

Justyna Wasielica-Berger

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Osteoporoza w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Osteoporosis in inflammatory bowel diseases

STRESZCZENIE

Częstość osteoporozy i złamań u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ) jest wyższa niż w populacji ogólnej. Wykazano, że przestrzeganie wytycznych profilaktyki i leczenia osteoporozy u tych chorych zmniejsza ryzyko złamań nawet o 50%. W ar-

tykule przedstawiono podstawowe informacje dotyczące problemu osteoporozy w NChZJ.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 3, 96–101

Słowa kluczowe: osteoporoza, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna

ABSTRACT

Osteoporosis and bone fracture is more common in patients with inflammatory bowel diseases (IBD), than in general population. Adherence to the guidelines of prophylaxis and treatment of osteoporosis in IBD patients reduces

the risk of fracture up to 50%. This article presents basic information on the problem of osteoporosis in IBD patients.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 3, 96–101

Key words: osteoporosis, ulcerative colitis, Crohn's disease

DEFINICJA

Osteoporoza jest chorobą charakteryzującą się zmniejszeniem odporności mechanicznej kości spowodowanym ich małą gęstością mineralną i zaburzoną mikroarchitekturą [1]. Sprzyja ona złamaniom niskoenergetycznym, czyli następującym po niewielkich urazach.

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Częstość osteoporozy u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ) wynosi 26–42% [2, 3]. Jest to więcej w porównaniu z częstością w populacji ogólnej po 50. roku życia, gdzie wynosi 20–33% u kobiet i 13–32% u mężczyzn. NChZJ bardziej wpływają na obniżenie gęstości mineralnej kości u mężczyzn niż u kobiet, co powoduje, że ryzyko złamań w przypadku NChZJ jest podobne u obu płci.

U pacjentów z NChZJ osteoporoza rozwija się też w młodszym wieku niż w populacji ogólnej [4]. Względne ryzyko (RR, *relative risk*) złamań szyjki kości udowej u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) i chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) w porównaniu z osobami bez NChZJ wynosi odpowiednio 1,4 i 1,5 [2]. W przypadku ChLC jej lokalizacja nie ma istotnego wpływu na gęstość masy kostnej. Częstość osteoporozy jest większa u pacjentów po resekcji jelita.

Fizjologicznie szczytową masę kostną osiąga się między 20. a 30. rokiem życia, a następnie z reguły obserwuje się jej powolny spadek [5]. Jeżeli zachorowanie na NChZJ nastąpi w dzieciństwie, szczytowa masa kostna, którą osiągają pacjenci, jest często niższa niż u zdrowych rówieśników. Natomiast w starszym wieku gęstości ich kości obniża się szybciej niż w populacji ogólnej. Składają się

Adres do korespondencji:

dr n. med. Justyna Wasielica-Berger
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych UM
ul. M. Słodowskiej-Curie 24a,
15–275 Białystok

na to zaburzenia wchłaniania, niska masa ciała, mała aktywność fizyczna, steroidoterapia i hipogonadyzm, który stwierdzano nawet u 37% mężczyzn z NChZJ i osteoporozą [3]. Istnieją dowody na to, że sama obecność aktywnego stanu zapalnego wpływa negatywnie na gęstość mineralną kości niezależnie od stosowania steroidów [6]. Prawdopodobnie dzieje się tak za pośrednictwem zwiększonego stężenia interleukiny 1 i 6 oraz czynnika martwicy guza (TNF- α , *tumor necrosis factor alfa*), który pobudza komórki stromalne szpiku i limfocyty do produkcji cytokiny RANKL stymulującej osteoklastogenezę, a także hamuje wytwarzanie kości przez osteoblasty poprzez indukację DKK-1, inhibitora ścieżki Wnt w osteoblastach [7]. Leki biologiczne blokujące TNF- α zapobiegają układowej resorpcji kości, a efekt ten jest bardziej wyrażony u pacjentów z NChZJ w porównaniu z pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) [8].

OBJAWY

Osteoporoza nie powoduje widocznych zmniejszeń kości ani bólu. Jedyną jej konsekwencją jest zwiększona podatność kości na złamania. Najczęściej dochodzi do złamań kompresyjnych kręgow, które stwierdzano nawet u 20% pacjentów z ChLC [4]. Tylko 25–30% złamań kręgow przebiega z ostrym zespołem bólowym, przez co złamania te często pozostają niezdiagnozowane, a ich częstość niedoszacowana [1]. Rozpoznawanie złamań bezobjawowych ma znaczenie, ponieważ udowodniono, że przebycie złamania niskoenergetycznego jest silnym czynnikiem ryzyka kolejnych złamań i pacjenci tacy powinni być leczeni farmakologicznie niezależnie od innych czynników ryzyka, a nawet wyniku densytometrii [1]. Drugie co do częstości złamania szyjki kości udowej łączą się z ostrym zespołem bólowym i często są powodem przewlekłej utraty sprawności chorego, co przyczynia się do zwiększonej śmiertelności.

DIAGNOSTYKA

Ponieważ do chwili złamania osteoporoza nie daje objawów, jedynym sposobem jej wykrycia jest wykonanie densytometrii. Badanie to opiera się na pomiarze absorpcji promieniowania X przez kość, co zależy od jej gęstości mineralnej. Dawka promieniowania rentgenowskiego jest niska, mniejsza od stosowanej przy prześwietleniu klatki piersiowej [9]. Naj-

częstszym miejscem pomiaru jest szyjka kości udowej lub alternatywnie kręgosłup lędźwiowy. Wynik może być zafalszowany w razie przebytych w tych miejscach złamań. Pomimo obowiązku standaryzacji ustawień sprzętowych istnieje reguła, aby u danego pacjenta badania kontrolne wykonywać na tym samym aparacie, na którym wykonano badanie wyjściowe. Wynik jest podany w postaci wskaźników, które mówią, o ile odchylen standardowych wynik badanej osoby różni się od normy dla zdrowych młodych dorosłych (wskaźnik T) lub wartości średnich u rówieśników (wskaźnik Z). Kryterium rozpoznania osteoporozy u kobiet po menopauzie i mężczyzn po 50. roku życia jest wskaźnik T mniejszy niż $-2,5$, a osteopenii wskaźnik T pomiędzy -1 a $-2,5$ [1]. Osteopenia nie zwiększa jeszcze istotnie ryzyka złamań, ale przepowiada progresję do osteoporozy. U osób poniżej 50. roku życia rzadko używa się terminu osteoporoza, a mówi się raczej o zmniejszonej gęstości mineralnej kości, o której informuje wskaźnik Z poniżej $-2,0$. Koszt densytometrii jest niewysoki i badanie to może być zlecone z Poradni Gastroenterologicznej.

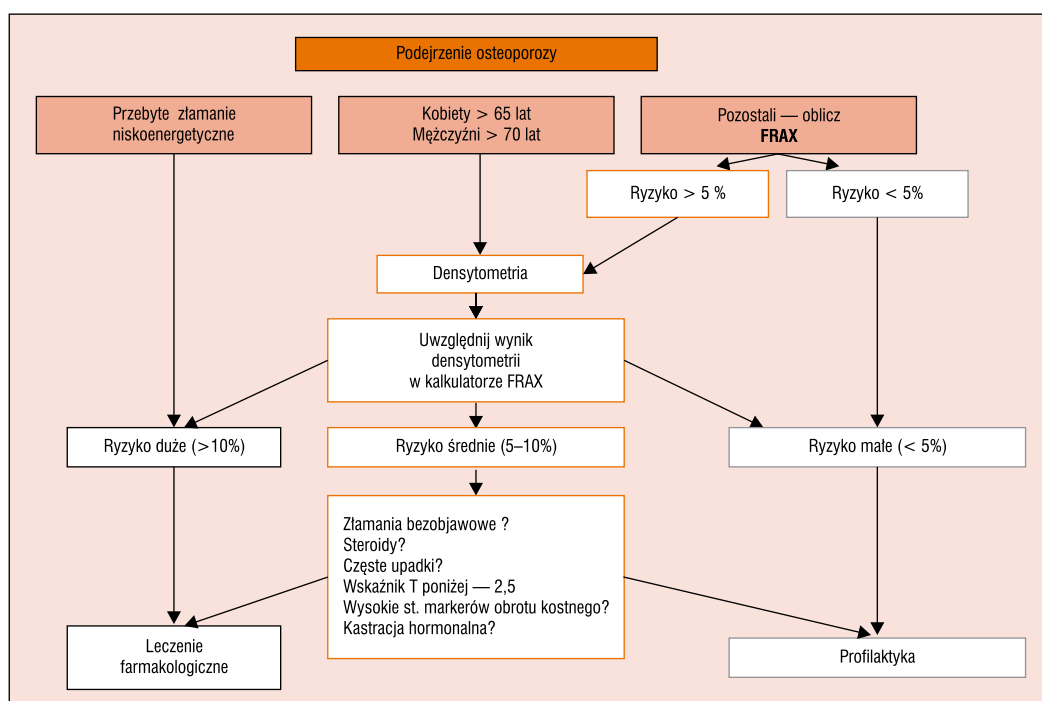
Brakuje aktualnych wytycznych dotyczących diagnostyki, leczenia i profilaktyki osteoporozy u pacjentów z NChZJ. Ostatnie takie wytyczne, wydane przez Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (BSG, *British Society of Gastroenterology*), pochodzą z 2007 roku [2]. W 2013 roku zostały zaktualizowane zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie dotyczące populacji ogólnej [1] oraz ukazały się wytyczne suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej [10]. Zalecenia te należy ekstrapolować również na pacjentów z NChZJ.

Istotną zmianą jest zalecenie kierowania się w postępowaniu indywidualnie wyliczonym dla każdego pacjenta 10-letnim ryzykiem złamania [1]. Do takiego obliczenia został zatwierdzony kalkulator FRAX, który jest dostępny online po wpisaniu w okno dowolnej wyszukiwarki internetowej hasła: „FRAX Polska”. U pacjenta z NChZJ warto z takiego kalkulatora skorzystać przynajmniej raz w roku. Wprowadza się do niego dane o następujących czynnikach ryzyka: wiek i płeć pacjenta, przebyte złamania, złamania biodra u rodziców, palenie tytoniu, spożywanie 3 i więcej jednostek alkoholu na dobę, RZS, stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) obecne lub uprzednio w dawce co najmniej 5 mg na dobę przez ponad 3 miesiące i obecność chorób

predysponujących do osteoporozy wtórnej, takich jak na przykład: NChZJ, celiakia lub przewlekła choroba wątroby. Wprowadzenie do kalkulatora wyniku densytometrii jest opcjonalne. Jeżeli pacjent już kiedyś przeżył złamanieiskoenergetyczne lub jeśli indywidualne ryzyko złamania liczone według FRAX wynosi ponad 10%, należy włączyć leczenie farmakologiczne. Jeżeli indywidualne ryzyko złamania nie przekracza 5%, pacjent wymaga jedynie działań profilaktycznych. Jeżeli ryzyko złamania mieści się w przedziale 5–10%, w celu ustalenia wskazań do leczenia należy wykonać densytometrię i uwzględnić dodatkowe czynniki ryzyka, jak na przykład częste upadki (powyżej dwóch w roku) czy złamania bezobjawowe wykryte w badaniach RTG (ryc. 1).

Badanie densytometryczne u pacjentów z NChZJ wykonuje się, gdy wynik może przesądzić o włączeniu leczenia lub w celu monitorowania jego skuteczności. Wskazania to:

- przewlekłe aktywna choroba, utrata ponad 10% masy ciała, BMI < 20, wiek powyżej 70 lat (z uwagi na wysokie ryzyko osteoporozy nawet przy braku innych czynników obciążających),
- pośrednie ryzyko złamania wyliczone na podstawie kalkulatora FRAX (5–10% w ciągu 10 lat),
- steroidoterapia (tab. 1),
- zamiar włączenia bisfosfonianów niezależnie od pierwotnego wskazania w celu możliwości późniejszego monitorowania skuteczności leczenia.



FRAX — kalkulator do obliczania indywidualnego ryzyka złamania

Rycina 1. Schemat postępowania diagnostycznego i leczniczego przy podejrzeniu osteoporozy [1]

Tabela 1. Zalecenia brytyjskie i polskie dotyczące profilaktyki osteoporozy posteroioidowej [1, 2]

	Wytyczne BSG — 2007 r. [2]	Wytyczne polskie — 2013 r. [1]
Suplementacja witaminy D i wapnia	Wszyscy leczeni GKS	Wszyscy leczeni GKS
Bisfosfoniany	> 65. roku życia rozważ włączenie równocześnie z GKS	> 65. roku życia jeśli GKS w dawce równoważnej > 7,5 mg prednizonu przez > 3 miesiące
	< 65. roku życia jeśli GKS dłużej niż 3 miesiące wykonaj densytometrię i włącz przy wskaźniku T < -1,5	Po 50. roku życia jeśli wskaźnik T < -1,5
	< 65. roku życia jeżeli są dodatkowe czynniki ryzyka, na przykład: ciężki przebieg choroby, małe BMI	Po 50. roku życia jeśli FRAX > 5%

BBSG — Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; GKS — glikokortykosteroidy; BMI — wskaźnik masy ciała; FRAX — kalkulator do obliczania indywidualnego ryzyka złamania

PROFILAKTYKA OSTEOPOROZY I ZŁAMAŃ NISKOENERGETYCZNYCH

Zalecenia dietetyczne obejmują należne spożycie następujących składników wpływających na odbudowę kości:

- białko — około 1,2 g/kg masy ciała,
- potas > 3500 mg/d.,
- magnez > 300 mg/d.,
- wapń — 1000 mg/d., a u kobiet po menopauzie i mężczyzn powyżej 55. roku życia 1200 mg/d. (głównym źródłem są mleko i jego przetwory),
- witaminy D i K [1, 10].

Niedobór witaminy K jest w populacji ogólnej bardzo rzadki, a wpływ leczenia antagonistami witaminy K na osteoporozę kontrowersyjny [11]. Natomiast niedobór witaminy D jest w Polsce powszechny. Na całkowite stężenie witaminy D w surowicy składa się jej produkcja skórna i spożycie z pokarmem. W Europie Środkowej w okresie od października do marca nie ma optymalnych warunków słonecznych do powstawania wystarczających ilości witaminy D w skórze [12]. W miesiącach letnich dawkę taką zapewnia codzienna piętnastominutowa ekspozycja na słońce 18% powierzchni ciała (np. odsłonięte przedramiona i część nóg) w godzinach między 10.00 a 15.00. Zmniejszoną syntezę skórną obserwuje się u osób po 65. roku życia, u osób o ciemnej karnacji oraz osób stosujących kremy z filtrem UV. W związku z ryzykiem raka skóry, w zaleceniach dotyczących kąpieli słonecznych należy polecać umiar. Spośród produktów spożywczych najwięcej witaminy D zawierają tłuste ryby [13]. Zawartość witaminy D w przykładowych pokarmach przedstawiono w tabeli 2. Należy pamiętać, że obecnie wiele produktów spożywczych jest sztucznie wzbogacanych w witaminę D.

Niskie stężenie witaminy D w surowicy stwierdzano u 79% pacjentów z ChLC i 76% pacjentów z WZJG [14]. Pacjenci z NChZJ są predysponowani do niedoboru witaminy D i wapnia z powodu zaburzeń wchłaniania, stosowanej przez nich diety, a w trakcie zaostrzeń także często skróconego czasu przebywania na świeżym powietrzu. U pacjentów z NChZJ warto raz w roku oznaczać stężenie witaminy D w surowicy, aby podjąć decyzję o wyborze dawki profilaktycznej lub leczniczej. O niedoborze witaminy D świadczy też podwyższone stężenie parathormonu przy prawidłowym stężeniu wapnia w surowicy [2].

Zalecane spożycie witaminy D u dorosłych osób bez jej niedoboru wynosi 800–2000

Tabela 2. Zawartość witaminy D w produktach żywnościowych [13]

Nazwa produktu	Zawartość witaminy D (1 jm. = 0,025 µg)
Węgorz świeży	1200 jm./100 g
Śledź w oleju	808 jm./100 g
Dorsz świeży	40 jm./100 g
Łosoś (gotowany/ /pieczony)	540 jm./100 g
Makrela (gotowana/ /pieczona)	152 jm./100 g
Ryby z puszki (tuńczyk, sardynki)	200 jm./100 g
Żółtko jajka	54 jm./żółtko
Ser żółty	7,6–28 jm./100 g
Mleko ludzkie	1,5–8 jm./100 ml
Mleko krowie	0,4–1,2 jm./100 ml

jm./d. (20,0–50,0 µg/d.) w okresie od września do kwietnia [10]. Osoby o ciemnej karnacji, pracujące w nocy oraz osoby w wieku > 65 lat powinny spożywać dawkę profilaktyczną przez cały rok. Ponieważ nadmiar tkanki tłuszczowej kumuluje witaminę D, osoby otyłe (BMI ≥ 30 kg/m²) powinny spożywać 1600–4000 jm./d. (40–100 µg/d.) zależnie od stopnia otyłości przez cały rok. Dawki witaminy D w preparatach wielowitaminowych są niższe niż podane powyżej. Należy pamiętać, że dawki witaminy D dostarczonej z dietą i w postaci preparatów aptecznych dostępnych również bez recepty sumują się. Jeżeli przez dłuższy czas dzienna dawka witaminy D u osoby bez jej niedoboru będzie przekraczała 4000 jm./d., może dojść do działań niepożądanych w postaci hiperkalcemii, hiperkalciurii i kamicy nerek.

Dawki terapeutyczne witaminy D wynoszą 7000–10 000 jm./d. (175–250 µg/d.) zależnie od masy ciała. Ponieważ krążące metabolity witaminy D mają czas półtrwania rzędu 4–6 tygodni, odstępy pomiędzy dawkami witaminy D można wydłużać i podawać na przykład 50 000 jm./tydzień. Podczas stosowania dawek leczniczych oznaczenie stężenia witaminy D w surowicy należy wykonywać przynajmniej raz na 3 miesiące [10].

Głęboki niedobór witaminy D u dorosłych prowadzi do osteomalacji — choroby wiążącej się ze zniekształceniami kości i powodującej dolegliwości bólowe.

Rekomendacje dotyczące właściwej dziennej dawki wapnia odnoszą się do wapnia elementarnego. Spośród dostępnych form

chemicznych wapnia, największa jego ilość (niemal 40%) znajduje się w węglanie. Węglan wapnia wchłania się najlepiej, kiedy jest przyjmowany łącznie z posiłkiem. Przy równoczesnym stosowaniu inhibitorów pompy protonowej, leków blokujących H_2 oraz w przypadku bezkwasu wchłanianie węglanu wapnia pogarsza się [15]. Cytrynian wapnia zawiera 21% wapnia elementarnego, którego wchłanianie jest niezależne od posiłków i obecności kwasu. Dodatkową korzyścią z zastosowania cytrynianu wapnia jest zmniejszanie podwyższonego u pacjentów z NChZJ ryzyka kamicy moczowej. Wydalane przez nerki cytryniany wiążą wapń do rozpuszczalnych w wodzie kompleksów oraz podwyższają pH moczu, co poprawia rozpuszczalność kwasu moczowego [16].

Poza właściwą dietą w profilaktyce osteoporozy u pacjentów z NChZJ BSG zaleca: aktywność fizyczną (spacery, korzystanie ze schodów, prace domowe), rzucenie palenia, unikanie nadużywania alkoholu, intensywne leczenie NChZJ w celu osiągnięcia i utrzymania remisji [2]. W leczeniu NChZJ BSG zaleca unikać przedłużonej terapii steroidami, na przykład poprzez wczesne włączenie azatiopryny/merkaptopuryny, w ChLC rozważenie leczenia dietą elementarną lub polimeryczną przed włączeniem steroidów oraz stosowanie leczenia biologicznego lub chirurgicznego w postaci steroidozależnej. W razie konieczności steroidoterapii, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie krótki czas.

Steroidy powodują utratę masy kostnej poprzez bezpośrednie hamowanie syntezy macierzy przez osteoblasty, zmniejszenie absorpcji wapnia w jelicie i kanalikach nerkowych oraz powodowanie hipogonadyzmu, szczególnie u mężczyzn [17]. Do najbardziej gwałtownej utraty masy kostnej dochodzi w pierwszym roku leczenia [18]. Na ryzyko złamania wpływa łączna dawka i czas stosowania GKS [1]. Nie określono jak dotąd całkowicie „bezpiecznej” dawki GKS. Odporność mechaniczna kości podczas leczenia GKS jest mniejsza, niż wskazują wyniki badań densytometrycznych. Doustny budesonid jest steroidem działającym miejscowo z niską aktywnością systemową. Nie wykazano jednak jego przewagi nad steroidami systemowymi w prewencji osteoporozy przy leczeniu przewlekłym [19].

Istnieją drobne różnice pomiędzy stanowiskiem BSG a polskimi zaleceniami profilaktyki osteoporozy posteroïdowej (tab. 1).

W profilaktyce złamań istotne miejsce zajmuje też profilaktyka upadków. Częste

(> 2 w roku) upadki są wskazaniem do wdrożenia leczenia bisfosfonianem nawet u pacjentów z pośrednim ryzykiem złamań (5–10%) [1]. Profilaktyka upadków obejmuje czynniki środowiskowe (np.: usunięcie przeszkód architektonicznych, dobre oświetlenie) oraz zależne od pacjenta (korekcja wad wzroku, pomoce ortopedyczne, diagnostyka i leczenie kardiologicznych i neurologicznych przyczyn upadków).

LECZENIE OSTEOPOROZY

Lekami pierwszego rzutu są bisfosfoniany. Zmniejszają one resorbcję kości poprzez hamowanie enzymów osteoklastów i indukcję ich apoptozy. Wskazaniami do ich włączenia są przebyte złamaniaiskoenergetyczne (objawowe i bezobjawowe), wskaźnik T w densytometrii poniżej $-2,5$, wynik analizy FRAX powyżej 10% lub powyżej 5% w obecności dodatkowych czynników ryzyka oraz, w wybranych przypadkach, leczenie GKS [1].

Wszystkie bisfosfoniany są zarejestrowane do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie. Do leczenia osteoporozy niezależnie od płci i stanu hormonalnego oraz do profilaktyki osteoporozy posteroïdowej zarejestrowany jest tylko risedronian. Preparaty doustne alendronianu i risedronianu mogą być stosowane codziennie lub raz w tygodniu, a doustny preparat ibandronianu raz w miesiącu. Preparaty dożylnie ibandronianu oraz pamidronianu są przeznaczone do stosowania raz na 3 miesiące. Nie wykazano, aby u pacjentów z NChZJ objawy niepożądane po zastosowaniu bisfosfonianów były częstsze niż w populacji ogólnej [20, 21]. Jedynie u pacjentów z przelykową lokalizacją ChLC należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć zastąpienie preparatu doustnego dożylnym. Wykazano, że bisfosfoniany poprawiają gęstość mineralną kości u pacjentów z NChZJ i zmniejszają ryzyko złamań kręgow [21]. Trzeba pamiętać, że bisfosfoniany wywierają efekt terapeutyczny tylko w przypadku dostatecznej podaży wapnia i witaminy D. Bisfosfoniany można podawać bezterminowo, po 2 latach stabilnej remisji NChZJ warto jednak ponownie rozważyć wskazania do ich stosowania. Bisfosfonianów nie powinno stosować się w ciąży. Monitorowanie skuteczności leczenia można prowadzić przy pomocy wykonywanej co 1–2 lata densytometrii lub mierzonych w surowicy co 3–6 miesięcy markerów obrotu kostnego (C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha α kolagenu typu I lub osteokalcyna),

których stężenie przy prawidłowym leczeniu powinno obniżać się. Podstawowym wykładnikiem skuteczności leczenia jest brak nowych złamań.

W razie nietolerancji lub nieskuteczności bisfosfonianów w leczeniu można stosować raloksyfen, teryparatyd, kalcytoninę donosową. U mężczyzn warto oznaczyć stężenie testosteronu w surowicy i w razie niskich wartości prowadzić suplementację [2].

Na podstawie danych z dziesięcioletniej obserwacji 5736 pacjentów z WZJG Khan i wsp. [22] stwierdzili, że wytyczne dotyczące diagnostyki osteoporozy były przestrzegane jedynie u 23% chorych. W tym czasie złamania zostały zdiagnozowane u 1,4% chorych. Wykazano, że pacjenci, u których wykonano przesiewową densytometrię, częściej byli leczeni bisfosfonianem ($p < 0,001$), kalcytoniną ($p < 0,001$), witaminą D i wapniem ($p < 0,001$) oraz mieli o 50% mniejsze ryzyko złamania, niż chorzy, u których badania nie wykonano.

PODSUMOWANIE

Każdy gastroenterolog prowadzący pacjentów z NChZJ powinien przestrzegać zaleceń dotyczących profilaktyki osteoporozy i stosować działania mające na celu identyfikację chorych z wysokim ryzykiem złamań niskoenergetycznych. Leczenie farmakologiczne osteoporozy nie wymaga specjalnych uprawnień, jeśli jednak gastroenterolog z jakichkolwiek przyczyn się go nie podejmuje, powinien skierować pacjenta do porani leczenia osteoporozy.

Piśmiennictwo

1. Lorenc R., Głuszko P., Karczmarewicz E. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie — aktualizacja 2013. *Med. Prakt. wyd. spec. Reumatologia* 2013; 1: 1–44.
2. Lewis N.R., Scott B.B. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease. *BSG Guidelines in Gastroenterology*, June 2007; <http://www.bsg.org.uk>; 3.10.2015
3. Etzel J.P., Larson M.F., Anawalt B.D. i wsp. Assessment and management of low bone density in inflammatory bowel disease and performance of professional society guidelines. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17: 2122–2129.
4. Siffledeen J.S., Siminoski K., Jen H., Fedorak R.N. Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 721–728.
5. Löfman O., Larsson L., Toss G. Bone mineral density in diagnosis of osteoporosis: reference population, definition of peak bone mass, and measured site determine prevalence. *J. Clin. Densitom.* 2000; 3: 177–186.
6. Agrawal M., Arora S., Li J. i wsp. Bone, inflammation, and inflammatory bowel disease. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2011; 9: 251–257.
7. Ricciardi B.F., Paul J., Kim A. i wsp. Osteoporosis drug therapy strategies in the setting of disease-modifying agents for autoimmune disease. *Osteoporos. Int.* 2013; 24: 423–432.
8. Pazianas M. The effect of anti-TNF-alpha therapy on spinal bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1068: 543–556.
9. Damilakis J., Adams J.E., Guglielmi G., Link T.M. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur. Radiol.* 2010; 20: 2707–2714.
10. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. i wsp. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 319–327.
11. Booth S.L., Mayer J. Warfarin use and fracture risk. *Nutr. Rev.* 2000; 58: 20–22.
12. Krzyściński J.W., Jarostawski J., Sobolewski P.S. A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2011; 105: 106–112.
13. Kuchanowicz H., Nodolna I., Przygoda B. i wsp. Tabele składu i wartości odżywczej żywności. PZWL, Warszawa 2005.
14. Dumitrescu G., Mihai C., Dranga M., Prelicpean C.C. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and inflammatory bowel disease characteristics in Romania. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 2392–2396.
15. Recker R.R. Calcium absorption and achlorhydria. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 70–73.
16. Parks J.H., Coe F.L. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1986; 30: 85–90.
17. Reid I.R. Glucocorticoid osteoporosis — mechanisms and management. *Eur. J. Endocrinol* 1997; 137: 209–217.
18. Laan R.F., van Riel P.L., van de Putte L.B. i wsp. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 963–968.
19. Cino M., Greenberg G.R. Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 915–921.
20. van Bodegraven A.A., Bravenboer N., Witte B.I. i wsp. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Treatment of bone loss in osteopenic patients with Crohn's disease: a double-blind, randomised trial of oral risenedronate 35 mg once weekly or placebo, concomitant with calcium and vitamin D supplementation. *Gut* 2014; 63: 1424–1430.
21. Melek J., Sakuraba A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12: 32–44.
22. Khan N., Abbas A.M., Almkhatar R.M. i wsp. Adherence and efficacy of screening for low bone mineral density among ulcerative colitis patients treated with corticosteroids. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109: 572–578.

