone deficiency--relationship with bone turn-over. *Bone* 2003;33:638-645.
 43. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S: Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone* 1999;25:255-259.
 44. Lee SK, Lorenzo JA: Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999;140:3552-3561.
 45. Gao YH, Shinki T, Yuasa T, Kataoka-Enomoto H, Komori T, Suda T, Yamaguchi A: Potential role of cbfa1, an essential transcriptional factor for osteoblast differentiation, in osteoclastogenesis: regulation of mRNA

- expression of osteoclast differentiation factor (ODF). *Biochem Biophys Res Commun* 1998;252:697-702.
46. Szathmári M; Zágoni T NA, Köpe A, Tulassay Zs.: Osteopenia gyulladásoos bélbetegségekben: szteroid mellékhatás vagy betegségtünet? . *Magy Belorv Arch* 1997; 50:176-181.
 47. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C: Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:228-233.
 48. Sakellariou GT, Moschos J, Berberidis C, Mpoumponaris A, Kadis S, Molyvas E, Kouklakis G: Bone density in young males with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Joint Bone Spine* 2006;73:725-728.
 49. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:42-51.
 50. Dinca M, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L, Naccarato R, Martin A: Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1292-1297.
 51. Silverberg MS MS, Steinhart AH: Low bone mineral density (BMD) in Crohn's disease (CD) occurs independent of corticosteroid use. . *Gastroenterol* 1998, 114:A1086. 1998.
 52. Tóth M TZ: Glükokortikoid indukálta osteoporosis. *Orv. Hetil.* : 219-223. 2000.
 53. Scott EM, Scott BB: A strategy for osteoporosis in gastroenterology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:689-696; discussion 696-688.
 54. Ruegsegger P, Medici TC, Anliker M: Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:615-620.
 55. Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn B: Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum* 1981;24:892-898.

56. 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. *Ann Intern Med* 2000;133:795-799.
57. Cino M, Greenberg GR: Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:915-921.
58. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Dore C, Regan L: Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod* 1999;14:2876-2880.
59. Valentine JF, Sninsky CA: Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:878-883.
60. Herzog D, Bishop N, Glorieux F, Seidman EG: Interpretation of bone mineral density values in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:261-267.
61. Andreassen H, Hylander E, Rix M: Gender, age, and body weight are the major predictive factors for bone mineral density in Crohn's disease: a case-control cross-sectional study of 113 patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:824-828.
62. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D: Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1483-1490.
63. Canalis E, McCarthy T, Centrella M: Growth factors and the regulation of bone remodeling. *J Clin Invest* 1988;81:277-281.
64. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P: Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997;40:313-319.
65. Ikeuchi H, Hori K, Nishigami T, Nakano H, Uchino M, Nakamura M, Kaibe N, Noda M, Yanagi H, Yamamura T: Diffuse gastroduodenitis and pouchitis associated with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:5913-5915.
66. Valdez R, Appelman HD, Bronner MP, Greenson JK: Diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1407-1413.

67. Loftus EV, Jr., Achenbach SJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Oberg AL, Melton LJ, 3rd: Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:465-473.
68. Nemetz A, Toth M, Garcia-Gonzalez MA, Zagoni T, Feher J, Pena AS, Tulassay Z: Allelic variation at the interleukin 1beta gene is associated with decreased bone mass in patients with inflammatory bowel diseases. *Gut* 2001;49:644-649.
69. Schulte CM, Dignass AU, Goebell H, Roher HD, Schulte KM: Genetic factors determine extent of bone loss in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:909-920.
70. Todhunter CE, Sutherland-Craggs A, Bartram SA, Donaldson PT, Daly AK, Francis RM, Mansfield JC, Thompson NP: Influence of IL-6, COL1A1, and VDR gene polymorphisms on bone mineral density in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:1579-1584.
71. Schulte C, Goebell H, Roher HD, Schulte KM: Genetic determinants of IL-6 expression levels do not influence bone loss in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2521-2528.
72. Loftus EV, Jr., Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd: Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;123:468-475.
73. Scott EM, Gaywood I, Scott BB: Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000;46 Suppl 1:i1-8.
74. Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, Nanes MS: Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology* 2000;141:3956-3964.
75. Kaji K, Katogi R, Azuma Y, Naito A, Inoue JI, Kudo A: Tumor necrosis factor alpha-induced osteoclastogenesis requires tumor necrosis factor receptor-associated factor 6. *J Bone Miner Res* 2001;16:1593-1599.
76. Stio M, Martinesi M, Bruni S, Treves C, d'Albasio G, Bagnoli S, Bonanomi

- AG: Interaction among vitamin D(3) analogue KH 1060, TNF-alpha, and vitamin D receptor protein in peripheral blood mononuclear cells of inflammatory bowel disease patients. *Int Immunopharmacol* 2006;6:1083-1092.
77. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S: Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140:4382-4389.
78. Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried-Boxt E, Lichtiger S, Legnani P, George J, Young J: Do guidelines matter? Implementation of the ACG and AGA osteoporosis screening guidelines in inflammatory bowel disease (IBD) patients who meet the guidelines' criteria. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1546-1550.
79. Bregenzer N, Erban P, Albrich H, Schmitz G, Feuerbach S, Scholmerich J, Andus T: Screening for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease by using urinary N-telopeptides. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:599-605.
80. Compston JE: Can biochemical markers be used to screen patients with inflammatory bowel disease for osteoporosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:587-589.
81. Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, Johnston CC: Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3011-3019.
82. Clements D, Compston JE, Evans WD, Rhodes J: Hormone replacement therapy prevents bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1993;34:1543-1546.
83. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR: Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-4124.

84. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M: Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:639-646.
85. Hanauer SB, Sandborn W: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96:635-643.
86. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
87. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr.: Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.
88. Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-1048.
89. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK: Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003;125:1591-1597.
90. McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DA: Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut* 1995;36:710-714.
91. Szathmari M, Tulassay T, Arato A, Bodanszky H, Szabo A, Tulassay Z: Bone mineral content and density in asymptomatic children with coeliac disease on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:419-424.
92. Bernstein CN, Leslie WD: The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:857-864.
93. Issenman RM: Bone mineral metabolism in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:192-199.
94. Semeao EJ, Jawad AF, Zemel BS, Neiswender KM, Piccoli DA, Stallings VA: Bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:161-166.
95. Nanes MS: Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene* 2003;321:1-15.
96. Azuma Y, Kaji K, Katogi R, Takeshita S, Kudo A: Tumor necrosis factor-

- alpha induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *J Biol Chem* 2000;275:4858-4864.
97. Tsuboi M, Kawakami A, Nakashima T, Matsuoka N, Urayama S, Kawabe Y, Fujiyama K, Kiriya T, Aoyagi T, Maeda K, Eguchi K: Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts. *J Lab Clin Med* 1999;134:222-231.
 98. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ: Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J Immunol* 1987;138:775-779.
 99. Fernandez-Martin JL, Kurian S, Farmer P, Nanes MS: Tumor necrosis factor activates a nuclear inhibitor of vitamin D and retinoid-X receptors. *Mol Cell Endocrinol* 1998;141:65-72.
 100. Damilakis J, Maris TG, Karantanas AH: An update on the assessment of osteoporosis using radiologic techniques. *Eur Radiol* 2007;17:1591-1602.
 101. Schmidt-Gayk H, Roth HJ, Becker S, Reichel H, Boneth HG, Knuth UA: Noninvasive parameters of bone metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4:334-338.
 102. Lian JB, Gundberg CM: Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications. *Clin Orthop Relat Res* 1988:267-291.
 103. Withold W: Monitoring of bone turnover biological, preanalytical and technical criteria in the assessment of biochemical markers. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:785-799.
 104. Lofman O, Magnusson P, Toss G, Larsson L: Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study. *Clin Chim Acta* 2005;356:67-75.
 105. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE: Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:862-869.
 106. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.

107. Korczowska I, Hrycaj P, Lacki JK: Does infliximab decrease bone turnover in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine* 2003;70:398-400.
108. Korczowska I, Hrycaj P, Lacki JK: [Change in biomarkers of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab]. *Pol Arch Med Wewn* 2004;111:673-678.
109. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Franchimont D, Fiasse R, Pelckmans P, Malaise M, Belaiche J, Louis E: Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:607-614.
110. Ryan BM, Russel MG, Schurgers L, Wichers M, Sijbrandij J, Stockbrugger RW, Schoon E: Effect of antitumour necrosis factor-alpha therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:851-857.
111. Miheller P, Toth M, Molnar E, Zagoni T, Racz K, Tulassay Z: [Serum bone marker measurements in bone metabolism disorders associated with inflammatory bowel diseases]. *Orv Hetil* 2001;142:1557-1560.
112. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Krebs S, Rohmer V, Basle MF, Audran M: Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:13-19.
113. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H: Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:268-275.
114. Miheller P, Toth M, Pregon I, Tulassay Z: [Osteoporosis associated with inflammatory bowel diseases]. *Orv Hetil* 2004;145:1045-1051.
115. Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Dijkmans BA, Lems WF: Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005;64:336-337.
116. Demis E, Roux C, Breban M, Dougados M: Infliximab in spondylarthropathy--influence on bone density. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:S185-186.
117. Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR: Maintenance infliximab treatment is

- associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2031-2035.
118. Haynes DR: Emerging and future therapies for the treatment of bone loss associated with chronic inflammation. *Inflammopharmacology* 2006;14:193-197.
 119. Miheller P, Muzes G, Racz K, Blazovits A, Lakatos P, Herszenyi L, Tulassay Z: Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007.
 120. Bernstein CN, Sargent M, Leslie WD: Serum osteoprotegerin is increased in Crohn's disease: a population-based case control study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:325-330.
 121. Sylvester FA, Davis PM, Wyzga N, Hyams JS, Lerer T: Are activated T cells regulators of bone metabolism in children with Crohn disease? *J Pediatr* 2006;148:461-466.
 122. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P, Wolf AM, Tilg H: The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut* 2005;54:479-487.
 123. Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrugger RW, Russel MG: Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000:43-47.
 124. Lamb EJ, Wong T, Smith DJ, Simpson DE, Coakley AJ, Moniz C, Muller AF: Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1895-1902.
 125. Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, Jen H, Vaudan E, Abraham N, Seinhart H, Greenberg G: Bones and Crohn's: risk factors associated with low bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:220-228.
 126. 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: Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1519-1527.

127. Miheller P, Muzes G, Zagoni T, Toth M, Racz K, Tulassay Z: Infliximab therapy improves the bone metabolism in fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis* 2006;24:201-206.
128. Lakatos PL, Lakatos L, Szalay F, Willheim-Polli C, Osterreicher C, Tulassay Z, Molnar T, Reinisch W, Papp J, Mozsik G, Ferenci P: Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn's disease: phenotype-genotype correlations. *World J Gastroenterol* 2005;11:1489-1495.
129. Papp M, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Palatka K, Vitalis Z, Foldi I, Lakos G, Tumpek J, Udvardy ML, Harsfalvi J, Fischer S, Lakatos L, Kovacs A, Bene L, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Veres G, Papp J, Lakatos PL: Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, noninflammatory disease behavior and NOD2/CARD15 genotype, but not with risk for surgery in a Hungarian cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:984-992.

Saját publikációk jegyzéke

Dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

1. **Miheller P**, Múzes Gy, Rác K, Blázovits A, Lakatos P, Herszényi L, Tulassay Z. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1379-84.
2. **Miheller P**, Muzes G, Zagoni T, Toth M, Racz K, Tulassay Z. Infliximab therapy improves the bone metabolism in fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis* 2006; 24:201-6.
3. **Miheller P**, Muzes G, Lakatos G, Mihaly E, Tulassay Z. Repeated infliximab therapy after serum sickness-like reaction in Crohn's disease. *J Emerg Med* 2007; 32: 209-10.
4. **Miheller P**, Toth M, Pregun I, Tulassay Z. Gyulladásos bélbetegségeket kísérő osteoporosis [Osteoporosis associated with inflammatory bowel diseases]. *Orv Hetil* 2004;145:1045-51. Review.
5. **Miheller P**, Muzes G, Zagoni T, Toth M, Racz K, Tulassay Z. Infliximabkezelés hatása a csontanyagcserére Crohn-betegségben [Improvement of bone metabolism after infliximab therapy in Crohn's disease] *Orv Hetil* 2005;146:1477-80.
6. **Miheller P**, Muzes G, Galamb O, Molar B, Tulassay Z. Gyulladásos bélbetegségek molekuláris biológiai háttere [Molecular biology background of inflammatory bowel disease] *Orv Hetil* 2006; 147:1395-403. Review.
7. **Miheller P**, Toth M, Molnar E, Zagoni T, Racz K, Tulassay Z. Szérum csontmarkerek a gyulladásos bélbetegségekhez társuló csontanyagcsere-eltérésekben [Serum bone marker measurements in bone metabolism disorders associated with inflammatory bowel diseases]. *Orv Hetil* 2001;142:1557-60.
8. **Miheller P**. A gyulladásos bélbetegségeket kísérő osteoporosis. *Magyar Belorvosi Archivum* 2007; 3:258-61.

Törölt: ¶

A dolgozat témájától független közlemények:

1. Herszenyi L, **Miheller P**, Tulassay Z. Carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2007; 25:267-9.
2. Herszenyi L, Farinati F, **Miheller P**, Tulassay Zs. Chemoprevention of colorectal cancer: feasibility in the every day practice? *Eur J Cancer Prev* Közlésre elfogadva 2007. július 4-én.
3. Papp M, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Palatka K, Vitalis Z, Foldi I, Lakos G, Tumpek J, Udvardy ML, Harsfalvi J, Fischer S, Lakatos L, Kovacs A, Bene L, Molnar T, Tulassay Z, **Miheller P**, Veres G, Papp J, Lakatos PL. Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, noninflammatory disease behavior and NOD2/CARD15 genotype, but not with risk for surgery in a Hungarian cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:984-92.
4. Bene J, Komlosi K, Magyari L, Talian G, Horvath K, Gasztonyi B, **Miheller P**, Figler M, Mozsik G, Tulassay Z, Melegh B. Plasma carnitine ester profiles in Crohn's disease patients characterized for SLC22A4 C1672T and SLC22A5 G-207C genotypes. *Br J Nutr* 2007; 98:345-50.
5. Ficsor L, Varga V, Berczi L, **Miheller P**, Tagscherer A, Wu ML, Tulassay Z, Molnar B. Automated virtual microscopy of gastric biopsies. *Cytometry B Clin Cytom* 2006; 70:423-31.
6. Speer G, Toth M, Niller HH, Salamon D, Takacs I, **Miheller P**, Patocs A, Nagy Z, Bajnok E, Nyiri P, Lakatos P. Calcium metabolism and endocrine functions. in a family with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:486-90.
7. **Miheller P**, Sréter L, Tulassay Z. Elsődleges emésztőrendszeri lymphoma: irodalmi áttekintés *Magyar Belorvosi Archivum* 2000; 53: 257-64.**Miheller P**. Mesalazin alkalmazása gyulladós bélbetegségben. *Lege Artis Medicine* 2007; 17: 309-310.
9. **Miheller P**. Hasmenés. Betegség vagy állapot? A helyes kezelés és az életminőség. *Praxis* 2006; 15:57-61.
10. **Miheller P**. A gyulladós bélbetegségek diagnosztikája és kezelése. *Magyar Belorvosi Archivum* 2006; 3:8-11.

11. Székely H, **Miheller P**, Múzes Gy, Tulassay Zs. Kortikoszteroidok alkalmazásának újabb szempontjai gyulladásoos bélbetegségben. Magyar Belorvosi Archivum 2007; 60:325-32.
12. Herszényi L, **Miheller P**. Gyakorlati szempontok a gyulladásoos bélbetegség terápiájában Hippocrates: Csaláadorvosi és foglalkozás-egészségügyi folyóirat. 2004; 6:42-7.
13. Herszényi L, **Miheller P**, Tulassay Z. A gyulladásoos bélbetegség biológiai kezelésének újabb szempontjai Orvostovábbképző Szemle 2005; 12:14-9.
14. Pregun I, Herszenyi L, Juhasz M, Miheller P, Tulassay Z. [Novel therapeutic approaches in the treatment of irritable bowel syndrome.] Orv Hetil 2007; 148:923-8.
15. Sipos F, Molnar B, Zagoni T, **Miheller P**, Tulassay Z. Inzulinszerű növekedési faktor receptor, hepatocytáeredetű növekedési faktor receptor és telomeráz fehérje expresszió colitis ulcerosában [Insulin-like growth factor receptor, hepatocyte-derived growth factor receptor and telomerase expression in ulcerative colitis] Orv Hetil. 2006; 147:1835-41.
16. Pregun I, Herszenyi L, Juhasz M, **Miheller P**, Tulassay Z. Elégséges a Helicobacter pylori eradikációja a peptikus fekély gyógyulásához? [Is the successful eradication of Helicobacter pylori sufficient for the healing of peptic ulcer?] Orv Hetil 2006 12;147:435-9. Review Toth M, Toke J, Kiss E, Bernad I, **Miheller P**, Szucs N, Racz K. Acromegalia McCune-Albright szindrómában Acromegaly associated with McCune-Albright syndrome] Orv Hetil 2002;143:1070-3.
18. Ongradi J, **Miheller P**, Csiszar A, Menezes J, Marodi CL, Sreter L, Horvath A. Emberi 6-os és 7-es herpeszvírusok szerepének szerológiai vizsgálata lymphomás betegekben [Serologic study of human herpesviruses 6 and 7 in lymphoma patients] Orv Hetil 1999; 140:1457-9.

Előadások, poszterek

Dolgozat témájához kapcsolódó előadások, poszterek:

1. **Miheller P**, Müzes G, Rácz K, Blázovits A, Lakatos P, Herszényi L, Tulassay Z. Infliximab treatment decreases serum osteoprotegerin concentration in patients with Crohn's disease (*poszter*). Digestive Disease Week 2007, Washington, USA
2. **Miheller P**, Müzes G, Rácz K, Blázovits A, Lakatos P, Herszényi L, Tulassay Z. Anti-TNF α treatment decreases serum osteoprotegerin concentration in patients with Crohn's disease. (*poszter*). Congress of European Crohn's and Colitis Organisation 2007, Innsbruck, Ausztria
3. **Miheller P**, Rácz K, Tóth M, Németh A, Molnár E, Bezzegh A, Herszényi L, Tulassay Zs: Serum beta-CrossLaps concentration and its correlation to the bone mineral density of patients with inflammatory bowel disease (*díjazott poszter, orális prezentáció*). East-West Gastrointestinal Bridging Meeting 1998 Magdeburg, Németország
4. **Miheller P**, Rácz K, Tóth M, Németh A, Molnár E, Bezzegh A, Herszényi L, Tulassay Zs: Serum beta-CrossLaps concentration and its correlation to the bone mineral density of patients with inflammatory bowel disease (*poszter*) Digestive Disease Week 2000
5. **Miheller P**. Multidisciplinary approach of inflammatory bowel disease. (*meghívott előadóként plenáris előadás*) 6th Congress of European Federation of Internal Medicine 2007, Lisszabon, Portugália
6. Tóth M, **Miheller P**, Zágonyi T, Nemetz A, Prónai L, Herszényi L, Juhász M, Kovács Á, Tulassay Zs. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry and quantitative ultrasonography in patients with ulcerative colitis (*poszter*). Digestive Disease Week 2001, Atlanta, USA
7. **Miheller P**, Tóth M, Zágonyi T, Molnár E: Szérum beta-CrossLaps és oszteokalcin meghatározás gyulladásos bélbetegségben szenvedőkön (*poszter*) Magyar Belgyógyászati Társaság XXXVIII. Nagygyűlése 2000, Budapest
8. **Miheller P**, Tóth M, Rácz K, Molnár E, Bezzegh A, Zágonyi T, Németh A, Kovács Á, Tulassay Zs: Serum bone turnover markers in patients with

- inflammatory bowel disease (*előadás*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 42. Nagygyűlés 2000, Balatonaliga,
9. Molnár E, Tóth M, Zágoni T, **Miheller P**, Múzes Gy, Szathmári M, Tulassay Zs: Investigation of metabolic bone disease in adult celiac patients (*előadás*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 42. Nagygyűlés 2000, Balatonaliga
 10. **Miheller P**, Múzes G, Zágoni T, Tóth M, Tulassay Z. Improvement of bone metabolism after infliximab therapy in Crohn's disease (*Magyar Imre díj előadása*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 46. Nagygyűlés 2004, Balatonaliga
 11. Múzes G, **Miheller P**, Zágoni T, Tóth M, Tulassay Z. Infliximab treatment of patients with severe, refractory Crohn's disease (*poszter*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 46. Nagygyűlés 2004, Balatonaliga ,
 12. Molnár T, **Miheller P**, Horváth G, Grenda A, Szepes Z, Nagy F, Tulassay Z, Lonovics J. Adverse events observed during infliximab therapy – a national multicenter study (*előadás*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 48. Nagygyűlés 2006, Szeged
 13. **Miheller P**, Molnár T, Horváth G, Grenda A, Nagy F, Zágoni T, Múzes Gy, Hersényi L, Németh A, Újszászy L, Lonovics J, Tulassay Z. Efficacy of infliximab therapy in Hungary - a national multicenter study (*előadás*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 48. Nagygyűlés 2006, Szeged
 14. **Miheller P**, Tóth M, Molnár E, Zágoni T, Nemetz A, Kovács Á, Tulassay Zs: A csontanyagcsere szérumban markereinek változása gyulladásoos bélbetegségekben (*előadás*). Magyar Osteoporosis és Osteorathrológiai Társaság IX. Kongresszusa 2000, Balatonfüred
 15. **Miheller P**, Muzes G, Rácz K, Blázovits A, Lakatos P, Tulassay Z. Changes of OPG and RANKL concentrations. in Crohn's disease after infliximab therapy (*előadás*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 49. Nagygyűlés 2007, Tihany 2007
 16. Molnár T, Hofner P, Nagy F, Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Kovács Á, Alétorjay I, Palatka K, Demeter P, Tulassay Z, **Miheller P**, Papp J, Mándy I, Lonovics J. NOD1 gene E266K (G796A) polymorphism is associated with disease susceptibility but not with disease phenotype or NOD2/CARD15 in

Hungarian patients with Crohn's disease (*előadás*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 49. Nagygyűlés 2007, Tihany

17. **Miheller P**, Molnár E, Tóth M, Zágoni T, Nemetz A, Németh A, Juhász M, Kovács Á, Tulassay Zs: A szérumban lévő csont-turnover markerei gyulladásos bélbetegségekben (*Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekciója által díjazott előadás*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekciójának ülése 2000, Veszprém
18. **Miheller P**, Múzes Gy, Tóth M, Herszényi L, Zágoni T, Blázovits A, Tulassay Zs. Active vitamin-D treatment in patients with Crohn's disease complicated with osteoporosis (*előadás*) Magyar Gasztroenterológiai Társaság 49. Nagygyűlés 2005, Balatonaliga

A dolgozat témáján kívüli előadások és poszterek

1. Molnár B, Galamb O, Galamb B, Solymosi N, Sipos F, Spisak S, Toth K, **Miheller P**, Zagoni T, Herszényi L, Tulassay Z. Peripheral blood gene expression markers of local and progressive colorectal diseases determined by whole genome mRNA array analysis (*poszter*). Digestive Disease Week 2007, Washington, USA
2. Tóth M, Ujhelyi R, **Miheller P**, Szathmári M, Horváth M, Tulassay T, Tulassay Z. Bone mineral density measurements in female heterozygotes for cystic fibrosis (*poszter*). Digestive Disease Week 2000, San Diego, USA
3. **Miheller P**, Múzes Gy, Zágoni T, Vikonkál N, Hársing J, Bajtai A, Tulassay Z. Infliximab treatment in metastatic Crohn's disease – case report (*díjazott poszter, orális prezentáció*) 6th European Bridging Meeting in Gastroenterology, and EAGE Postgraduate Course: Emergencies in Gastroenterology 2004, Kaunas, Litvánia
4. **Miheller P**, Tóth M, Szűcs N, Kiss E, Tőke J, Rácz K, Tulassay Z: Rapid changes in bone turnover markers after octreotide administration in an acromegalic patient with McCune-Albright syndrome (*poszter*). 5th European Congress of Endocrinology 2001, Torino
5. **Miheller P**, Páldi Haris P, Pitlik E, Sréter L, Földi J: Szokatlan szerkezetű bcr-abl kiméra egy krónikus myeloid leukémiás betegünkben (*előadás*). Magyar

Belgyógyászati Társaság XXXVII. Nagygyűlése 1998, Budapest

6. **Miheller P**, Múzes Gy, Toronyi É, Rempört Á, H-Karajz K, Sréter L: Posttransplantációs lymphoproliferatív betegség (*poszter*). Magyar Haematológiai és Transzfuziológiai Társaság XVII. Kongresszusa 1999, Budapest
7. **Miheller P**, Sréter L, Ongrádi J: Human herpesvírus-6 B változata elleni antitestek praedominanciája Hodgkin és non-Hodgkin lymphomában (*poszter*). Magyar Haematológiai és Transzfuziológiai Társaság Malignus lymphoma konferenciája, Lillafüred, 1999
8. Tőke J, Tóth M, **Miheller P**, Bernád I, Cserepes É, Kiss E, Rácz K: McCune-Albright syndroma (*előadás*). Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XVIII. Kongresszusa 2000, Lillafüred
9. Lakatos G, Herszényi L, Juhász M, Pregun I, **Miheller P**, Zágoni T, Molnár B, Németh A, Tulassay Z. The incidence of gastroduodenal ulcers, gastro-oesophageal reflux disease and Helicobacter pylori infection between 1995 and 2005 (*előadás*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 49. Nagygyűlés 2007, Tihany
10. Lakatos G, Herszényi L, Hritz I, Juhász M, **Miheller P**, Pregun I, Molnár B, Németh A, Tulassay Z. Hiatal hernia, reflux oesophagitis and Barrett's esophagus: endoscopic correlation (*előadás*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 47. Nagygyűlés 2005, Balatonaliga
11. Pregun I, Herszényi L, Juhász M, **Miheller P**, Nagy G, Lakatos G, Sipos F, Pusztai P, Rácz K, Tulassay Z. Serum chromogranin-A levels after administration of a single dose of proton-pump inhibitor (*előadás*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 49. Nagygyűlés 2007, Tihany
12. Vesza Z, Csonka L, Juhász M, Herszényi L, Székely H, Pregun I, Németh A, Zágoni T, **Miheller P**, Molnár B, Tulassay Z. Evaluation of Helicobacter pylori re-infection rate- an interim analysis (*előadás*). Magyar Gasztroenterológiai Társaság 49. Nagygyűlés 2007, Tihany
13. Lakatos G, Herszényi L, Juhász M, **Miheller P**, Hritz I, Pregun I, Németh A, Tulassay Z. The incidence of Helicobacter pylori infection, gastroduodenal

ulcers and gastro-esophageal reflux disease between 2002 and 2005 (*előadás*).
Magyar Gasztroenterológiai Társaság 48. Nagygyűlés 2006, Szeged

14. **Miheller P**, Tóth M, Újhelyi R, Szathmari M, Tulassay T, Tulassay Zs:
Cysticus fibrosisra nézve heterozygota nők oszteodenzitometriás vizsgálata
(*előadás*) Magyar Osteoporosis és Osteorathrológiai Társaság IX.
Kongresszusa 2000, Balatonfüred

Könyvfejezetek

1. **Miheller P**. Az epehólyag és hasnyálmirigy betegségei. Betegségenciklopédia.
(szerk.: Kornya László) Springer Tudományos Kiadó Kft. 2002.
2. **Miheller P**. A hasnyálmirigy betegségei. Geriatria – Az időskor gyógyászata
(szerk.: Székács Béla) Semmelweis Kiadó 2005
3. **Miheller P**. Gyulladásos bélbetegségek biológiai kezelése. Gyulladásos
bélbetegségek – Újdonságok a szemléletben (szerk.: Fehér János és Kovács
Ágota). Intermedicons Kft. 2007.
4. **Miheller P**. Hagyományos gyógyszerek, új bizonyítékok a gyulladásos
bélbetegségek kezelésében. Gyulladásos bélbetegségek – Újdonságok a
szemléletben (szerk.: Fehér János és Kovács Ágota). Intermedicons Kft. 2007.
5. **Miheller P**. Gyulladásos bélbetegségek kezelése. Hatóanyagok, készítmények,
terápia. Fókuszban a gasztroenterológia (szerk.: Nemesánszky Elemér) Melinda
Kiadó, 2006.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat alapjául szolgáló vizsgálatok a Semmelweis Egyetem IIsz. Belgyógyászati Klinikáján töltött klinikai munka mellett készült el. Elsősorban ezért a Klinika vezetésének, és mindenek előtt Tulassay Zsolt Professor Úrnak szeretnék köszönetet mondani azért a támogatásért, biztatásért és gondoskodásért, amit mind a klinikai, mind a kutatómunka során Tőle kaptam. Az egyes belgyógyászati tudományágak közti határterületek, így a gasztroenterológia és oszteológia e kapcsolódási pontjára is Tulassay Professor Úr hívta fel a figyelmemet.

Bár a PhD dolgozat az egyetemi munka tudományos részének egy állomása, ilyen típusú klinikai jellegű dolgozat megszületésekor köszönetet kell mondanom azoknak a tanárainknak, akik a belgyógyászat alapjaiba, a betegellátás apróinak tűnő, de fontos fortélyáiba bevezettek. Belklinikai tevékenységem első éveinek irányításáért elsősorban Sréter Lídai Professor Asszonynak tartozom hálával.

Klinikiai munkám során számos osztályon dolgoztam. Az endokrinológiai osztályon, majd az oszteológiai szakrendelésen Tóth Miklós Adjunktus Úr irányította, majd segítette a munkámat. Kívánom, hogy minden klinikán dolgozó fiatal kolléga részesülhessen olyan csapatmunkában, amilyenek feltételeit Miklós számunkra megteremtett.

Hálával tartozom Zágoni Tamás Adjunktus Úrnak, aki először kezembe adta az endoszkópot és aki a gyulladásoos bélbetegségek felé irányította a figyelmemet. Tamással folytatott baráti beszélgetéseink sokszor adtak új erőt a munka folytatásához.

A tudományos munkám minden részletében segítő és támogató Múzes Györgyi Docensnőnek köszönhetem, hogy segített az oszteológia és gasztroenterológia e kapcsolódási pontjainak immunológiai háttérét megérteni, az általa biztosított elméleti háttérrel új kutatási irányokat megfogalmazni. Köszönettel tartozom a Tanárnőnek a dolgozataim szakmai áttekintéséért, a publikálásban nyújtott pótolhatatlan segítségéért.

A laboratóriumi vizsgálatok lehetőségéért Rácz Károly Professor úrnak, és az endokrinológiai kutatócsoport minden tagjának és asszisztensének tartozom hálával. Ugyanígy köszönöm a II. Belklinika Biokémiai Kutatólaboratóriuma

vezetőjének, Blázovits Annának, és az I. Belgyógyászati Klinikáról Lakatos Péter Professzor Úrnak és munkacsoportjának az ELISA vizsgálatok elvégzését.

A vérvételek és a minták irányításáért hálás vagyok Triska Évának és a vérvételi laborban dolgozó összes asszisztensnőnek, valamint Hermann Péternének és az I. régi és II. emeleti osztályon dolgozó nővéreknek.

Külön köszönettel tartozom oszteodenzitometriás labor összes dolgozójának, akik sok adminisztratív terhet vettek le a vállamról.

Köszönettel tartozom minden klinikán dolgozó kollégának, aki munkám során tevékenyen támogatott beteganyaggal vagy vérmintával, helyettesített vagy akár csak biztatott.

Utoljára pedig, köszönöm a családomnak, elsősorban feleségemnek, amiért az elmúlt években a párhuzamos klinikai és tudományos munka okozta fáradtságot és feszültséget elviselte, megosztotta és elsimította.

Miheller Pál

2007. október, Halásztelek