Osteoporoza w mukowiscydozie

Osteoporosis in cystic fibrosis

Magdalena Kołodziej¹, Agnieszka Wiśniowska²

Uniwersytet Rzeszowski

¹ Instytut Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu

² Instytut Fizjoterapii

Streszczenie

Mukowiscydoza jest chorobą uwarunkowaną genetycznie spowodowaną nieprawidłowym działaniem transbłonowego regulatora mukowiscydozy. Choroba ta manifestuje się przede wszystkim w układzie oddechowym oraz pokarmowym. W przebiegu mukowiscydozy obserwuje się także zmiany w układzie kostno- stawowym, takie jak występowanie obniżonej gęstości kości, a w konsekwencji osteopenii i osteoporozy. Najczęściej wykorzystywanym badaniem diagnostycznym osteoporozy jest densytometria wykonywana średnio co 2 do 5 lat. Inne badania to oznaczenie poziomu witamin D i K, wapnia oraz markerów obrotu kostnego. W leczeniu osteoporozy wykorzystuje się farmakoterapię i fizjoterapię. Leczenie farmakologiczne to przede wszystkim suplementacja witaminami D i K oraz wapniem jak również stosowanie bifosfonianów, parathormonu lub terapia hormonem wzrostu. Farmakoterapia osteoporozy jest trudna ze względu na wzajemną interakcję leków oraz niekorzystny wpływ niektórych leków stosowanych w leczeniu mukowiscydozy np. steroidów na gęstość kości. Stosując leczenie farmakologiczne nie możemy zaniedbywać istotnego terapeutycznego działania jakim jest fizjoterapia. Terapia dróg oddechowych, ćwiczenia ogólnousprawniające i zwiększona aktywność fizyczna w codziennym życiu są zasadniczymi elementami kompleksowego postępowania leczniczego. Wpływają na długotrwałą poprawę wyników leczenia oraz na wydłużenie i jakość życia pacjentów. Konsekwencje mukowiscydozy, takie jak bóle mięśniowo-szkieletowe, wady postawy czy cukrzyca wymagają wdrożenia odpowiedniej strategii postępowania fizjoterapeutycznego.

Słowa kluczowe: gęstość mineralna kości, mukowiscydoza, fizjoterapia

e-mail: kolodziej1magda@gmail.com

Abstract

Mucoviscidosis is a genetic disease caused by the malfunction of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator. This disease is manifested primarily in the respiratory and gastrointestinal systems. Cystic fibrosis affects skeletal system, leads to low bone mineral density and causes osteopenia and osteoporosis. Bone density changes in cystic fibrosis depends on disorders of the respiratory and gastrointestinal systems or are associated with genetic alterations. The most frequently used bone density test is densitometry, which is performed every two to five years. Determining the level of vitamins D, K and calcium and bone turnover markers. Treatment of cystic fibrosis is consisting of pharmacotherapy and physiotherapy. Pharmacological treatment is primarily supplementation vitamins D, K and calcium as well as bisphosphonates, parathyroid hormone and growth hormone therapy. Unfortunately pharmacotherapy of mucoviscidosis is difficult due to mutual interaction of drugs and negative effect of certain drugs e.g. steroids on bone density. Pharmacotherapy treatment should be used together with physiotherapy. Essential rehabilitation elements are respiratory therapy, whole body exercises and physical activity in everyday life. These activities affect the long-term improvement in treatment effects and leads to increasing of lifetime and quality of life of the patients. Consequences of cystic fibrosis e.g musculoskeletal pain, posture defects and diabetes are more frequently occurs and require using appropriate strategy of physiotherapy.

Key words: bone mineral density, cystic fibrosis, physiotherapy

Wstęp

Mukowiscydoza- Cystic Fibrosis (CF) to uwarunkowana genetycznie choroba rasy białej, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Częstość występowania tej choroby oscyluje pomiędzy 1 przypadkiem na 2000 do 3500 urodzeń. Za występowanie objawów odpowiedzialna jest mutacja genu odpowiadającego za syntezę białka CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Białko CFTR jest glikoproteiną występującą w błonie komórkowej odpowiedzialną za przepływ jonów chlorkowych i pośrednio za regulację funkcjonowania kanału sodowo- potasowego oraz regulację wytwarzania wolnych rodników przez mitochondria [1,2]. Na świecie zidentyfikowano ponad 1500 mutacji genu kodującego białko CFTR, jednak najczęściej występującą jest mutacja F508del, która jest odpowiedzialna za postępujące zmiany patologiczne w płucach. Jest ona przyczyną najwyższej śmiertelności chorych na mukowiscydozę.

Zmiany w układzie pokarmowym to przede wszystkim zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki oraz nadmierne powiększenie wątroby. Hepatomegalię obserwuje się u ponad 27% chorych, a jej powikłania są drugą co do częstości występowania przyczyną zgonów [1,3]. Dzięki wczesnemu rozpoznaniu które stawiane jest u chorych już w okresie noworodkowym oraz nowoczesnemu i skutecznemu leczeniu chorych z CF, wzrasta długość ich życia. Na Świecie wzrosła średnio z 16 do 37 lat w okresie ostatnich 30 lat. Wraz ze wzrostem długości życia powinna ulec poprawie także jego jakość. Celo-

wym jest więc działanie ukierunkowane na zapobieganie powikłaniom mukowiscydozy i ich następstwom [4]. Jedno z takich powikłań to osteoporoza.

Występowanie osteoporozy w mukowiscydozie

Po raz pierwszy zmiany kostne zależne od mukowiscydozy opisano w 1979 roku [5]. Pomimo upływu ponad 30 lat od pierwszych badań, temat ten nadal jest aktualny i poruszany przez wielu autorów, szczególnie w ostatnim dziesięcioleciu. Według danych zebranych przez Paccou i współautorów osteoporoza dotyka 23,5% chorych na mukowiscydozę, 38% chorych ma osteopenię, złamań kręgow doświadczyło 14% pacjentów natomiast innych złamań 19,7% [6]. Etiologia zmian gęstości kości w przebiegu mukowiscydozy jest wieloprzyczynowa: niedobór witamin głównie jako wynik niewydolności trzustki, cukrzyca, leczenie przewlekłego zapalenia oskrzeli za pomocą glikokortykosteroidów, niedobór hormonów płciowych oraz obecność niektórych cytokin. Obecność wymienionych czynników może zaburzać równowagę tworzenia i resorpcji kości [4,7-9]. Patomechanizm osteoporozy wynikający z niewydolności trzustki związany jest z zaburzeniami wchłaniania substancji odżywczych, szczególnie tłuszczów. Konsekwencją zaburzeń wchłaniania tłuszczów są stany niedożywienia i niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach ADEK. Niedostateczna ilość witaminy D i witaminy K w organizmie chorego stanowi jedną z przyczyn obniżenia gęstości kości [4].

Związek choroby oskrzelowo-płucnej z osteoporozą opisują badania ukazujące dodatnią korelację między wartościami charakteryzującymi gęstość kości (t-score lub z-score) a wartością natężonej pojemności wydechowej pierwszosekundowej (Forced Expiratory Volume 1-FEV1). Pacjenci z zaawansowaną chorobą układu oddechowego (FEV1<30%) mają zwykle osteoporozę i związane z nią powikłania: złamania kości długich, żeber lub kręgosłupa czy zwiększone wartości kifozy piersiowej [4]. Zależność między wartościami FEV1, a zmianami w wartości gęstości kości poddano analizie w badaniach Legroux i wsp. na grupie 55 dorosłych chorych. Zależności zaobserwowano w przypadku kręgów lędźwiowych oraz szyjki kości udowej [10]. Innego typu powiązania między niską gęstością kości, a toczącym się procesem chorobowym w układzie oddechowym są analizowane w pracy Shead i wsp., dotyczącej osteoklastogenezy badanej podczas zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej. Poziom prekursorów osteoklastów zwiększył się w czasie zaostrzenia choroby i zmniejszył się po zastosowaniu terapii antybiotykowej [11]. W czasie zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej u chorych na CF powstają cytokiny prozapalne, czyli białka uwalniane przez leukocyty – między innymi interleukina 6 (IL-6). Cytokiny te poprzez stymulację osteoklastów mogą prowadzić do obniżenia BMD (Bone Mineral Density- gęstość mineralna kości).

Z powodu ciężkich, patologicznych zmian, występujących w przebiegu mukowiscydozy, stosuje się specyficzne terapie, skierowane na objaw, który najbardziej zagraża życiu. Niestety, często terapie te powodują niekorzystne zmiany w innych strukturach organizmu. Przykładem może być wpływ farmakoterapii stosowanej w leczeniu choroby oskrzelowo-płucnej na zwiększenie ryzyka wystąpienia osteoporozy. Sermet-Gaudelus i wsp. stwierdzili, że w przypadku doustnej terapii kortykosteroidami, dłuższej niż trzy miesiące oraz co najmniej 6- miesięcznej terapii inhalacyjnej, ryzyko obniżenia gęstości kości znacząco wzrasta (Z-score spada z -1 do ponad -2) [12]. Podobnie Neri i wsp. stwierdzili prawie czterokrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia osteoporozy u pacjentów leczonych kortykosteroidami [13].

Nie istnieją jeszcze badania, które bezspornie udowodniłyby genetyczne podłoże osteoporozy w mukowiscydozie. Istnieją jednak doniesienia, że może to być związane z nadmierną przepuszczalnością jelitową, spowodowaną niewłaściwą pracą kanałów chlorkowych i zwiększonym wydalaniem jonów wapnia w przewodzie pokarmowym, co w konsekwencji może przyczyniać się do obniżenia BMD. [14]. King i wsp. przeprowadzili badania dorosłych pacjentów chorych na mukowiscydozę. Wykazano związek mutacji genetycznej F508del z występowaniem obniżonej gęstości kości, traktując mutację jako czynnik ryzyka niezależny od innych występujących w mukowiscydozie [15]. Określenie położenia biał-

ka CFTR w ludzkich komórkach kostnych i jego wpływ na zmniejszenie gęstości kości pozwoli na zwiększenie efektywności leczenia [16].

Najczęściej stosowanym badaniem oceniającym gęstość kości jest densytometria wykonywana metodą DEXA. Uzyskane wyniki reprezentowane są poprzez wskaźniki Z-score i T-score. Za prawidłowy wynik przyjmuje się SD należące do przedziału od -1 do +1. SD należące do przedziału od -1 do -2,5 odpowiada osteopenii, natomiast SD mniejsze od -2,5 interpretuje się jako osteoporozę [17]. Okresowa ocena BMD powinna rozpoczynać się już w wieku 8 lat, a następnie co trzy do pięciu lat, jeżeli BMD jest w normie, co dwa lata jeżeli BMD jest umiarkowanie zmniejszone i co rok jeśli wartość BMD jest znacznie zmniejszona. Częsta obserwacja zalecana jest jeśli nakłada się kilka czynników ryzyka [4]. Pomimo skuteczności aktualnie dostępnych metod obrazujących metabolizm kostny, naukowcy nadal poszukują nowych, tańszych i bezpieczniejszych sposobów jego oceny. Minarowska i wsp. porównali metodę DEXA i zanalizowali radiogramy dłoni u 26 pacjentów z mukowiscydozą uzyskując zgodność 86,7% w diagnozie zaburzeń mineralnej gęstości kości [18]. W celu oceny gospodarki witaminowej wykonuje się badania krwi i oznaczenie poziomu witamin A, E, D i K. W przypadku osteoporozy istotne jest oznaczenie poziomu witaminy D, wykonywane co 6 miesięcy oraz witaminy K, wykonywane corocznie [19]. Dla zobrazowania całego szkieletu człowieka, a nie tylko wybranych elementów kostnych wykorzystuje się markery obrotu kostnego. Aktywność osteoblastów można zobrazować, oznaczając m. in. poziom osteokalcyny, będącej jednym z markerów kościotworzenia, natomiast aktywność osteoklastów określa się poprzez oznaczenie m. in. poziomu C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX) oraz winianoopornej kwaśnej fosfatazy izoenzymu 5b (TRACP5b) [20].

Leczenie osteoporozy w przebiegu mukowiscydozy obejmuje farmakoterapię i fizjoterapię.

Farmakoterapia polega na stosowaniu suplementacji witaminami D i K oraz wapniem, stosowaniu bifosfonianów, parathormonu czy rekombinowanego hormonu wzrostu. Suplementacja witaminami oraz wapniem powinna odbywać się codziennie w ustalonych przez lekarza dawkach, natomiast stosowanie bifosfonianów jest zalecane w przypadku gdy zmiana gęstości kości wskazuje na osteopenię i istnieje ryzyko pogorszenia (t/z-score $\leq -2,0$) [21]. Wielu autorów zajmowało się problemem stosowania bifosfonianów w leczeniu osteoporozy. Wzrost gęstości kości zaobserwowano po zastosowaniu alendronianu zarówno w grupie, która stosowała ten lek codziennie, jak i w grupie, która stosowała go co tydzień w większej dawce. Już po 6 miesiącach stosowania bifosfonianów obserwuje się pozytywne zmiany w BMD, jednak zanotowano również skutki uboczne, takie jak

symptomy przypominające grypę i ból kostny. Liczba złamań w grupie badanej była porównywalna z grupą kontrolną [22-24].

Fizjoterapia w osteoporozie u osób chorych na mukowiscydozę

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe są częstymi powikłaniami CF. Wraz z wydłużeniem czasu życia osób chorych na mukowiscydozę, częstość występowania tych powikłań wzrasta [25].

Do najczęstszych powikłań mięśniowo-szkieletowych zależnych od CF zalicza się:

- 1) Obniżoną gęstość mineralną kości – czynniki ryzyka: nieprawidłowy stan odżywienia, niewydolność trzustki, zaburzenia wchłaniania wapnia, witaminy D i K, opóźnione dojrzewanie płciowe, hipogonadyzm, cukrzyca, przewlekłe infekcje układu oddechowego, niska masa ciała, zmniejszona aktywność fizyczna [26-28].
- 2) Występowanie bólu w odcinkach szyjnym, piersiowym i lędźwiowym kręgosłupa jak również w stawach kończyn górnych i dolnych. Ból ten wywołany jest zapaleniem stawu lub płucną osteoartropatią przerostową. Częstość występowania waha się od 64% do 94% i jest znacznie wyższa niż u osób zdrowych. Występowanie bólu związane jest często z zaostrzeniami choroby oskrzelowo- płucnej. Ból może nasilać się w wyniku depresji, niepokoju, zaburzeń snu. Około 25% pacjentów z mukowiscydozą doświadczających epizodów bólowych nie zgłasza się na leczenie, którego celem jest zmniejszenie bólu [29, 30].
- 3) Kompresyjne złamanie kręgów i złamanie żeber – osteopenia, osteoporoza oraz przewlekłe stosowanie sterydów zwiększa ryzyko złamań u osób chorych na mukowiscydozę. U osób z CF złamania kompresyjne kręgów i złamania żeber występują 10 razy częściej w porównaniu do populacji zdrowej w tym samym przedziale wiekowym. Ryzyko złamania wzrasta wraz z wiekiem z 35% do 50% u dorosłych chorych na mukowiscydozę [31].
- 4) Zwiększona kifoza piersiowa. Hiperkifoza występuje od 15% – 74% częściej niż u osób zdrowych w tym samym wieku [32]. Etiologia nie jest do końca poznana. Prawdopodobnie nakładają się współistniejące czynniki ryzyka: ciężka choroba płuc, wiek, utrata BMD [33].
- 5) Siła mięśni – bez względu na wiek, u chorych z CF obserwuje się zmniejszenie masy mięśniowej, zmniejszenie siły i wytrzymałości mięśni obwodowych [34].

Fizjoterapia jest podstawową składową kompleksowego leczenia osób z mukowiscydozą. Odpowiednio dobrane ćwiczenia, terapia dróg oddechowych oraz skojarzone leczenie farmakologiczne wpływają na długo-

trwałą poprawę wyników leczenia, a także na wydłużenie i jakość życia pacjentów. Powikłania CF, takie jak osteoporoza, bóle mięśniowo-szkieletowe czy wady postawy ciała są coraz bardziej widoczne i wymagają wdrożenia odpowiedniego postępowania fizjoterapeutycznego [35-37]. Mówiąc o fizjoterapii w osteoporozie nie sposób nie wspomnieć o wpływie obciążeń osiowych na remodeling kości. Pod działaniem zmiennych obciążeń następuje polaryzacja kości stymulująca prądy piezoelektryczne w kryształach hydroksyapatytu zwiększające mineralizację kości [38]. Dotychczas nie przeprowadzono jednak prospektywnych badań oceniających skuteczność wpływu różnych metod fizjoterapeutycznych w spowolnieniu procesu degeneracyjnego kości u osób chorych na mukowiscydozę. Istnieją natomiast doniesienia promujące rolę różnych oddziaływań fizjoterapeutycznych w celu optymalizacji BMD u osób z mukowiscydozą [39-44]. Heinonen i wsp. uzyskali istotny wzrost wartości BMD dzięki regularnemu stosowaniu ćwiczeń aerobowych wzbogaconych o dodatkowe podskoki [40]. Wzrost gęstości mineralnej kości zaobserwowano również po zastosowaniu długotrwałej terapii wibracyjnej [44].

Dzieci i młodzież chore na mukowiscydozę przeznaczają znacznie mniej czasu na aktywność fizyczną niż ich zdrowi rówieśnicy. Według towarzystwa Thoracic Society of Australia and New Zealand zwiększenie aktywności fizycznej powoduje wzrost gęstości kości [45]. Wg Burrows w okresie wzrostu można zwiększyć szczytową masę kostną dziecka poprzez regularną aktywność fizyczną [46]. Rodriguez wykazał, że ćwiczenia związane z obciążeniem (gwałtowna zmiana kierunku biegu, przyspieszenia i zatrzymania oraz zwiększone siły reakcji podłoża) znacznie zwiększają przyrost kości. Vicente-Rodriguez wykazał, że chłopcy przed okresem pokwitania (16-19 lat) uprawiający sporty z dużym obciążeniem przez 3 godziny tygodniowo w okresie 3 lat posiadali większą zawartość mineralną kości (BMC – Bone Mineral Content) oraz wyższą gęstość kości, w porównaniu do swoich rówieśników o podobnej masie ciała, nie uprawiających sportu [47]. Według Nixona, na poprawę gęstości kości wpływa aktywność fizyczna stosowana przez cały okres dojrzewania [48].

Wnioski

Fizjoterapia powinna być prowadzona od momentu rozpoznania choroby z uwzględnieniem powikłań ze strony układu mięśniowo-szkieletowego.

Wczesne wdrażanie odpowiedniej aktywności fizycznej wpływa na poprawę gęstości kości w mukowiscydozie.

Istnieje potrzeba przeprowadzenia badań pozwalających na ocenę skuteczności oddziaływań fizjoterapeutycznych, których celem jest spowolnienie procesu postępu osteoporozy w mukowiscydozie

Piśmiennictwo

- Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 229-237.
- Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 157-170.
- European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267.
- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* Mar 2005; 90(3): 1888-1896.
- Mischler EH, Chesney J, Chesney RW, et al. Demineralisation in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1979; 133: 632-635.
- Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gosec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia and fractures among adults with cystic fibrosis. A systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 1-7.
- Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Martin L, Elborn JS, Sharples LD. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59: 613-617.
- Shead EF, Haworth CS, Barker H, Bilton D, Compston JE. Osteoclast function, bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 93-98.
- Haworth CS. Impact of cystic fibrosis on bone health. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 616-622.
- Legroux- Gerot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, Cortet B. Bone loss in adults with cystic fibrosis: Prevalence, associated factors and usefulness of biological markers. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 73-77.
- Shead EF, Haworth CS, Gunn E, Bilton D, Scott MA, Compston J. Osteoclastogenesis during Infective Exacerbations in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 306-311.
- Sermet- Gaudelus I, Souberbielle JC, et al. Low Bone Mineral Density in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 951-957.
- Neri AS, Lori I, et al. Bone mineral density in cystic fibrosis patients under the age of 18 years. *Minerva Pediatr* 2008; 60: 147-154.
- Aris RM, Guise TA. Cystic fibrosis and bone disease: are we missing a genetic link? *Eur Respir J* 2005; 25: 9-11.
- King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T. Reduced bone density in cystic fibrosis: deltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J* 2005; 25: 54-61.
- LeHeron L, Guillaume C, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) regulates the production of osteoprotegerin (OPG) and prostaglandin (PG) E2 in human bone. *J Cyst Fibros* 2010; 9:69-72.
- Matuszewska A. Markery obrotu kostnego. *Przegl Reumat* 2006; 3: 5- 7.
- Minarowska A, Minarowski Ł i wsp. Hand Radiograms as an alternative for bone mass screening in cystic fibrosis. *Prog Health Sci* 2013; 3: 7-12.
- Nast D, Paniagua C, Anderson P. Cystic fibrosis: A clinician's tool for management of care advancing into the adult population. *J Am Acad Nurse Pract* 2012; 24: 625-632.
- Ambroszkiewicz J, Sands D, Gajewska J, Chelchowska M, Laskowski- Klita T. Bone turnover markers, osteoprotegerin and RANKL cytokines in children with cystic fibrosis *Adv Med Scienc* 2013; 58: 338-343.
- Zienab S, Guilbault C, et al. Fenretinide prevents the development of osteoporosis in CFTR-KO mice. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 222-230.
- Papaioannou A, Freitag A, et al. Alendronate Once Weekly for the Prevention and Treatment of Bone Loss in Canadian Adult Cystic Fibrosis Patients (CFOS Trial). *Chest* 2008; 134: 794-800.
- Conway SP, Oldroyd B, Morton A, Truscott JG, Peckham DG. Effect of oral bisphosphonates on bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Thorax* 2004; 59: 699-703.
- Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *CDSR* 2012; 4: CD002010.
- Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10:105–109.
- Mortensen LA, Chan GM, Alder SC, et al. Bone mineral status in prepubertal children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000; 136:648-652.
- Hardin DS, Arumugam R, et al. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:363-368.
- Sood M, Hambleton G, et al. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:516-520.
- Festini F, Ballarin S, et al. Prevalence of pain in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004;3:51-57.
- Joint pain and arthritis in cystic fibrosis. Leeds Regional Adult and Paediatric Cystic Fibrosis Units, St James's University Hospital, Leeds, UK. July, 2008.
- Rossini M, Del Marco A, et al. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone* 2004; 35:771-776.
- Aris RM, Renner JB, et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Int Med* 1998;128:186-193.
- Fauroux B, Isabey D, et al. Nonchemical influence of inspiratory pressure support on inspiratory activity in humans. *J Appl Physiol* 1998;85:2169-2175.
- Barry SC, Gallagher CG. Corticosteroids and skeletal muscle function in cystic fibrosis. *J Appl Physiol* 2003;95:1379-1384.

35. Prasad SA, Tannenbaum EL, Mikelsons C., Physiotherapy in cystic fibrosis, *J R Soc Med* 2000; 38: 27-37.
36. Voldby C, Green K, et al. Day-Time Variability And Short Term Effect Of Chest Physiotherapy On Multiple Breath Nitrogen Washout In Children With Cystic Fibrosis. *ATS* 2014; 21: 8-25.
37. Urquhart D, Sell Z, et al. Effects of a supervised, outpatient exercise and physiotherapy programme in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:1235–1241.
38. Marciniak J. Biomateriały w chirurgii kostnej. Wyd Polit Śląskiej, Gliwice 1992.
39. Dodd M, Prasad SA. Physiotherapy management of cystic fibrosis. *Chronic Respiratory Disease* 2005;2:139-149.
40. Heinonen A, Sievanen H, et al. High-impact exercise and bones of growing girls: a 9-month controlled trial. *Osteoporos Int* 2000;11:1010-7.
41. McVean R, Langman H, et al. Musculoskeletal problems in an adult CF unit. *J Cyst Fibros* 2002;1:S179.
42. McQueen KL, Button BM, Heathcote CH. Massage and musculo-skeletal physiotherapy service for adults: effects on chest mobility, posture, muscle tension, pain, ease of breathing and well-being. *Pediatr Pulmonol* 2003; 25:240.
43. Massery M. Musculoskeletal and neuromuscular interventions: a physical approach to cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2005;98;Suppl 45:55-66.
44. Pitukcheewanont P, Safani D. Extremely low-level, short-term mechanical stimulation increases cancellous and cortical bone density and muscle mass of children with low bone density: a pilot study. *The Endocrinologist* 2006; 16(3): 128.
45. <http://www.thoracic.org.au/professional-information/position-papers-guidelines/cystic-fibrosis/> Thoracic Society of Australia and New Zealand. Physiotherapy for Cystic Fibrosis in Australia: A Consensus Statement. 2012.
46. Burrows M. Exercise and Bone Mineral Accrual in Children and Adolescents *J Sports Sci Med* 2007; 6(3): 305–312.
47. Vicente-Rodriguez G, Ara I, Perez-Gomez J, Dorado C, Calbet JA. Muscular development and physical activity as major determinants of femoral bone mass acquisition during growth. *Br J Sports Med* 2005;39:611-616.
48. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF. Habitual physical activity in children and adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:30-35.