

# Powikłania metaboliczne choroby Leśniowskiego-Crohna

Metabolic complications of Leśniowski-Crohn's disease

Marian Grzymistawski

Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Poznań

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (2): 61–64

**Słowa kluczowe:** choroba Leśniowskiego-Crohna, osteoporoza, zaburzenia wchłaniania, powikłania metaboliczne.

**Key words:** Leśniowski-Crohn disease, metabolic complications, malabsorption, osteoporosis.

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. med. Marian Grzymistawski, Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 13 14, e-mail: mariangrzym@interia.pl

## Streszczenie

Powikłania metaboliczne choroby Leśniowskiego-Crohna stanowią następstwo złożonej patogenezы schorzenia, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania, niedożywienia, niedoborów witamin, związków mineralnych. Szereg powikłań może być także następstwem stosowanych często w sposób długotrwały, intensywnych form farmakoterapii powodujących m.in. osteoporozę, nasilanie procesów katabolicznych.

Złożone mechanizmy, znajdujące się u podstaw patogenezы choroby Leśniowskiego-Crohna nie pozwalają, jak dotąd, w pełni wyjaśnić wszystkich aspektów klinicznych tego schorzenia. Bogata symptomatologia dotycząca zarówno objawów jelitowych, jak i pozajelitowych stanowi pośredni dowód, iż prezentacja objawów klinicznych choroby wynika z ogólnoustrojowego zakłócenia mechanizmów zmierzających do utrzymania stałości środowiska wewnętrznego także w zakresie czynności układu pokarmowego [1–4].

Od wielu lat eksponowany jest czynnik żywieniowy, który w określonych warunkach stanowi element wyzwalający objawy kliniczne ze strony jelit [5, 6] (tab. I). W latach 90. podkreślono znaczenie spożywania węglowodanów, szczególnie cukru rafinowanego przez chorych, u których rozpoznawano chorobę Leśniowskiego-Crohna. Wyniki badań ostatnich lat dowodzą, że czynnikiem ważnym w diagnostyce różnicowej choroby Leśniowskiego-Crohna może być wysokie miano przeciwciał skierowanych przeciw antygenom *sacharomyces cerevisiae* (ASCA). Sugeruje się także, że różnego typu dodatki do żywności, wreszcie model odżywiania (*fast food*) mogą prowadzić do występowania klinicznych objawów choroby. [7, 8]

## Abstract

Metabolic complications presented in Leśniowski-Crohn disease are consequences of multiple factors involved in pathogenesis of this entity, which leads to malabsorption, malnutrition as well as vitamin and mineral deficiencies. The triggering factor in relation to many of these complications can be the chronic, intensive pharmacotherapy.

Często obserwowanym w schorzeniu jest zaburzenie wchłaniania soli kwasów żółciowych, zjawisko to nasila się szczególnie u osób, u których z różnych przyczyn dokonywano odcinkowej resekcji jelit. Przyjąc więc należy, że już u zarania choroby czynnik metaboliczny, niezależnie od wielokrotnie podkreślanych uwarunkowań genetycznych, może stanowić element niezbędny do ujawnienia klinicznie uchwytnych symptomów choroby Leśniowskiego-Crohna [9, 10, 11].

Zaburzenia wchłaniania stanowią z drugiej strony jeden z podstawowych elementów określających skuteczność terapii, komfort życia i ewentualne ryzyko dodatkowych powikłań, wynikających z przebiegu schorzenia [12]. Niedobór substratów energetycznych wynika nie tylko z jądłowstrętu spowodowanego m.in. aktywnością

**Tabela 1.** Aspekty przewlekłych metabolicznych powikłań choroby Leśniowskiego-Crohna  
**Table 1.** Clinical aspects of chronic metabolic outcomes in Leśniowski-Crohn disease

- |  |
|--|
| • czynnik patogenetyczny                       |
| • wykładnik zaawansowania i aktywności choroby |
| • następstwo farmakoterapii                    |

cytokin prozapalnych (takich jak TNF, IL-1, IL-6), ale także zaburzeń motoryki, czy wręcz przeszkód mechanicznych utrudniających pasaż treści pokarmowej, jako następstwo zwężeń jelit czy przetok. Dodatkowym elementem zwiększającym ryzyko niedożywienia w aktywnych postaciach choroby Leśniowskiego-Crohna jest zwiększone zapotrzebowanie energetyczne (często trudne do pokrycia), co prowadzi do ujawnienia przewagi procesów katabolicznych nad działaniami anabolicznymi. Proces ten jest nasilany w warunkach podwyższonej ciepłoty ciała, wysokiej aktywności procesu zapalnego, a także w następstwie działań czynników psychicznych, z których na pierwszym miejscu należy wymienić często obserwowane w tej populacji chorych różne formy depresji. Szczególne jednak znaczenie przypisać należy zaburzeniom wchłaniania substratów energetycznych, co stanowić może nie tylko następstwo aktywnego, obejmującego znaczne powierzchnie błony śluzowej jelita procesu zapalnego, ale także poprzednio przebytych interwencji chirurgicznych, występowania przetok czy klinicznych objawów ślepej pętli, względnie zespołu krótkiego jelita [10]. Ta ostatnia grupa czynników łączy się z intensywną utratą płynów i elektrolitów z przewodu pokarmowego, prowadząc w konsekwencji do ujawnienia niedoborów takich pierwiastków, jak cynk, magnez czy potas. Następstwem przewagi procesów katabolicznych nad procesami syntezy jest także ujemny bilans azotowy [13].

Szczególnego podkreślenia wymagają powikłania metaboliczne, wyrażające się nie tylko niedożywieniem, ale też zaburzeniami mineralizacji kości. Wynikać mogą one jednakowo z upośledzenia wchłaniania niezbędnych dla sprawnej czynności ustroju związków – np. witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, ale też form farmakoterapii, szczególnie długotrwałego stosowania kortykosteroidów.

Prezentowane w ostatnich latach obserwacje kliniczne nakazują zwrócenie uwagi nie tylko na intensywność toczącego się procesu zapalnego, ale także na możliwość współistnienia szczególnych form zakłócania procesów trawienia, jak i wchłaniania poprzez występowanie zespołu zaburzeń przyswajania z nietolerancją niektórych substratów energetycznych, np. na skutek niedoborów laktazy [14, 15].

Jedną z możliwości oceny intensywności procesu chorobowego, ale także skuteczności stosowanej terapii jest ocena jakości życia. W publikowanych ostatnio badaniach podkreśla się, że jakkolwiek poczucie jakości życia u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest generalnie gorsze niż osób leczonych z powodu wrzodzącego zapalenia jelita grubego, to wśród czynników wpływających na to zjawisko są również zwyczaje żywieniowe. Dieta bogata w cukry proste, czy palenie papierosów zwiększają bowiem intensywność procesu zapalnego. Z drugiej strony, wpływ na stan emocjonalny

chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna ma długotrwała kortykosteroidoterapia.

Dodatkowym czynnikiem wpływającym na przebieg schorzenia oraz ujawnianie często odległych w czasie niepożądanych, ubocznych działań metabolicznych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna jest udowodniony fakt, iż pacjenci często nie uzyskują optymalnej terapii, m.in. w następstwie niewłaściwie dobranej dawki 5ASA, czy leków immunomodulacyjnych (a w szczególności długiego stosowania kortykosteroidów i braku oddziaływań zmierzających do zapobiegania następstwom metabolicznym tej kuracji, szczególnie w zakresie układu kostno-stawowego) [16, 17].

Niepożądane działania metaboliczne, obserwowane zwykle w chorobie Leśniowskiego-Crohna, w znaczący sposób wynikają z dostępnych współcześnie akceptowanych form farmakoterapii. Wyrażają się one oddziaływaniem toksycznym, np. w przypadku azatiopryny czy 6-merkaptopuryny występować może supresja szpiku kostnego, stany zapalne wątroby, a nawet zapalenie trzustki.

Jako następstwo pośrednie terapii z wykorzystaniem immunomodulatorów wymieniane jest przez wielu autorów ryzyko powikłań infekcyjnych o podłożu wirusowym (wirus Epstein-Barr, cytomegalowirus, wirus opryszczki, czy *Herpes simplex*).

Ocena powikłań metabolicznych występujących w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna jest utrudniona poprzez interferencyjne zaburzenia, wynikające z niewłaściwie prowadzonej formy farmakoterapii. Szczególna rola, jaką w organizmie pełni wątroba w zakresie detoksykacji powoduje, iż narząd ten jest narażony na ujawnianie niepożądanych działań ubocznych farmakoterapii. W przypadku niektórych sposobów leczenia, np. z wykorzystaniem metatreksalu może ten efekt być szczególnie widoczny. Niepożądane działania metaboliczne przy wykorzystaniu cyklosporyny jako czynnika zmniejszającego syntezę cytokin i ujawniającego działanie antyproliferacyjne w odniesieniu do limfocytów ma szczególne znaczenie u chorych, u których występuje steroidooporność. Z drugiej jednak strony, stosowanie tej formy terapii łączy się w zakresie szkodliwych następstw metabolicznych z możliwością ujawnienia hepatotoksyczności, reakcji uczuleniowych, nudności, wymiotów, wreszcie działania nefrotoksycznego [2, 18, 19]. Podobnie wpływać może farmakoterapia z wykorzystaniem takrolimusu jako czynnika ograniczającego syntezę interleukiny-2 w opornej na leczenie formie choroby Leśniowskiego-Crohna, z obecnością przetok. Takrolimus może powodować wystąpienie takich objawów, jak zaburzona czynność motoryczna jelit z biegunką, ale także nudności i wymiotów.

Indywidualizacja terapii, właściwy jej dobór jest szczególnie ważny. Nawet najbardziej nowoczesne formy farmakoterapii biologicznej z zastosowaniem przeciwciał

skierowanych przeciw cytokinom czy przeciw TNF-alfa wykazują, iż przerwanie ich stosowania, szczególnie w niektórych formach, np. perianalnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna wiąże się z dużym ryzykiem szybkiego nawrotu. Dlatego raz jeszcze podkreślić należy konieczność niezwykle troskliwego monitorowania wybranej formy terapii co do dawki i czasu jej stosowania.

Niedożywienie stanowi jeden z głównych czynników leżących u podstaw intensywności procesu zapalnego, ale także element pogarszający rokowanie. Konsekwencje niedożywienia są powiązane ze zwiększoną podatnością pacjenta na dodatkowe procesy zapalne i zakaźne, m.in. na skutek opisanej powyżej farmakoterapii. Dodatkowym elementem, który trudno pominąć jest także fakt, iż pacjenci ci często przebywają na oddziałach szpitalnych, gdzie ryzyko dodatkowych powikłań infekcyjnych rośnie w sposób bardzo wyraźny, z tego też względu sugeruje się jako czynnik ochronny stosowanie probiotyków. Probiotyki wspólnie z prebiotykami (cynk, selen, fruktooligosacharydy) pozwalają na poprawę efektywności leczenia zachowawczego i zmniejszają ryzyko dalszych powikłań. Następstwem różnych form terapii biologicznej jest wykorzystanie wielu szczepów bakteryjnych jako czynnika, który w założeniu ma poprawiać sprawność bariery śluzówkowej jelita. W tym kontekście zmiany aktywności flory bakteryjnej wywoływane przez prebiotyki, pochodne inuliny, czy oligofruktozy zastępują na szczególną uwagę jako potencjalne czynniki stymulujące syntezę jelitową krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (podstawowego substratu energetycznego, kolonocytów), jak i zwiększające rozplam szczepów bakteryjnych grupy *Lactobacillus* czy bifidobakterii [10, 21].

Z praktycznego punktu widzenia szczególne znaczenie przypisać należy zjawisku polipragmazji, często obserwowanej w chorobie Crohna. Stosowanie wielu leków wynika z dużej aktywności choroby, ograniczonej skuteczności obecnej formy terapii. Zjawisko to, poza bezpośrednim oddziaływaniem toksycznym na organizm łączy się z narastającym ryzykiem kumulowania niepożądanych działań leków [18].

Wśród najczęściej opisywanych objawów metabolicznych powiązanych z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna wymieniane są osteopenia i osteoporoza. Częstość występowania osteopenii oblicza się na ok. 30% populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, natomiast osteoporozę rozpoznaje się w tej populacji u 10–12% pacjentów [16, 17]. Główną przyczyną utraty masy kostnej u chorych cierpiących z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna jest niedożywienie energetyczne, zaburzenia wchłaniania, szczególnie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach – (1,25 dihydroksycholekalcyferolu), a także długotrwała kortykosteroidoterapia [12, 20]. Jakkolwiek czynniki patogenetyczne leżące u podstaw tych powikłań, choć mają złożoną naturę, to

jednak należy podkreślić niekorzystny wpływ na metabolizm kostny długotrwałych terapii z wykorzystaniem kortykosteroidów, zmniejszonej aktywności fizycznej, bezpośredniego katabolicznego działania cytokin (interleukina-1, interleukina-6 oraz TNF). Na pogarszającą się mineralizację kości wpływają również zaburzenia hormonalne, a szczególnie niedobory hormonów płciowych. Sugeruje się, że objawy osteopenii i osteoporozy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna mogą być następstwem zmniejszonej podaży witaminy K. Co więcej, nasilenie procesu resorpcji kości u tych chorych jest odwrotnie zależne od stężenia krążącej witaminy K.

Konsekwencje metaboliczne choroby Crohna mają wymiar wielopłaszczyznowy, znany jest fakt, iż w chorobie tej stwierdza się występowanie niskich stężeń cynku w surowicy, korelujących z występowaniem objawów niedoboru tego pierwiastka. Warto jednak podkreślić, że zjawiska te wynikają z działania samej choroby na metabolizm cynku. Wyraża się on ograniczeniem wchłaniania tego pierwiastka, co prowadzi do znaczącego zwiększenia utraty cynku ze stolcem i w konsekwencji pogorszenia bilansu metabolicznego tego pierwiastka. Ciekawą obserwacją w tym kontekście jest stwierdzenie, iż jako wyraz działania kompensacyjnego (ograniczenia utraty pierwiastka z ustroju) obserwuje się niekiedy zmniejszone wydalanie cynku z moczem [13].

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, także w okresie remisji stwierdza się niedobory żywieniowe, objawiające się mniejszą masą tłuszczową, mniejszym spożyciem witaminy B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, beta-karotenu i magnezu [12].

Wymieniane w licznych opracowaniach ryzyko zapaleń trzustki towarzyszące nieswoistym zapaleniom jelit wydaje się, w świetle obecnych danych być głównie następstwem ubocznych działań leków, względnie (w mniejszym stopniu) wynikać z wrodzonych malformacji strukturalnych. W części przypadków objawów zaburzeń wchłaniania u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna jako przyczyny należy się dopatrywać niewydolności egzokrynnej trzustki [9, 22].

Z kolei w przypadku objawów patologii wątroby i dróg żółciowych, powiązanych z nieswoistymi zapaleniami jelit najczęściej wśród jednostek chorobowych wymieniane jest pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC – *Primary Sclerosis Cholangitis*), które występuje nawet u 7,5% populacji chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit. Z drugiej strony, pacjenci z rozpoznaniem PSC w ponad 50% prezentują cechy nieswoistych zapaleń jelit. Ma to szczególne znaczenie w kontekście ryzyka wystąpienia pierwotnego raka wątroby u tych chorych. Jak dotąd nie ma znanego czynnika powodującego zmniejszenia ryzyka przemiany nowotworowej lub przedłużenie życia w tej populacji chorych. Wśród dodatkowych zjawisk patologicznych obserwowanych u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wy-

mienić należy kamieć żółciową, stany zapalne dróg żółciowych jak i samego mięszu wątroby [23].

Wśród metabolicznych następstw długotrwanie utrzymującego się stanu zapalnego jelita, jak to ma miejsce w przypadku choroby Crohna, poza objawami zaburzeń wchłaniania wymieniana jest wtórna amyloidoza – proces polegający na syntezie i gromadzeniu w utkaniu jelit nierozpuszczalnych białek włókienkowych w następstwie przewlekłego stanu zapalnego [24, 25]. Amyloidoza jest obserwowana w chorobie Crohna częściej niż u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Diagnostyka tego schorzenia wymaga potwierdzenia poprzez analizę materiału biopcyjnego uzyskanego zwykle w trakcie endoskopowego badania jelita.

Następstwem przedłużającej się biegunki i niedoborów płynów ustrojowych oraz utraty dwuwęglanów może być zwiększone ryzyko powstawania kamicy moczowej, ale także kamieni szczawianowych.

Osobnym zagadnieniem stanowiącym następstwo zakłóconej syntezy szeregu białek zaangażowanych w procesie hemostazy osoczowej ze wzrostem stężenia fibrynogenu i białek ostrej fazy jest występowanie wzrostu zagrożenia procesami zakrzepowymi z towarzyszącym odczynem zapalnym naczyń skóry, ale także dużych naczyń tętniczych [27].

Omówione powyżej powikłania metaboliczne choroby Leśniowskiego-Crohna stanowią następstwo, z jednej strony złożonych procesów patogenetycznych leżących u podstaw tego schorzenia, którego obraz kliniczny zmienia się w zależności od sytuacji życiowej chorych np. ciąży, jak również zróżnicowanych form terapii [28, 29].

### Piśmiennictwo

- Bernstein CN. Neoplastic and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 451-9.
- Hanauer SB, Present DH. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 81-91.
- Pardi DS, Loftus EV Jr, Camilleri M. Treatment of inflammatory bowel disease in the elderly: an update. *Drugs Aging* 2002; 19: 355-63.
- Reddy SI, Friedman S, Telford JJ i wsp. Are patients with inflammatory bowel disease receiving optimal care? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1357-61.
- García Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A, Johansson S i wsp. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 309-15.
- Guarner F. Inulin and oligofructose: impact on intestinal diseases and disorders. *Br J Nutr* 2005; 93 (suppl 1): S61-5.
- Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought-western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FOD-MAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1399-409.
- Viscido A, Aratari A, Maccioni F i wsp. Inflammatory bowel diseases: clinical update of practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 649-55.
- Huang C, Lichtenstein DR. Pancreatic and biliary tract disorders in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 535-59.
- Keller J, Panter H, Laver P, Management of the short bowel syndrome after extensive small bowel resection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 977-92.
- Raj V, Lichtenstein DR. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 491-513.
- Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB i wsp. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 185-91.
- Griffin JJ, Kim SC, Hicks PD i wsp. Zinc metabolism in adolescents with Crohn's disease. *Pediatr Res* 2004; 56: 235-9. Epub 2004 Jun 4.
- Bartnik W. Postępy w gastroenterologii i hepatologii w 2005 roku. *Med Prakt* 2006; 3: 59-75.
- Cheung O, Regueiro MD. Inflammatory bowel disease emergencies. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 1269-88.
- Hela S, Nihel M, Faten L i wsp. Osteoporosis and Crohn's disease. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 403-7.
- Lee N, Radford-Smith G, Taaffe DR. Bone loss in Crohn's disease: exercise as a potential countermeasure. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 1108-18.
- Cross RK, Wilson KT, Binion DG. Polypharmacy and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1211-16.
- Kasran A, Boon L, Fortel CH i wsp. Safety and tolerability of antagonist anti-human CD40 Mab ch5D12 in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 111-22.
- Duggan P, O'Brien M, Kiely M i wsp. Vitamin K status in patients with Crohn's disease and relationship to bone turnover. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2178-85.
- Loftus EV Jr. Management of extraintestinal and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 506-13.
- Herrlinger KR, Stange EF. The pancreas and inflammatory bowel diseases. *Int J Pancreatol* 2000; 27: 171-9.
- Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 512-7.
- Klingenstein G, Levy RN, Kornbluth A i wsp. Inflammatory bowel disease related osteonecrosis: report of a large series with a review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 243-49.
- Lopez I, Buchman AL. Metabolic bone disease in IBD. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 317-22.
- Koutroubakis IE. Therapy insight: vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Cardiovasc Med* 2005; 2: 266-72.
- Friedman S, Regueiro MD. Pregnancy and nursing in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 265-73.
- Langmead L, Rampton DS. Review article: complementary and alternative therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 341-9.
- Theiss AL, Fruchtman S, Lund PK. Growth factors in inflammatory bowel disease: the actions and interactions of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 871-80.