

Metabolizm kostny u dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – badania wstępne

Bone Mineral Metabolism in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis – Preliminary Report

Anna Górska^(A,B,D,E,F), Mirosława Urban^(A,D), Marta Bartnicka^(B,C,F),
Beata Żelazowska-Rutkowska^(B,D), Janina Wysocka^(A,D)

¹ Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego, Akademia Medyczna, Białystok

² II Klinika Chorób Dzieci, Akademia Medyczna, Białystok

³ Zakład Laboratoryjnej Pediatricznej Diagnostyki, Akademia Medyczna, Białystok

¹ Division of Family Medicine and Environmental Nursing, Medical University of Białystok

² Second Department of Children's Diseases, Medical University of Białystok

³ Division of Pediatric Laboratory Diagnostic, Medical University of Białystok

STRESZCZENIE

Wstęp. Istnieją nieliczne doniesienia oceniające masę mineralną kości i jej metabolizm w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (mizs). Celem pracy jest ocena stężenia osteokalcyny (OCN) – markera kościotworzenia oraz C-końcowego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (CTx) – markera resorpcji w surowicy krwi u chorych na mizs.

Materiał i metody. Badaniami objęto 52 dzieci z rozpoznaniem mizs (wg ILAR z 1997r.) w wieku 6-18 lat. U chorych wykonano badanie metodą DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry). Oceniano: TBBMD (g/cm²), Spine BMD (g/cm²), Z-score dla SBMD, TBBMC (g), LBM (g). W surowicy oznaczono: stężenie osteokalcyny (N-MID Osteocalcin), CTx (Beta-CrossLaps) w systemie Elecsys® 2010. Grupę kontrolną stanowiło 16 dzieci zdrowych, zgodnych pod względem płci i wieku.

Wyniki. Średnie stężenia OCN oraz CTx u chorych w porównaniu z grupą kontrolną i wynosiły odpowiednio: OCN- 113,2 ± 54,9 ng/ml i 70,2 ± 48,3 ng/ml oraz CTx -1,4 ± 0,5 µg/dl i 1,2 ± 0,4 µg/l. Stężenia markerów obrotu kostnego były istotnie obniżone u dzieci z większą destrukcją stawów w porównaniu z chorymi bez anatomicznych zmian w stawach (p < 0,05). Średnie stężenie CTx istotnie ujemnie korelowało ze wskaźnikiem szkieletowo-mięśniowym TBBMC/LBM (p < 0,05). Obniżoną masę kostną (Z-score dla SBMD < -2,0) stwierdzono u 23,6% chorych.

Wnioski. U dzieci z mizs wykazano podwyższone stężenie osteokalcyny i CTx w porównaniu do grupy kontrolnej. Zmniejszony obrót kostny stwierdzany był u chorych z większymi uszkodzeniami stawów.

Słowa kluczowe: N-MID osteocalcin, CTx, zawartość mineralna kości, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

SUMMARY

Background. There are very few reports assessing bone mineral mass and its metabolism in the course of juvenile idiopathic arthritis (JIA). To assess the levels of selected serum markers of bone formation (OCN) and resorption (CTx) in JIA children.

Material and methods. The study involved 52 children with JIA diagnosed according to the EULAR criteria of 1997, aged 6-18 years. All patients underwent densitometric measurements using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to assess TBBMD (g/cm²), Spine BMD (g/cm²), Z-score for SBMD, TBBMC (g), and LBM (g). The following parameters were determined in blood serum: the level of osteocalcin (OCN) and C-terminal type I alpha-collagen chain telopeptide (CTx) using the Elecsys® 2010 system (N-MID Osteocalcin®, Beta-CrossLaps®). A gender- and age-matched control group consisted of 16 healthy children.

Results. The mean concentrations of both osteocalcin (p < 0.001) and CTx (p < 0.005) were significantly higher in JIA patients as compared to the healthy controls (OCN 113.2 ± 54.9 ng/ml vs. 70.2 ± 48.3 ng/ml; CTx 1.4 ± 0.5 µg/l vs. 1.2 ± 0.45 µg/l). The concentrations of the bone turnover markers were significantly reduced in children with higher degrees of joint destruction compared to those with anatomically normal joints (p < 0.05). The mean concentration of CTx showed a significant negative correlation with the TB BMC/LBM Z-score (p < 0.05). Reduced bone mass (Z-score for SBMD < -2.0) was found in 23.6% of the affected children.

Conclusions. The JIA patients had elevated levels of OCN and CTx compared to the healthy controls. Reduced bone turnover was observed in children with higher degrees of joint destruction.

Key words: N-MID Osteocalcin, CTx, bone mineral content, juvenile idiopathic arthritis

WSTĘP

W okresie wzrastania zachodzi intensywny proces modelowania strukturalnego kości i wewnętrznej przebudowy tkanki kostnej, z przewagą kościotworzenia. Uzyskanie jednak prawidłowej szczytowej masy kostnej (peak bone mass), która wprawdzie w znacznej mierze podlega kontroli genetycznej, może być zaburzone wieloma czynnikami, m.in. przewlekłymi chorobami zapalnymi [1,2,3]. Pośród nich jest młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (mizs), w którym przewlekły proces immunologiczno-zapalny wywołuje szereg zaburzeń ogólnoustrojowych, w tym zaburzeń metabolizmu kostnego [4,5].

Wg danych z piśmiennictwa charakter przemian kostnych – nasilenie resorpcji lub kościotworzenia – dobrze odzwierciedlają biochemiczne markery obrotu kostnego, których stężenia we krwi lub w moczu są wypadkową toczących się procesów przebudowy w obrębie szkieletu [6,7,8].

Celem pracy było zbadanie stężenia wybranych markerów obrotu kostnego: osteokalcyny (OCN) jako markera kościotworzenia oraz C-końcowego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (CTx) – markera resorpcji w surowicy krwi u dzieci chorych na mizs o łagodnym i umiarkowanym przebiegu, w zależności od postaci klinicznej, stopnia destrukcji stawów i stosowanego leczenia.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 52 dzieci z rozpoznaniem mizs ustalonym wg kryteriów ILAR z 1997 r., w wieku 6-18 lat (średnia $14,3 \pm 2,9$), 25 dziewczynek i 27 chłopców. Czas trwania choroby 2-10 lat (średnio $4,1 \pm 3,1$). W celu wyeliminowania wpływu na metabolizm kostny ostrego procesu zapalnego i przewlekłej GK, do badań zakwalifikowano chorych z mizs z postacią skąpostawową i wielostawową w okresie niskiej aktywności zapalnej lub remisji choroby. Do oceny stopnia progresji choroby i zaawansowania zmian anatomicznych w stawach wykorzystano kryteria według Steinbrockera: I stopień – bez anatomicznego uszkodzenia stawów, II – nieznaczne lub umiarkowane uszkodzenie stawów, III-IV utrwalone deformacje w stawach.

Dzieci leczone były lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH): Salazopiryna, Methotreksat i niesteroidowymi lekami p/zapalnymi lub LMPCH i niskimi dawkami glikokortykoidów (GK) w okresie zaostrzenia choroby.

Dzieci zostały także podzielone na grupy w zależności od stopnia dojrzenia płciowego wg Tannera.

Krew do badań pobierano na czczo, w godzinach rannych, a surowice otrzymane po odwirowaniu prze-

BACKGROUND

The period of childhood and adolescence is associated with intensive bone structure modelling and internal remodelling of osseous tissue, with the predominance of bone formation. Nonetheless, attaining a normal peak bone mass, despite the fact that it is to a large extent genetically conditioned, may be affected by a number of factors, including chronic inflammatory disease [1,2,3]. One example of such conditions is juvenile idiopathic arthritis (JIA), where chronic immune-mediated inflammatory processes trigger off a number of systemic disorders, including abnormalities of bone mineral metabolism [4,5].

The literature of the subject suggests that the nature of bone tissue transformations, such as intensified bone resorption or formation, is accurately reflected by the blood or urine concentrations of biochemical markers of bone turnover, which echo remodelling processes within the skeleton [6,7,8].

The objective of the study was to assess the levels of the following bone turnover markers: osteocalcin (OCN) as a bone formation marker, and C-terminal type I alpha-collagen chain telopeptide (CTx) as a resorption marker in the serum of children with mild and moderate JIA, in relation to the clinical presentation, degree of joint destruction and treatment.

MATERIAL AND METHODS

The study involved 52 children with JIA diagnosed according to the EULAR criteria of 1997, aged 6-18 (mean age 14.3 ± 2.9), including 25 girls and 27 boys. The duration of the disease ranged between 2 and 10 years (mean: 4.1 ± 3.1). In order to eliminate the influence of acute inflammatory process and chronic glucocorticoid treatment on bone mineral metabolism, patients with oligoarticular and polyarticular type JIA during a period of low-grade inflammatory activity or in remission were enrolled for the study. Disease progression and degree of anatomical changes within the joints were assessed according to the Steinbrocker criteria: stage I – no anatomical joint destruction, stage II – slight or moderate joint destruction, stage III-IV – permanent joint deformity.

The patients were treated with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs); Salazopyrin, Methotrexate and non-steroid anti-inflammatory drugs, or DMARDs and low-dose glucocorticoids during periods of disease exacerbation.

The children were also divided into groups according to puberty stages according to Tanner.

Fasting blood samples were collected in the morning and blood sera obtained following centrifuga-

chowowano w temperaturze -70°C . W surowicy krwi oznaczono: stężenie osteokalcyny (N-MID Osteocalcin), stężenie C-końcowego telopeptydu łańcucha alfa-kolagenu typu I, fragment beta (βCTx) w systemie Elecsys® 2010 oraz aktywność całkowitą fosfatazy zasadowej.

U chorych dzieci wykonano badanie densytometryczne metodą absorbcjometrii promieniowania X o podwójnej energii (DXA – Dual Energy X-ray Absorptiometry). Gęstość mineralną kości – BMD oceniano w całym szkielecie (TB BMD, g/cm^2), w kręgach L2-L4 w projekcji AP (SBMD, g/cm^2) i wyrażano jako wskaźnik Z-score dla SBMD oraz BMC (Body Mass Content, g), LBM (lean body mass, g), TB BMC/LBM wyrażony wskaźnikiem Z-score w odniesieniu do norm opracowanych dla wieku i wzrostu.

Wykonano także pomiary antropometryczne i ocenę dojrzewania płciowego wg Tannera, wyróżniając podgrupy: I podgrupa dzieci (przed pokwitaniem); II (wczesna faza pokwitania 1-3 stadium), III (późna faza pokwitania 4-5 stadium).

Grupę kontrolną stanowiło 16 dzieci zdrowych, średni wiek wynosił 13,9 lat ($\pm 2,7$), zgodną pod względem płci i wieku.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, w której dla cech mierzalnych wyliczono średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe, zaś dla cech jakościowych ich rozkład ilościowo-procentowy.

Dla cech zgodnych z rozkładem normalnym, ocenianych testem zgodności Kołomogorowa, przy porównaniach między grupami stosowano test t-Studenta, a dla cech niezgodnych z tym rozkładem stosowano odpowiednio test Manna-Whitney'a. Wyliczono również współczynnik korelacji. W obliczeniach przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ jako znamieny statystycznie.

Obliczenia dokonano wykorzystując pakiet statystyczny SPSS 12.0 PL.

Praca uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Białymstoku.

WYNIKI

Charakterystykę badanej grupy dzieci z podziałem na postacie kliniczne (skąpostawową i wielostawową) przedstawiono w Tabeli 1. Pomiary antropometryczne i densytometryczne badanej grupy oraz średnie stężenia OCN i CTx przedstawiono w Tabeli 2. Średnie stężenia OCN u dzieci chorych na mizs w porównaniu z grupą kontrolną były wyższe i wynosiły odpowiednio: $113,2 \pm 54,9$ ng/ml i $70,2 \pm 48,3$ ng/ml. Również średnie stężenia CTx były wyższe u dzieci chorych w porównaniu z dziećmi zdrowymi

tion were stored at a temperature of -70°C . The following parameters were determined in the blood serum: the concentration of osteocalcin (N-MID Osteocalcin), the concentration of C-terminal type I alpha-collagen chain telopeptide, beta fragment (βCTx) using the Elecsys® 2010 system, and the total activity of alkaline phosphatase.

All patients underwent densitometric measurements using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Bone mineral density (BMD) was assessed within the entire skeleton (TB BMD, g/cm^2) as well as in L2-L4 (vertebrae) on AP radiographs (SBMD, g/cm^2) and expressed as a Z-score for SBMD and BMC (Body Mass Content, g), LBM (Lean Body Mass, g); TB BMC/LBM was expressed as a Z-score adjusted according to reference values for age and height.

Anthropometric measurements were also conducted and an assessment of puberty stages was performed according to the Tanner scale, distinguishing the following subgroups: I prepubertal period, II early pubertal period (Stages 1-3), III advanced pubertal period (Stages 4-5).

The control group consisted of 16 healthy gender- and age-matched children at a mean age of 13.9 years (± 2.7).

The results were subjected to a statistical analysis which included calculating arithmetic mean and standard deviation for measurable parameters and a quantitative percentage distribution for qualitative parameters.

Where a parameter followed a normal distribution, assessed with the Kolmogorov goodness-of-fit test, t-Student test was used for group comparisons, while the Mann-Whitney test was used for parameters not following a normal distribution. A correlation coefficient was also calculated. The significance level of $p < 0.05$ was assumed as statistically significant for the purposes of the analysis. All calculations were conducted using the SPSS 12.0 PL software package.

The study was approved by the Bioethics Board of the Medical University of Białystok.

RESULTS

The clinical characteristics of the JIA children (including the division into oligoarticular and polyarticular subtypes) are presented in Table 1. Anthropometric and densitometric indices as well as mean OCN and CTx levels are shown in Table 2. Mean osteocalcin concentrations were significantly higher in the JIA patients as compared to the healthy controls, at 113.2 ± 54.9 ng/ml vs. 70.2 ± 48.3 ng/ml, respectively. Similarly, the mean levels of CTx were higher in JIA children than in the control group (1.4 ± 0.5

Tab. 1. Charakterystyka kliniczna dzieci chorych na mizs

Tab. 1. Clinical characteristics of JIA children

	MIZS n=52 JIA n=52	n (%) n (%)
Płeć Gender	Dziewczynki/ Girls Chłopcy/ Boys	25 (48.1) 27 (51.9)
Postać kliniczna Clinical subtypes	Nielicznostawowy/ Oligoarticular Wielostawowy/ Polyarticular	32 (61.54) 20 (38.46)
Steinbrocker stage Okres wg Steinbrockera	Okres I/ Stage I Okres II/ Stage II Okres III+IV/ Stage III+IV	27 (51.9) 17 (32.7) 8 (15.4)
Leczenie Treatment	GK (-)/ GC (-) GK (+)/ GC (+)	38 (73.1) 14 (26.9)
Stadium dojrzewania wg Tannera Tanner puberty stage	przed pokwitaniem/prepubertal wczesna faza pokwitania/early pubertal stage późna faza pokwitania/advanced pubertal stage	17 (32.7) 19 (36.54) 16 (30.77)

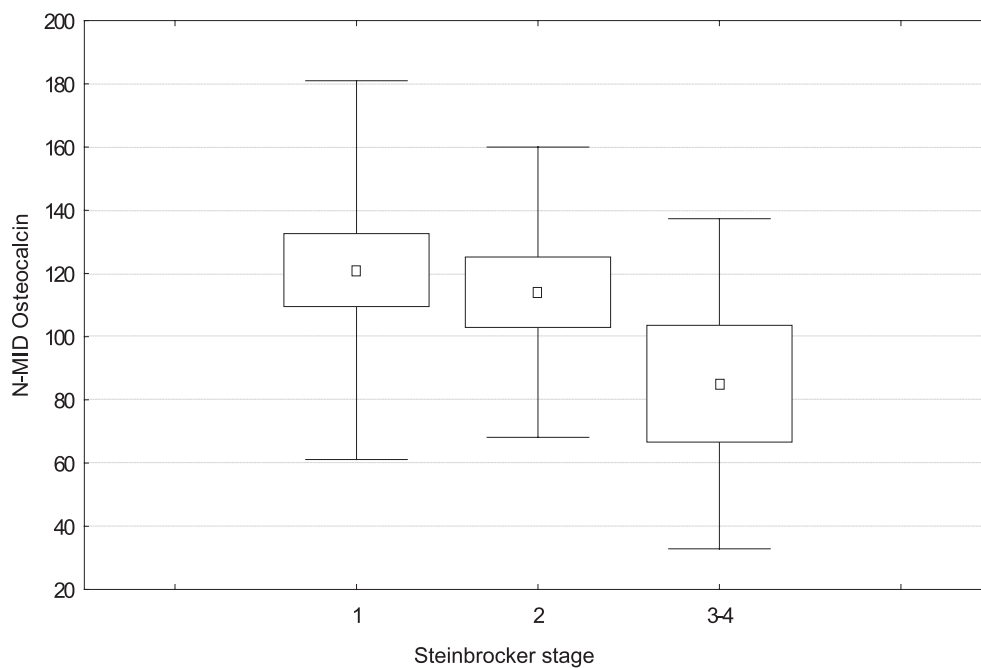
Tab. 2. Parametry antropometryczne, densytometryczne i stężenia markerów obrotu kostnego u dzieci chorych na mizs z postacią skąpostawową (Grupa I) i z postacią wielostawową (Grupa II)

Tab. 2. Anthropometric and densitometric indices and levels of bone turnover markers in children with oligoarticular type JIA (Group I) and polyarticular type JIA (Group II)

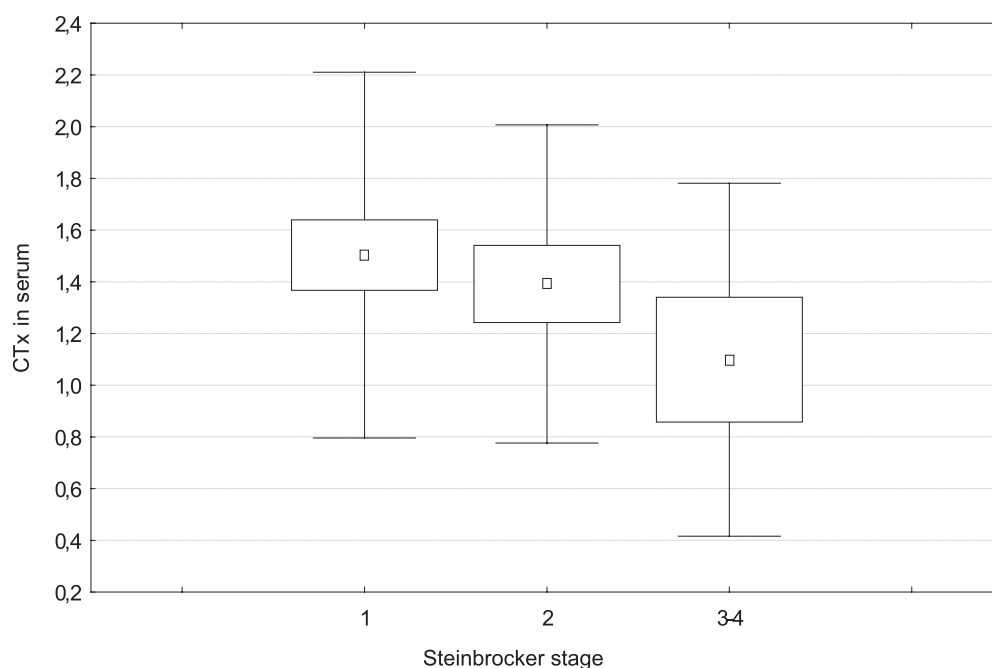
	MIZS n=52 JIA n=52		
Parametry Parameters	Grupa I (n=32) Group I (n=32) mean±SD	Grupa II (n=20) Group II (n=20) mean±SD	p
Wiek [lata] Age [years]	13,16±3,19	13,77±3,38	NS
Czas trwania choroby [lata] Disease duration [years]	3,35±2,43	4,92±3,70	<0,05
Wzrost [cm] Height [cm]	148,68±18,09	149,00±20,41	NS
Masa ciała [kg] Weight [kg]	40,58±15,05	41,32±16,59	NS
Total BMD [g/cm ²]	0,84±0,19	0,80±0,17	NS
Z-score dla SBMD Z-score for SBMD	-1,20±0,79	-1,52±1,70	NS
Z-score dla TBBMC/LBM Z-score for TBBMC/LBM	-1,06±0,007	-1,53±0,009	<0,001
CTx [ng/ml]	114,838±56,48	110,71±53,85	NS
N-MID Osteocalcin [µg/dl]	1,47±0,65	1,30±0,72	NS
ALP [IU/L]	227,45±97,03	282,20±155,21	NS

odpowiednio: 1,4±0,5 µg/dl i 1,2±0,4 µg/l). U dzieci w późnym stadium dojrzewania płciowego wg Tannera stężenia obu markerów obrotu kostnego były niższe i wynosiły: OCN 71,8±39,2 ng/ml; CTx 0,96±0,5 µg/dl w porównaniu z grupą chorych przed pokwitaniem: 102,41±27,2 ng/ml; CTx 1,35±0,4 µg/dl. Natomiast stężenia markerów obrotu kostnego były istotnie obniżone u dzieci z większą destrukcją stawów III-IV stopień wg Steinbrockera w porównaniu

µg/dl vs. 1.2±0.4 µg/l). The levels of both bone turnover markers were lower in children at advanced puberty according to Tanner, with their OCN levels amounting to 71.8±39.2 ng/ml and CTx levels of 0.96±0.5 µg/dl, when compared to the patients from the prepubertal group (OCN – 102.41±27.2 ng/ml; CTx – 1.35±0.4 µg/dl). On the other hand, the levels of both bone turnover markers were significantly lower in patients with a high degree of joint destruc-



Ryc. 1. Średnie stężenia osteokalcyny w zależności od stopnia uszkodzenia stawów
Fig. 1. Mean osteocalcin levels in patients with different degrees of joint destruction



Ryc. 2. Średnie stężenia CTx w zależności od stopnia uszkodzenia stawów
Fig. 2. Mean CTx levels in patients with different degrees of joint destruction

z chorymi bez anatomicznych zmian w stawach ($p < 0,05$) i wynosiły odpowiednio: OCN – $75,1 \pm 42,2$ ng/ml i $121,1 \pm 49,9$ ng/ml; CTx – $1,09 \pm 0,6$ μg/dl i $1,5 \pm 0,6$ μg/dl (Ryc. 1 i Ryc. 2). Średnie stężenie CTx istotnie ujemnie korelowało z zawartością mineralną

tion (Steinbrocker Stage III-IV) as compared with the group demonstrating no anatomical joint changes ($p < 0,05$): OCN – $75,1 \pm 42,2$ ng/ml vs. $121,1 \pm 49,9$ ng/ml; CTx – $1,09 \pm 0,6$ μg/dl vs. $1,5 \pm 0,6$ μg/dl (Fig. 1 and 2). The mean concentration of CTx showed

kości wyrażoną wskaźnikiem szkieletowo-mięśniowym Z-score dla TB BMC/LBM $p < 0,05$ ($r=-0,38$). U dzieci chorujących powyżej 5 lat stężenia OCN i CTx były niższe w porównaniu do dzieci z krótszym czasem trwania choroby i wynosiły: OCN – $92,6 \pm 41,1$ ng/ml i $107,9 \pm 48,5$ ng/ml i ($p < 0,05$); CTx – $1,21 \pm 0,6$ µg/dl i $1,50 \pm 0,7$ µg/dl. Średnie stężenia fosfatazy zasadowej były podwyższone w porównaniu z grupą kontrolną, ale bez istotnych różnic.

Niską masę kostną wyrażoną wskaźnikiem Z-score dla SBMD poniżej -2,0 stwierdzono u 23,6%. Średnie wartości Z-score dla SBMD były istotnie niższe u dzieci chorujących powyżej 5 lat ($p < 0,05$) i wynosiły odpowiednio: -1,07 i -1,52. Zawartość mineralna kości wyrażona wskaźnikiem szkieletowo-mięśniowym Z-score dla TB BMC/LBM była istotnie niższa w grupie dzieci z postacią wielostawową (Tabela 2).

DYSKUSJA

Patogeneza uogólnionej osteoporozy w rzs, jak i mizs nadal pozostaje do końca niewyjaśniona. Wg niektórych autorów te same czynniki zapalne, które wywołują osteoporozę miejscową okołostawową, mają także wpływ na uogólniony ubytek kostny [9].

Pośród czynników zapalnych, najsilniejszymi stimulatorami resorpcji kości (poprzez aktywowanie osteoklastów) są IL-1, TNF α i IL-6, produkowane przez makrofagi-monocyty w mikrośrodku tkanek kostnej [10]. Wielu badaczy potwierdza fakt, że progresji objawów zapalnych w rzs, jak i w mizs, towarzyszy zwiększona produkcja cytokin z jednoczesnym wzmocnionym metabolizmem kostnym [9,11].

Z kolei przyspieszony obrót kostny, z przewagą resorpcji, ma wpływ przede wszystkim na procesy modelowania strukturalnego kości i jej wewnętrznej przebudowy, czyli na zmiany jej mikroarchitektury. Stwierdzono, że u pacjentów z podwyższonym poziomem markerów obrotu kostnego zmiany struktury beleczek mogą być przyczyną osłabienia wytrzymałości mechanicznej kości i kumulacji mikrozłamań beleczek kostnych, a w dalszym etapie rozwoju zaburzeń mineralizacji kości, złamań typowych dla osteoporozy [3,12,13].

Doniesienia jednak, zarówno w rzs u dorosłych, jak i w mizs u dzieci, dotyczące badań markerów obrotu kostnego, pomimo udoskonalenia metod diagnostycznych są rozbieżne; stwierdzano podwyższone, prawidłowe, jak i obniżone ich wartości [14,15,16]. Przy czym większość opublikowanych badań u chorych z mizs dotyczy oceny metabolizmu kost-

a significant negative correlation with the bone mineral content expressed as a musculoskeletal Z-score for TB BMC/LBM at $p < 0.05$ ($r=-0.38$). Patients whose disease duration exceeded 5 years demonstrated lower OCN and CTx levels compared with patients with a shorter duration of the disease: OCN – 92.6 ± 41.1 ng/ml vs. 107.9 ± 48.5 ng/ml, and ($p < 0.05$); CTx – 1.21 ± 0.6 µg/dl vs. 1.50 ± 0.7 µg/dl. Mean alkaline phosphatase levels were higher than in the control group, but the differences were not statistically significant.

Reduced bone mass, expressed as a Z-score for SBMD below -2.0, was found in 23.6% of the affected children. Mean Z-scores for SBMD were significantly lower in patients whose disease duration exceeded 5 years ($p < 0.05$) and amounted to: -1.07 and -1.52, respectively. Bone mineral content expressed as a musculoskeletal Z-score for TB BMC/LBM was significantly lower in the patients with oligoarticular JIA (Table 2).

DISCUSSION

The pathogenesis of generalized osteoporosis in the course of rheumatoid arthritis (RA) and JIA has yet to be explained in detail. Some authors suggest that the same inflammatory factors which produce local articular osteoporosis influence generalized bone mass reduction [9].

Among all inflammatory factors, the most powerful stimulants of bone resorption are IL-1, TNF α and IL-6, produced by macrophages-monocytes in the microenvironment of bone tissue, due to their ability to activate osteoclasts [10]. Many researchers have confirmed the fact that the progression of inflammatory symptoms in both RA and JIA is accompanied by increased production of cytokines with intensified bone mineral metabolism [9,11].

Accelerated bone turnover with the predominance of resorption, on the other hand, influences the processes of bone structure modelling and internal remodelling, or, in other words, induces changes of bone microarchitecture. It has been found that in patients demonstrating elevated levels of bone turnover markers, changes in trabecular structure may weaken mechanical strength of bone and contribute to the accumulation of trabecular microfractures, which, at more advanced stages of bone mineralization disorders, results in fractures typical of osteoporosis [3,12,13].

Nonetheless, even despite improved diagnostic methodology, studies of bone turnover markers in both adults with RA and children with JIA have presented significant discrepancies, reporting elevated,

nego w początkowym, aktywnym zapalnie okresie choroby [17,18].

W naszych badaniach średnie wartości zarówno OCN, jak i CTx w surowicy u dzieci z mizs były podwyższone w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie dzieci chorych niezależnie od postaci klinicznej mizs, stwierdzaliśmy dużą rozpiętość wartości, od 14,36 ng/ml do 246,8 ng/ml dla OCN i od 0,32 µg/dl do 2,89 µg/dl dla CTx. Wydaje się więc, że tak duże zróżnicowanie wyników należałoby tłumaczyć z jednej strony, typową dla mizs heterogennością przebiegu samej choroby, z drugiej zaś nakładaniem się innych tzw. uznanych czynników ryzyka osteoporozy.

Z kolei niższe stężenia OCN, CTx i fosfatazy zasadowej stwierdzaliśmy w grupie dzieci starszych, z dłuższym czasem trwania choroby, ale także z większą destrukcją stawów. Przy tym należy podkreślić, iż badania markerów obrotu kostnego wykonywane były u tych dzieci w okresie niskiej lub bardzo niskiej aktywności zapalnej, a więc przy zmniejszonym oddziaływaniu czynników zapalnych na metabolizm kostny.

Z kolei średnie pomiary masy mineralnej kości zarówno całkowitej – Total BMD, jak też wyrażonej wskaźnikiem Z-score dla SBMD, potwierdzały doniesienia innych autorów o towarzyszącej mizs obniżonej masie mineralnej kości. Średnie Z-score dla SBMD u dzieci z postacią skąpostawową wynosiło -1,2; z postacią wielostawową -1,52. Nie stwierdzaliśmy istotnej zależności pomiędzy Total BMD czy Z-score dla SBMD a stężeniami markerów obrotu kostnego. Natomiast zawartość mineralna kości BMC całego szkieletu, wyrażona wskaźnikiem szkieletowo-mięśniowym TBBMC/LBM, skorygowana dla wieku jako Z-score istotnie ujemnie korelowała z CTx: $p < 0,05$ ($r = -0,389$).

Udowodnionym jest fakt, że przewlekła steroidoterapia powoduje ubytek masy kostnej u chorych z rzs, jak i mizs [19,20]. Z drugiej jednak strony, obserwuje się u tych chorych niewielki niedobór produkcji hormonów steroidowych, wynikający ze zmniejszonego w wyniku procesu immunologiczno-zapalnego, wydzielania neurohormonów przez podwzgórze [21].

W naszych badaniach krótkotrwałe stosowanie steroidów w okresie zaostrzenia objawów zapalnych, z reguły w niskich dawkach i jedynie w okresie wzmożonej aktywności zapalnej, nie skutkowało istotnym wpływem na stężenia markerów obrotu kostnego. Wartości OCN i CTx były porównywalne w obu grupach: tych otrzymujących, poza LMPCH, niesteroidowe leki przeciwzapalne i tych leczonych krótkimi wstawkami prednisonu lub metylprednisonu. Wydaje się więc, że nie należy u chorych z mizs w ostrym

normal as well as reduced levels [14,15,16]. Additionally, the majority of published studies involving JIA patients are concerned with the assessment of bone mineral metabolism at the initial, inflammatory stage of the disease [17,18].

In the present study, mean levels of both OCN and CTx in children with JIA were higher in comparison to the control group. In the group of children with JIA, concentration ranges were very wide regardless of the clinical subtype, from 14.36 ng/ml to 246.8 ng/ml for OCN and from 0.32 µg/dl to 2.89 µg/dl for CTx. Consequently, it might be concluded that such considerable diversity of the results should, on the one hand, be explained in terms of the diversity of clinical course typical of JIA, and, on the other hand, in terms of the additional burden of other recognized osteoporosis risk factors.

Lower levels of OCN, CTx and alkaline phosphatase were, in turn, reported in older children, with longer disease duration and a higher degree of joint destruction. At the same time, it ought to be emphasized that the measurements of both bone turnover markers were conducted at the time of low or very low inflammatory activity, or, in other words, at the time of reduced impact of inflammatory factors on bone mineral metabolism.

Mean bone mineral mass measurements, both total (Total BMD) and that expressed as the Z-score for SBMD, confirmed the reports of other authors claiming that JIA was associated with a reduced bone mass. The mean Z-score for SBMD in children suffering from oligoarticular JIA was -1.2, compared to -1.52 in the polyarticular subtype. No significant correlation was found between total BMD or the Z-score for SBMD and the levels of bone turnover markers. However, the bone mineral content (BMC) of the entire skeleton, expressed as an age-adjusted musculoskeletal Z-score for TBBMC/LBM, demonstrated a significant negative correlation with CTx: $p < 0.05$ ($r = -0.389$).

It is a proven fact that chronic steroid therapy reduces bone mass in patients with both RA and JIA [19,20]. On the other hand, however, such patients demonstrate a slight deficiency of the production of steroid hormones, which stems from reduced hypothalamic secretion of neurohormones resulting from immune-mediated inflammation [21].

In the present study, short-term use of steroids during an exacerbation of inflammatory symptoms, with the drugs administered in small doses and only during periods of intensified inflammatory activity, failed to have a significant effect on the concentration of bone turnover markers. OCN and CTx concentrations were comparable in both groups, i.e. the

okresie choroby, nawet z przyśpieszonym metabolizmem kostnym, jednoznacznie wykluczać leczenia skutecznymi, ale bezpiecznymi dawkami GK (Steroid-Sparing Medication).

Co więcej, niektórzy autorzy sugerują, że zmniejszenie obrotu kostnego, a tym samym zmniejszenie tempa utraty masy kostnej, związane jest ze zmniejszeniem aktywności procesu chorobowego [9,21].

Reasumując, wobec niewątpliwie zaburzonego metabolizmu kostnego u dzieci chorych na mizs, w praktyce klinicznej należy pamiętać, iż poza kontrolą wskaźników immunologiczno-zapalnych w przebiegu choroby, winno się, w każdym jej okresie, monitorować przemiany kostne, aby zapobiec znacznym ubytkom masy kostnej.

WNIOSKI

1. U dzieci chorych na mizs stwierdzono podwyższone stężenia zarówno osteokalcyny, jak i C-końcowego telopeptydu łańcucha alfa-kolagenu typu I (Ctx), wskazujące na przyśpieszony metabolizm tkanki kostnej.
2. Niższy obrót kostny, przy jednocześnie obniżonej masie kostnej, obserwowany u dzieci z postacią wielostawową, większą destrukcją stawów i dłuższym czasem trwania choroby świadczą o złożonym patomechanizmie zaburzeń procesów kościotworzenia i resorpcji w okresie wzrastania.

patients given non-steroid anti-inflammatory medication apart from DMARDs and those treated with short courses of prednisone or methylprednisolone. Therefore, it seems reasonable to conclude that the administration of effective but safe doses of glucocorticoids (steroid-sparing medication) should not be definitely excluded during an exacerbation of JIA, even in patients with accelerated bone mineral metabolism.

What is more, some authors suggest that reduction of bone turnover, leading to decreased intensity of bone mass reduction, is related to reduced activity of the disease. [9,21].

To sum up, bearing in mind the undoubtedly disturbed bone mineral metabolism in JIA children, clinical practice at every stage of disease progression should involve, apart from regular determination of the indices of immune-mediated inflammation, monitoring of bone remodelling processes in order to prevent substantial bone mass reduction.

CONCLUSIONS

1. Children suffering from JIA have elevated levels of both osteocalcin (OCN) and C-terminal type I alpha-collagen chain telopeptide (CTX), both of which indicate accelerated bone mineral metabolism.
2. Lower bone turnover combined with reduced bone mass observed in patients with polyarticular JIA, a higher degree of joint destruction and longer duration of the disease prove a complex pathogenesis of disorders of bone formation and resorption occurring in childhood and adolescence.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Lorenc RS, Olszaniecka M. Osteoporosis in children. *Przegl Lek* 2000;57(2):127-30.
2. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000; 11(12): 985-1009.
3. Skowrońska-Józwiak E, Lorenc RS. Metabolic bone disease in children: etiology and treatment options. *Treat Endocrinol* 2006;5(5):297-318.
4. Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):746-57.
5. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol* 2007;7(4):292-304.
6. van der Sluis IM, Hop WC, van Leeuwen JP, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. A cross-sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy Dutch children and young adults. *Horm Res* 2002;57(5-6):170-9.
7. Pereira RM, Falco V, Corrente JE, Chahade WH, Yoshinari NH. Abnormalities in the biochemical markers of bone turnover in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(2):251-5.
8. Skowrońska-Józwiak E, Lorenc RS. Metabolic bone disease in children: etiology and treatment options. *Treat Endocrinol* 2006; 5(5):297-318.
9. Korczowska I, Łącki J K, Leszczyński P, Mackiewicz SH. Metabolizm tkanki kostnej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych glikokortykosteroidami. *Pol Arch Med Wewn* 2000; 2 (8): 455-63.
10. Rho J, Takami M, Choi J. Osteoimmunology: interactions of the immune and skeletal systems. *Mol Cells* 2004; 7(1):1-9.
11. Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR, Gravalles EM. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev* 2005; 208:228-51.
12. Cassidy JE. Osteopenia and osteoporosis in children. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 13: 399-404.
13. Lien G, Selvaag AM, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D, Dale K, Egeland T, Forre O. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(3):833-40.
14. Gevers G, Devos P, De Ro M. et al. Increased levels of osteocalcin (serum bone GLA protein) concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 260.
15. Falcini F, Ermini F, Bagnoli F. Bone turnover is reduced in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest* 1998;21(1):31-6.
16. Polito C, Strano CG, Rea L, Alessio M, Iammarone CS, Todisco N, Marotta A, Iaccarino E, Pirozzi M. Reduced bone mineral content and normal serum osteocalcin in non-steroid-treated patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54(3):193-6.

17. Head AJ, Myers LK, Watsky MA, Greenwell MW, Barrow KD, Michelson JA, Carbone LD. Bone mineral density and turnover in non-corticosteroid treated African American children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(5):1001-3.
18. Lien G, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D, Dale K, Johnston V, Egeland T, Forre O. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):20-36.
19. Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child* 2002; 87: 93-96.
20. Valta H, Lahdenne P, Jalanko H, Aalto K, Makitie O. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(4): 831-836.
21. Robinson ICAF, Gabrielsson B, Klaus G, Mauras N, Holmberg C, Mehls O. Glucocorticoids and growth problems. *Acta Padiatr* 1995 Suppl. 411:81-86.

Liczba słów/Word count: 4549

Tabele/Tables: 2

Ryciny/Figures: 2

Piśmiennictwo/References: 21

Adres do korespondencji / Address for correspondence

prof. dr hab. Anna Górska

15-101 Białystok, ul. Jurowiecka 28/4

tel./fax: (0-85) 6572355, e-mail: agorska50@wp.pl

Otrzymano / Received

28.10.2007 r.

Zaakceptowano / Accepted

04.02.2008 r.