

Edyta Zagórowicz

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Zapalenia stawów i osteoporoza w chorobach zapalnych jelit

Arthropaties and osteoporosis in inflammatory bowel disease

STRESZCZENIE

Manifestacje ze strony układu ruchu należą do najczęściej spotykanych pozajelitowych objawów nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) i są zaliczane do spondyloartopatii negatywnych. W przebiegu NChZJ może wystąpić zapalenie stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych, stawów obwodowych (zapalenie dużych stawów obwodowych towarzyszy zaostrzeniu objawów jelitowych), a także zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie ścięgien i zapalenie palców. W różnicowaniu z innymi przyczynami zapaleń stawów przydatne są badanie płynu stawowego, ultrasonografia i rezonans magnetyczny. Patofizjologia artropatii towarzyszących NChZJ nie jest do końca poznana. W ich leczeniu

stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfasalazynę, metotreksat oraz przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów.

Aktywność NChZJ, a ponadto długotrwała korykoterapia, niska masa ciała i przebyta resekcja jelita cienkiego sprzyjają rozwojowi osteoporozy. Całkowite ryzyko złamań u tych chorych jest o 40% większe niż w populacji ogólnej. Najlepszą metodą zapobiegania osteoporozie jest skuteczne leczenie przeciwzapalne. W przypadkach obniżonej masy kostnej i w trakcie korykoterapii zaleca się suplementację wapnia i witaminy D.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 62–67

Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, manifestacje pozajelitowe, zapalenie stawów, osteoporoza

ABSTRACT

Arthropaties are the commonest extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) and belong to seronegative arthropaties. Ankylosing spondylitis, sacroiliitis, peripheral arthritis, enthesopathy, including tendonitis and dactylitis, are all seen in IBD. Only peripheral large joints inflammation correlates with bowel symptoms. Articular fluid assessment, ultrasonography and magnetic resonance imaging are used for differential diagnosis. Pathogenesis of IBD arthropaties is not clear. Treatment comprise non-steroidal anti-inflammatory drugs, sulphasalazine, methotrexate

and antibodies against tumor necrosis factor alpha. IBD activity, long-term corticotherapy, low body mass and resection of small intestine predispose to osteoporosis development. Total risk of fracture is 40% higher than in general population. The best method of osteoporosis prophylaxis is effective anti-inflammatory treatment. Low bone mineral density and corticotherapy are indications to supplementation of calcium and vitamin D.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 62–67

Key words: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations, arthropaties, osteoporosis

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Edyta Zagórowicz
Klinika Gastroenterologii
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: 22 546 22 31
faks: 22 546 30 35
e-mail: ezagorowicz@wp.pl

WSTĘP

U pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ) mogą występować objawy pozajelitowe. Należą do nich manifestacje ze strony:

— układu ruchu (artropatie osiowe i obwodowe),

- skóry (rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry),
- oczu (zapalenie komory przedniej oka, w tym zapalenie tęczówki, twardówki i zapalenie spojówek),
- wątroby (pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych).

Manifestacje pozajelitowe występują najczęściej przy zajęciu jelita grubego w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i nieco rzadziej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG). U 40–50% z pacjentów z NChZJ występuje przynajmniej jedna manifestacja pozajelitowa, a u około ¼ więcej niż jedna [1, 2]. Rumień guzowaty oraz zapalenie w obrębie gałki ocznej z nielicznymi wyjątkami towarzyszą zaostrzeniu NChZJ i dlatego mogą być uważane za czynnik zapowiadający nawrót choroby [3]. W przypadku artropatii zależność między występowaniem manifestacji pozajelitowych a aktywnością NChZJ jest bardziej złożona i będzie omówiona w dalszej części rozdziału. Przebieg pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC, *primary sclerosing cholangitis*) nie zależy od aktywności NChZJ. Inaczej niż objawy wcześniej wymienione, występuje ono częściej w WZJG (4–7%) niż w ChLC. Przy współistniejącym PSC zapalenie zajmuje zwykle całe jelito grube i ma łagodny przebieg. Manifestacje pozajelitowe należą do rzadkości, gdy w przebiegu WZJG zajęta jest tylko odbytnica.

KLINICZNA CHARAKTERYSTYKA MANIFESTACJI STAWOWYCH NChZJ

Manifestacje ze strony układu ruchu należą do najczęściej spotykanych manifestacji pozajelitowych NChZJ. W zależności od przyjętych kryteriów występują one u 30% do 46% pacjentów z NChZJ.

Artropatie związane z NChZJ zalicza się do szerszej grupy chorób stawów o tradycyjnej nazwie spondyloartropatii seronegatywnych. U pacjentów z tą postacią zapalenia stawów nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego RF (*rheumatoid factor*) ani innych, pozastawowych cech reumatoidalnego zapalenia stawów, na przykład guzków podskórnych. Do spondyloartropatii seronegatywnych należy także zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), a także łuszczycowe, reaktywne, idiopatyczne oraz niezróżnicowane zapalenie stawów.

Zapalenie stawu objawia się jego bolesnością, wzmożonym uciepleniem i obrzękiem stawu i torebki stawowej, z wysiękiem lub bez. Podczas badania przedmiotowego obserwuje się zmniejszenie ruchomości stawu oraz jego tkliwość i usztywnienie. Typowym objawem jest poranna sztywność stawu (stawów), a nasilenie bólu zmniejsza się po jego (ich) uruchomieniu. W przebiegu NChZJ może dojść do zapalenia stawów osiowych (krzyżowo-biodro-

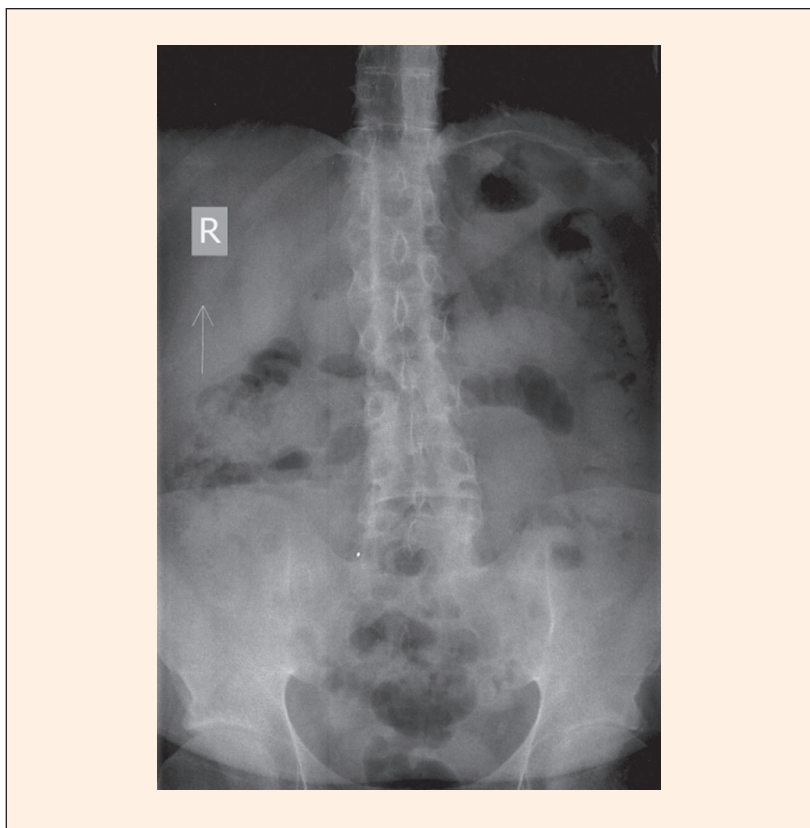
wych i kręgosłupa) i/lub stawów obwodowych. Do pozostałych manifestacji NChZJ ze strony układu ruchu zalicza się zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie ścięgien oraz zapalenie palców („palce parówkowate”, *dactylitis*). Zapalenie stawów może poprzedzać rozpoznanie NChZJ, może pojawić się razem z objawami choroby przewodu pokarmowego lub wystąpić po pewnym czasie od jej rozpoznania.

Obwodowe artropatie towarzyszące NChZJ występują u 5–28% pacjentów, częściej w ChLC niż w WZJG, i korelują z zajęciem jelita grubego (rzadko pojawiają się u pacjentów z ChLC zajmującą wyłącznie jelito cienkie). Zwykle mają charakter nienadżerkowy, chociaż opisywano też postaci z nadżerkami [4].

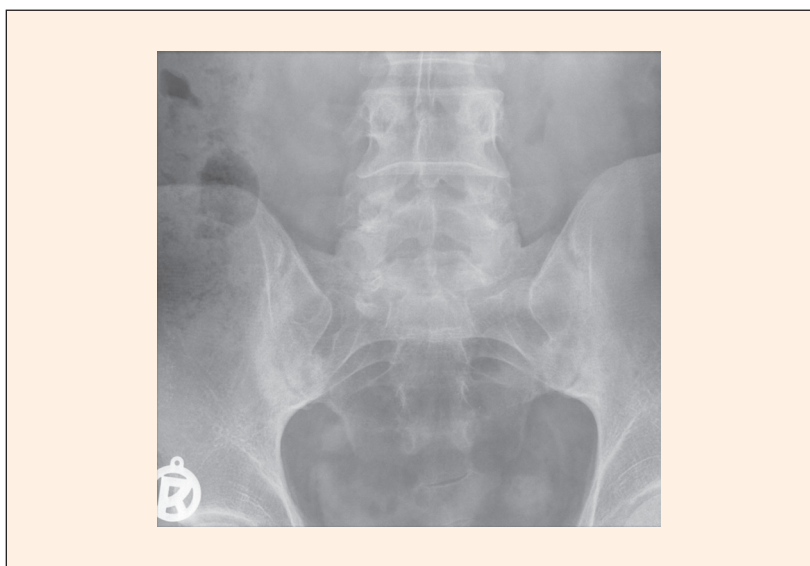
Artropatia typu 1 (asymetryczne, ostre zapalenie dużych stawów) zajmuje mniej niż 5 stawów, których zapalenie towarzyszy zaostrzeniu objawów jelitowych. Zmiany zapalne mogą obejmować stawy kolanowe, łokciowe, biodrowe lub skokowe. Często jednocześnie występują inne manifestacje pozajelitowe w postaci rumienia guzowatego i zapalenia tęczówki. Epizody zapalenia stawów trwają zwykle do 10 tygodni i mają tendencję do samoograniczenia. Podstawowe badania laboratoryjne, takie jak morfologia krwi i stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) odzwierciedlają zwykle aktywność choroby jelit i nie są pomocne w rozpoznaniu. Badanie płynu stawowego może być przydatne do wykluczenia innych przyczyn zapalenia stawów: dny moczanowej, boreliozy, reaktywnego i septycznego zapalenia stawów. Pomocnicze znaczenie w diagnostyce różnicowej mają ultrasonografia lub rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) zajętego stawu/stawów, natomiast konwencjonalne badania radiologiczne są mniej przydatne.

Artropatia typu 2 (symetryczna, wielostawowa artropatia małych stawów) dotyczy 5 lub więcej drobnych stawów dłoni i stóp, nie prowadzi do powstania nadżerek ani deformacji, a jej przebieg wydaje się niezależny od aktywności NChZJ. Dolegliwości mogą utrzymywać się miesiące i lata.

Artropatia osiowa w przebiegu NChZJ (typ 3) to termin opisujący wiele objawów, które są skutkiem zapalenia osiowej części szkieletu, przede wszystkim stawów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa. Jej postacią to ból dolnej części pleców z radiologicznie potwierdzonym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych lub bez ich zapalenia, bezobjawowe zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych oraz zeszywniające zapalenie



Rycina 1. Na zdjęciu widoczne zaawansowane zmiany w kręgosłupie lędźwiowym w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Obustronnie zarośnięte stawy krzyżowo-biodrowe — obraz odpowiada zapaleniu stawów krzyżowo-biodrowych w 4. stopniu



Rycina 2. Zwężenie szpar stawowych stawów krzyżowo-biodrowych z podchrzęstną sklerotyzacją — obraz odpowiada zapaleniu stawów krzyżowo-biodrowych w 3. stopniu

stawów kręgosłupa (ryc. 1, 2). To ostatnie może mieć przebieg typowy, skąpoobjawowy lub bezobjawowy. Artropatia osiowa często występuje razem z dodatkowymi obwodowy-

mi objawami, takimi jak zapalenie ścięgien i przyczepów ścięgniastych, bólami ściany klatki piersiowej oraz zapaleniem palców. Koreluje z występowaniem zmian zapalnych w końcowym odcinku jelita krętego i jest obserwowana dużo częściej w ChLC (5–22% pacjentów) niż we WZJG (2–6% pacjentów).

Idiopatyczne ZZSK częściej występuje u mężczyzn oraz przed 40. rokiem życia, podczas gdy wśród pacjentów z NChZJ równie często chorują obie płci i w każdym wieku. Możliwy jest związek występowania ZZSK z długością trwania choroby zapalnej jelit. Nieswoista choroba zapalna jelit oraz zajęcie kręgosłupa przebiegają niezależnie od siebie. Zmiany radiologiczne charakterystyczne dla ZZSK, widoczne w badaniu MR, stwierdza się nawet u 20% z NChZJ, dużo wcześniej niż pojawienie się zmian w klasycznym badaniu radiologicznym[5]. Częstość ZZSK u pacjentów z NChZJ może sięgać 10%. Jeszcze częstsze może być zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (ryc. 3). W badaniu z udziałem 44 pacjentów z ChLC, u których wykonano MR osiowej części szkieletu, izolowane zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych rozpoznano u 17 [6].

Zapalenie przyczepów ścięgniastych jest rzadziej wzmiankowane w pracach epidemiologicznych; jego częstość wynosi od 5,4% do nawet 50% [7, 8]. Pojawia się najczęściej w obrębie ścięgna Achillesa, jako zapalenie powięzi stopy lub zapalenie guzowatości piszczeli. Rozpoznanie zapalenia przyczepów ścięgniastych można potwierdzić za pomocą USG lub MR.

Bóle ściany klatki piersiowej wynikają z zapalenia przyczepów ścięgniastych w stawach żebrowo-kręgowych i mostkowo-żebrowych; nasilają się przy ruchach i ograniczają ruchomość oddechową.

Zapalenie palców (*dactylitis*) występuje u kilku procent pacjentów z NChZJ i jest wywołane zapaleniem błony maziowej ścięgien prostowników. Może mu towarzyszyć zapalenie stawów śródrečno-paliczkowych i proksymalnych stawów międzypaliczkowych.

PATOFIZJOLOGIA

Patofizjologia artropatii towarzyszących NChZJ nie jest do końca poznana. Immunologiczne i genetyczne związki między objawami stawowymi a NChZJ ilustruje związek między występowaniem artropatii typu I a antygenem zgodności tkankowej HLA (*human leukocyte antigen*) DRB1*0103, którego obecność koreluje także z ciężkim przebiegiem WZJG. Może to wy-

jaśniać wspólne występowanie tych schorzeń. Nie obserwowano związku między występowaniem antygenów HLA-B27 i DR4 a artropatią typu 2. Znaczenie HLA-B27 w rozwoju sporadycznego ZZSK jest dobrze znane; w Europie Zachodniej antygen HLA-B27 jest obecny u 90% pacjentów z tym schorzeniem. Najczęstsze podtypy łączone z ZZSK to HLA-B*2705, 02, 04 oraz HLA-B*2707. U pacjentów z NChZJ i ZZSK wymienione antygeny występują rzadziej niż u pacjentów bez NChZJ — od 25% do 78% w zależności od pochodzenia etnicznego. Niedawno wykazano korelacje między występowaniem pewnych wariantów genu receptora interleukiny 23 (IL23R) oraz głównego kompleksu zgodności tkankowej (MCH, *major histocompatibility complex*) w ChLC a występowaniem ZZSK.

LECZENIE

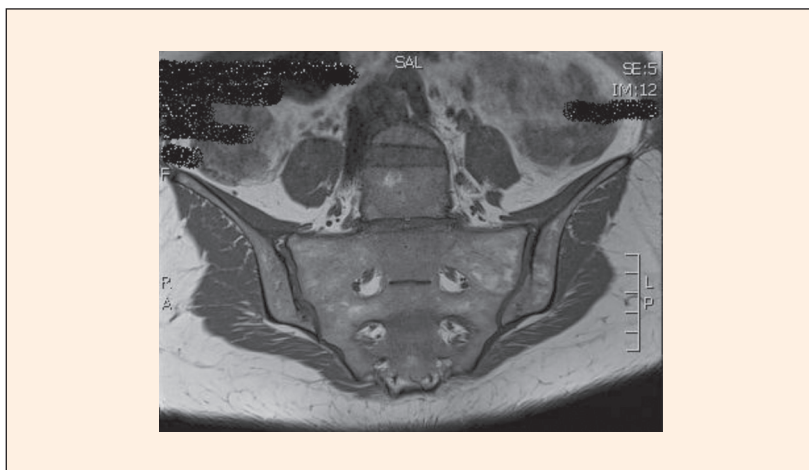
Leczenie farmakologiczne

Główną zasadą w leczeniu artropatii obwodowych z zajęciem dużych stawów jest opóźnienie zapalenia przewodu pokarmowego, ponieważ prowadzi to do wycofania się objawów ze strony układu ruchu. Niestety, u części pacjentów pomimo ustąpienia objawów ze strony przewodu pokarmowego zapalenie stawów utrzymuje się. Jak już wspomniano, nasilenie dolegliwości stawowych w przebiegu artropatii typu 2 i 3 nie zależy od aktywności NChZJ.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLZP) skutecznie znoszą ból, obrzęk i sztywność stawów u większości pacjentów, ale ich stosowanie może wywołać nawrót NChZJ. Zamiast klasycznych NLPZ zaleca się zatem selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (celekoksyb, etorykoksyb), których bezpieczeństwo u chorych z NChZJ zostało wykazane w badaniach z randomizacją [9, 10]. W cięższych przypadkach wykonuje się dostawowe iniekcje kortykosteroidów.

Sulfasalazyna (2–3 g/d.) łagodzi bóle drobnych stawów obwodowych, ale nie ma wpływu na duże stawy ani dolegliwości ze strony kręgosłupa. Powinna być lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z artropatią typu 2 w przebiegu WZJG.

Skuteczność azatiopryny i metotreksatu w łagodzeniu artropatii u pacjentów z NChZJ nie była badana. Wiadomo jednak, że metotreksat jest skuteczny w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i dlatego stosuje się go w także w leczeniu spondyloartropatii seronegatywnych. Nie ma natomiast dowodów na skuteczność azatiopryny w obwodowym zapaleniu stawów.



Rycina 3. Podchrzęstnie w kości krzyżowej w części przednio-górnej po stronie lewej widoczna jest niewielka strefa obrzęku szpiku — obraz odpowiada wczesnym zmianom w przebiegu zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych

Dane na temat leków biologicznych w artropatiach towarzyszących NChZJ są ograniczone. Infliksymab był stosowany u 24 pacjentów z zapaleniem stawów i aktywną lub nieaktywną ChLC, których porównano z grupą podobnych pacjentów, którzy nie otrzymali tego leku [11]. Leczenie infliksymabem korelowało z szybszym ustępowaniem dolegliwości stawowych, a najlepsze efekty uzyskano wśród pacjentów z artropatią typu 1. Chociaż nie było badań specjalnie zaprojektowanych do oceny adalimumabu w zapaleniu stawów w przebiegu NChZJ, to wykazano skuteczność tego leku u pacjentów z ZZSK i współistniejącą ChLC [12].

Leczenie operacyjne

W WZJG resekcja chirurgiczna jelita grubego zwykle powoduje remisję obwodowego zapalenia stawów, ale nie ma wpływu na artropatie osiowe. Wydaje się, że artropatia typu 1 koreluje z cięższym przebiegiem WZJG i stąd z większym odsetkiem pacjentów operowanych z powodu tej choroby. W ChLC leczenie operacyjne powoduje zmniejszenie częstości występowania objawów stawowych [13].

OSTEOPOROZA

Osteoporoza jest chorobą szkieletu, którą charakteryzuje zmniejszona masa kostna oraz mikrostrukturalne zmiany w budowie kości, które powodują ich kruchość i zwiększają podatność na złamania (ryc. 4). Osteoporoza pojawia się wtedy, gdy resorpcja tkanki kostnej przeważa nad jej tworzeniem i może wynikać ze



Rycina 4. Osteoporoza przystawowa i obrzęk tkanek miękkich obu dłoni. Oprócz tych nieprawidłowości widoczne są zmiany zwyrodnieniowe

zmniejszonej syntezy macierzy kości przy prawidłowej resorpcji (tak działają kortykosteroidy) albo ze zwiększonej resorpcyjnej aktywności osteoklastów, jak to się dzieje w stanach zapalnych. W NChZJ osteoklasty są aktywowane bezpośrednio przez cytokiny produkowane przez aktywowane limfocyty, a wśród nich RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*), IL-1B (interleukin) oraz IL-6.

Wielkość masy kostnej jest najlepszym wskaźnikiem ryzyka złamań, a densytometria standardową metodą jej pomiaru. Jest to metoda nieinwazyjna, dokładna i powtarzalna. Pomiary wykonuje się najczęściej w obrębie krętarza kości udowej i w kręgach lędźwiowych, rzadziej w kościach przedramienia. Wyniki przedstawia się w postaci mineralnej gęstości kości (g/cm^2), wskaźnika Z, czyli liczby odchyłeń standardowych powyżej lub poniżej średniego wyniku u osób w wieku pacjenta, tej samej płci, w danej grupie etnicznej lub wskaźnika T, czyli liczby odchyłeń standardowych powyżej lub poniżej średniego wyniku u osób w wieku 30 lat tej samej płci, w danej grupie etnicznej. Osteoporozę rozpoznaje się, gdy wskaźnik T jest mniejszy niż $-2,5$.

Badania dodatkowe przydatne w przypadku stwierdzenia zmniejszonej gęstości kości obejmują oznaczenia wapnia, kreatyniny, witaminy D, fosfatazy zasadowej i parahormonu oraz testosteronu u mężczyzn.

U pacjentów z NChZJ najważniejsze czynniki ryzyka to aktywna choroba i długotrwałe lub

powtarzane stosowanie kortykosteroidów. Inne czynniki ryzyka swoiste dla pacjentów z NChZJ to niska masa ciała i przebyta resekcja jelita cienkiego. Pozostałe czynniki są podobne jak w populacji ogólnej i obejmują przebyte złamania, dodatni wywiad rodzinny w kierunku osteoporozy, małą aktywność fizyczną, hipogonadyzm, palenie papierosów, niedobór witaminy D, nadmierne spożycie alkoholu, stosowanie niektórych leków i płeć żeńską. Całkowita częstość osteoporozy u pacjentów z NChZJ wynosi około 15%, ale jest wyższa u osób starszych. Ryzyko osteoporozy w ChLC i WZJG oraz u obu płci jest podobne, a całkowite ryzyko złamań jest o około 40% większe niż populacji ogólnej i także rośnie z wiekiem [14, 15].

Profilaktyczne zalecenia wskazane u wszystkich pacjentów z NChZJ obejmują utrzymywanie aktywności fizycznej, niepalenie papierosów i ograniczone (sporadyczne) spożywanie alkoholu. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy (obecność przynajmniej jednego czynnika ryzyka spośród powyżej wymienionych) zaleca się wykonanie densytometrii.

Stosowanie kortykosteroidów powinno być ograniczone do niezbędnego minimum. Jeśli jest to zasadne, zamiast kortykosteroidów o działaniu systemowym należy stosować budezonid. W przypadku steroidozależności zaleca się wprowadzenie leczenia immunosupresyjnego lub biologicznego. Skuteczne leczenie przeciwzapalne jest najlepszą metodą zapobiegania osteoporozie, ponieważ w remisji gęstość kostna jest większa niż w aktywnej chorobie, a jej wartość pozytywnie koreluje z długością trwania remisji.

Zarówno *American Gastroenterology Association* (AGA) jak i *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) zalecają suplementację wapnia i witaminy D u pacjentów z obniżoną masą kostną i zawsze w trakcie kortykoterapii [15, 16]. Proponowane dawki to 400–800 j.m. witaminy D oraz 1000–1500 mg wapnia dziennie. Skuteczność takiego postępowania w profilaktyce złamań u pacjentów z NChZJ nie została dotąd wykazana, ale wiadomo, że prowadzi ono do zwiększenia masy kostnej. Profilaktyczne stosowanie bisfosfoniaków w NChZJ nie jest zalecane.

Zgodnie z wytycznymi ECCO bisfosfoniaki są wskazane u osób z obniżoną gęstością kostną i dodatkowymi czynnikami ryzyka złamań. Skuteczność doustnego rocznego leczenia rizedronianem wykazano w badaniu z randomizacją i grupą kontrolną przyjmującą placebo [17]. W przypadku ChLC z zajęciem jelita cienkiego prawdopodobnie lepsze jest zastosowanie preparatu dożylnego [18].

1. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P., Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1116–1122.
2. Scarpa R., del Puente A., D'Arienzo A. i wsp. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 373–377.
3. Orchard T.R., Chua C.N., Ahmad T. i wsp. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714–718.
4. Orchard T.R., Wordsworth B.P., Jewell D.P. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387–391.
5. Queiro R., Maiz O., Intxausti J. i wsp. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin. Rheumatol.* 2000; 19: 445–449.
6. Orchard T.R., Holt H., Bradbury L. i wsp. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 193–197.
7. Lanna C.C., Ferrari Mde L., Rocha S.L. i wsp. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27: 503–509.
8. Turkcapar N., Toruner M., Soykan I. i wsp. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol. Int.* 2006; 26: 663–668.
9. Mahadevan U., Loftus E.V. Jr, Tremaine W.J., Sandborn W.J. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 910–914.
10. El Miedany Y., Youssef S., Ahmed I., El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 311–317.
11. Generini S., Giacomelli R., Fedi R. i wsp. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 1664–1669.
12. van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M.H. i wsp. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2136–2146.
13. Orchard T.R., Jewell D.P. The importance of ileocaecal integrity in the arthritic complications of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 1999; 5: 92–97.
14. van Staa T.P., Cooper C., Brusse L.S. i wsp. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003; 125: 1591–1597.
15. Bernstein C.N., Leslie W.D., Leboff M.S. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795–841.
16. Van Assche G., Dignass A., Reinisch W. i wsp. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J. Crohns Colitis* 2010; 4: 63–101.
17. Henderson S., Hoffman N., Prince R. A double-blind placebo-controlled study of the effects of the bisphosphonate risedronate on bone mass in patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 119–123.
18. Stokkers P.C., Deley M., Van Der Spek M. i wsp. Intravenous pamidronate in combination with calcium and vitamin D: highly effective in the treatment of low bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41: 200–204.