



Patryk Philavong<sup>1</sup>, Magda Żołądek<sup>1</sup>, Marta Nowaczyk<sup>1</sup>, Krzysztof Linke<sup>2</sup>,  
Liliana Łykowska-Szuber<sup>2</sup>, Iwona Kreła-Kaźmierczak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe Katedry i Kliniki Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Osteoporoza posteroïdowa w chorobie Leśniowskiego-Crohna — studium przypadku

## Steroid-induced osteoporosis in Crohn's disease — a case report

### STRESZCZENIE

Choroba Leśniowskiego-Crohna cechuje się przewlekłym przebiegiem i wymaga długotrwałego leczenia. Intensywna steroidoterapia prowadzi do wystąpienia licznych powikłań, w tym wtórnej osteoporozy. Wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych (densytometria), właściwa profilaktyka oraz wdrożenie leczenia

w odpowiednim czasie minimalizują negatywne skutki steroidoterapii. W niniejszym artykule opisano pacjenta, u którego wystąpiła posteroïdowa osteoporoza w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 1, 36–41**

**Słowa kluczowe: osteoporoza, choroba Leśniowskiego-Crohna, glikokortykosteroidy, powikłania**

### ABSTRACT

Crohn's disease is a serious long term medical problem. Intense steroid therapy leads to a number of complications including secondary osteoporosis. Appropriate diagnostic procedures (densitometry), prevention and early implementation of treatment can minimize the

negative effects of steroids. In this article we present a patient with steroid-induced osteoporosis in Crohn's disease.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 1, 36–41**

**Key words: osteoporosis, Crohn's disease, steroids, complications**

### WSTĘP

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) należy do nieswoistych chorób zapalnych (NChZJ) o przewlekłym przebiegu oraz bogatej symptomatologii jelitowej i pozajelitowej. Choć jej etiopatogeneza nie jest do końca poznana, zwraca się uwagę na czynniki genetyczne oraz mechanizmy autoimmunologiczne. Warte podkreślenia są powikłania metaboliczne związane zarówno z niedożywieniem, jak i nieprawidłowościami procesu mineralizacji kości. Poza stanem zapalnym obejmującym

potencjalnie cały układ pokarmowy choroba może się manifestować również chorobami kości i stawów oraz, rzadziej, pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, rakiem dróg żółciowych, stłuszczeniem wątroby czy zapaleniem błony naczyniowej oka. W niniejszym artykule skoncentrowano się na jednej z głównych pozajelitowych manifestacji choroby istotnie wpływającej na jakość życia pacjentów i będącej poważnym problemem klinicznym — obniżonej gęstości mineralnej tkanki kostnej, osteopenii i osteoporozie, których następstwem mogą być złamania kości. Osteo-

#### Adres do korespondencji:

Patryk Philavong  
Studenckie Koło Naukowe  
Katedry i Kliniki Gastroenterologii  
Żywienia Człowieka  
i Chorób Wewnętrznych  
UM im. K. Marcinkowskiego  
ul. Przybyszewskiego 49  
60–355 Poznań  
tel.: 72 751 74 89  
e-mail: sulivanh92@gmail.com

porozę w przebiegu NChZJ warunkuje wiele czynników, często jest jednak powikłaniem przewlekłej terapii glikokortykosteroidami.

## OPIS PRZYPADKU

Chorobę u przedstawianego pacjenta rozpoznano w 1999 roku na podstawie objawów klinicznych — silnych bólów brzucha, luźnych stolców, stanów podgorączkowych i spadku masy ciała o 38 kg w okresie 6 miesięcy oraz na podstawie badania histopatologicznego materiału pobranego podczas appendektomii, w którym stwierdzono ziarniniaki nieserowaciejące. Pacjent od momentu rozpoznania choroby był leczony metyloprednizolonem w dawkach nie mniejszych niż 8 mg na dobę oraz mesalazyną.

Dynamika choroby i agresywne leczenie w okresach zaostrzeń glikokortykosteroidami wywołało osteoporozę. Złamania trzonów kręgów odcinka piersiowego kręgosłupa, złamanie żeber oraz zmiany zwyrodnieniowe spowodowały deformację kręgosłupa (zmniejszenie wzrostu o 11 cm) i dolegliwości bólowe kręgosłupa. Od 2004 roku chory regularnie korzysta z rehabilitacji, między innymi ćwiczeń wzmacniających mięśnie brzucha, grzbietu i pośladków, ćwiczeń izometrycznych i precyzyjnych obu rąk, magnetoterapii na obręcz biodrową, krioterapii na stawy kolanowe i ćwiczeń na cykloergometrze. W latach 2004–2016 pacjent kilkakrotnie miał wykonane badanie densytometryczne kości kręgosłupa odcinka lędźwiowego L2-L4 i bliższego odcinka kości udowej (neck) za pomocą densytometrycznej absorpcyjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego. W przedstawionej

tabeli uwzględniono wartości gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*), wartości wskaźników T-score i Z-score (tab. 1). Wynik badania z lutego 2004 roku wykazał średnią gęstość mineralną kości nasady bliższej kości udowej równą 0,598 g/cm<sup>2</sup>, co stanowi 55% szczytowej masy kostnej (T score: -3,8) oraz 58% masy kostnej stosownej do wieku (Z score: -3,3). Rozpoznano osteoporozę i wprowadzono leczenie bisfosfonianem (alendronian), alfa-kalcydołem oraz preparatem wapnia z witaminą D3. Dzięki terapii w 2013 roku w kontrolnym badaniu densytometrycznym nasady bliższej kości udowej uzyskano poprawę wskaźnika T-score (-1,4) i Z-score (1,0), co pozwoliło na odstawienie bisfosfonianu. W badaniu kontrolnym nasady bliższej kości udowej z maja 2016 roku T-score wynosił -1,7, a Z-score -1,3. Wdrożono profilaktykę osteoporozy (suplementację wapnia i witaminy D). Obecnie z powodu bólów stawów biodrowych oraz kolanowych pacjent zażywa doraźnie nimesulid. W kwietniu 2016 roku w badaniu RTG stawów biodrowych opisano zmiany zwyrodnieniowe, bardziej nasilone po stronie prawej, osteoporozę kości miednicy oraz zmiany osteosklerotyczno-lityczne w górno-bocznych częściach obu głów kości udowych (ryc. 1); w badaniu RTG stawów kolanowych i krzyżowo-biodrowych opisano obustronne sklerotyzacje podchrzęstne (ryc. 2, 3). Ze względu na obraz kliniczny oraz wynik badania RTG rozważa się wykonanie endoplastyki.

Pacjent przyjmuje obecnie mesalazynę (2,0 g), metoprolol (100 mg), cilazapril (5 mg), wapń (500 mg), magnez (200 mg) oraz witaminę D3 (800 j.).

**Tabela 1.** Zmiany wartości BMD, T-score i Z-score w badaniach densytometrycznych na przestrzeni lat 2004–2016 u opisywanego pacjenta. Zwraca uwagę wyraźna poprawa parametrów w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i ich wahania w obrębie szyjki kości udowej

Data badania	Nasada bliższa kości udowej			Odcinek L2–L4 kręgosłupa		
	BMD	T-score	Z-score	BMD	T-score	Z-score
02.2004 r.	0,598 g/cm <sup>2</sup>	-3,8	-3,3	0,793 g/cm <sup>2</sup>	-3,7	-3,3
12.2004 r.				0,785 g/cm <sup>2</sup>	-3,6	-3,2
12.2005 r.	0,738 g/cm <sup>2</sup>	-2,7	-2,3	1,012 g/cm <sup>2</sup>	-1,9	-1,6
02.2007 r.	0,755 g/cm <sup>2</sup>	-2,4	-2,1			
03.2009 r.	0,865 g/cm <sup>2</sup>	-1,7	-1,4			
11.2009 r.	0,905 g/cm <sup>2</sup>	-0,62	-0,62	1,282 g/cm <sup>2</sup>	0,68	0,41
03.2012 r.	1,054 g/cm <sup>2</sup>	-0,1	0,4	1,337 g/cm <sup>2</sup>	1,1	1,3
04.2016 r.	0,976 g/cm <sup>2</sup>	-1,7	-1,3	1,455 g/cm <sup>2</sup>	1,8	2,0

BMD (*bone mineral density*) — gęstość mineralna kości



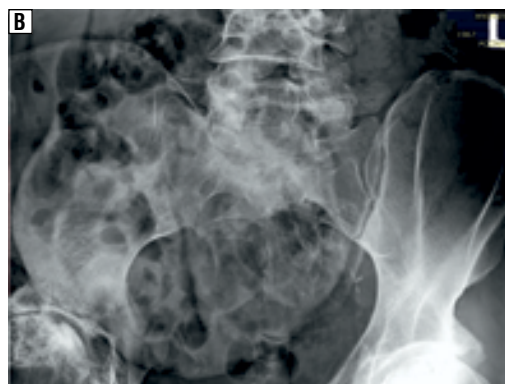
**Rycina 1.** RTG stawów biodrowych (kwiecień 2016 roku). Głowy obu kości udowych ze zmianami osteosklerotyczno-litycznymi w górno-bocznych częściach; obustronne zmiany zwyrodnieniowe w stawach biodrowych ze sklerotyzacją podchrzęstną powierzchni stawowych



**Rycina 2.** RTG kolana lewego boczne (kwiecień 2016 rok). Widoczna sklerotyzacja podchrzęstna powierzchni stawowych; w kłykciu przyśrodkowym kości udowej zmiany sklerotyczne

## DYSKUSJA

Przewlekłe metaboliczne powikłania ChLC należy rozpatrywać w trzech aspektach. Należy wziąć pod uwagę czynnik patogenetyczny, wykładnik zaawansowania i aktywności choroby oraz następstwa stosowanej farmakoterapii. Spośród wymienionych czynników szczególnie istotne są powikłania leczenia, które wyrażają się zaburzeniami mineralizacji kości. Przyczyn dolegliwości związanych z układem szkieletowym nale-



**Rycina 3A, B.** RTG stawów krzyżowo-biodrowych — skosy (kwiecień 2016 roku). Niewielka sklerotyzacja podchrzęstną powierzchni stawowych

ży doszukiwać się zarówno w upośledzeniu wchłaniania witamin, szczególnie tych rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K), jak również w metodach leczenia, zwłaszcza steroidoterapii [1]. Aktualna i całkowita dawka steroidu oraz niedobór witaminy D, korelujący z nasileniem choroby, są głównymi przyczynami rozwijającej się osteopenii (rozpoznawanej w badaniu densytometrycznym kości przy T-HYPERLINK „<https://pl.wikipedia.org/wiki/T-Score>”score od  $-1,0$  do  $-2,5$ ) i osteoporozy (T-score poniżej  $-2,5$ ) [2, 3].

Glikokortykosteroidy są konieczne do prawidłowego metabolizmu kości. Fizjologiczne stężenia kortyzolu pobudzają osteoblasty do syntezy kolagenu, a także regulują rekrutację i dojrzewanie osteoklastów, wpływając w ten sposób na wzrost BMD [4]. Choć przyczyna szybkiej utraty masy kostnej po włączeniu leczenia glikokortykosteroidami nie została definitywnie poznana, istnieją dowody na zwolnienie tempa syntezy kolagenu, osteokalcyny i fosfatazy alkalicznej oraz hamowanie mineralizacji macierzy kostnej w wyniku zastosowania dawek terapeutycznych. Szybsza apoptoza osteoblastów współlistnieje ze zmniejszeniem aktywności osteoklastów. Inne istotne mechanizmy pa-

togenetyczne prowadzące do zwiększenia resorpcji kostnej to hamowanie syntezy osteoprotegeryny, indukcja wytwarzania białka RANKL (*receptor activator for nuclear factor  $\kappa$  b ligand*), uczestniczącego w metabolizmie kości, oraz enzymu kolagenazy III. W obrazie morfometrycznym obserwuje się zmniejszenie grubości beleczek kostnych. W ChLC wskutek zaburzeń wchłaniania oraz nieprawidłowego metabolizmu wątrobowego dość charakterystyczny jest obraz osteomalacji [5].

Podczas gdy na początku leczenia przeważa nasiloną resorpcja spowodowana stosowaniem większych dawek, w leczeniu długotrwałym dominuje obniżenie tworzenia kości. Istotnym efektem długotrwałej steroidoterapii jest zmniejszenie jelitowego wchłaniania wapnia i przyspieszenie jego wydalania z moczem (kalciuria), co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc (w przypadku początkowej szybkiej utraty kości po wdrożeniu leczenia glikokortykosteroidami stężenie PTH może być prawidłowe). Stężenia 25(OH)D3 i 1,25(OH)D3 mogą być zarówno zwiększone, jak i zmniejszone przy jednoczesnej oporności na witaminę D3, manifestującej się brakiem poprawy bilansu wapniowego mimo podawania witaminy D3 [6, 7].

Utkanie histologiczne kości u chorych leczonych glikokortykosteroidami zależy od czasu leczenia i dawki [6]. Zdaniem większości badaczy dawka większa niż 7,5 mg prednizonu stosowana przez minimum 3 miesiące istotnie zmniejsza BMD. Zwiększone ryzyko złamań kompresyjnych pojawia się jeszcze przed wyraźnie zaznaczonym ubytkiem masy kostnej i jest szczególnie zauważalne w ciągu pierwszego półrocza terapii. Okazuje się, że przy tym samym BMD u chorych na NChZJ stosujących steroidoterapię złamania są częstsze niż u kobiet z osteoporozą pomonopauzalną [5]. Metaanaliza obejmująca wieloletnie obserwacje na dużej grupie badawczej wskazuje, że prawdopodobieństwo złamań nie zależy od wartości T-score [8, 9]. Do czynników ryzyka należą: nikotynizm, BMI (*body mass index*) < 20 kg/m<sup>2</sup>, przebyte złamania i płeć żeńska, choć niektórzy autorzy podają również płeć męską, zwłaszcza w populacji azjatyckiej [10]. Niezależnym czynnikiem niskiej BMD jest długość trwania choroby podstawowej, ponadto problem wzmożonej łamliwości kości dotyczy w szczególności osób dzieci, u których konsekwencje steroidoterapii mogą obejmować okres całego życia [11–13]. Przy okazji, warto zwrócić uwagę, że osteopenia występuje również u chorych

leczonych inhibitorem TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis alfa*), infliksimabem, stosowanym zazwyczaj w chorobie o cięższym przebiegu. Obniżony T-score wynika prawdopodobnie ze wzmożonej wówczas osteoklastogenezy, niebędącej bezpośrednim działaniem niepożądanym tego leku [14]. Wyniki badań donoszą, że leczenie podtrzymujące ChLC z zastosowaniem wspomnianego leku biologicznego zazwyczaj zwiększa BMD, a zatem wpływa pozytywnie na obraz kości [15].

W długotrwałej terapii glikokostykosteroidami najczęściej dochodzi do uszkodzeń trzonów kręgow, złamań w okolicy spojenia łonowego i kości długich, w tym kości udowej [5, 16]. Zarówno w ChLC, jak również we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego ryzyko osteopenii jest podobne (odpowiednio 56% i 48%) [17]. Według innych badań, częstość występowania osteopenii szacuje się na 30% populacji chorych z ChLC, natomiast osteoporoza występuje u około 12% chorych [18, 19].

Osteopenia i osteoporoza są ważnymi powikłaniami NChZJ, wpływają bowiem niekorzystnie na jakość życia. Następstwa steroidoterapii to jednak nie tylko zmniejszenie gęstości mineralnej kości, ale również jałowa martwica kości, głównie głowy kości długich. Ponadto wspomnieć trzeba o potencjalnym zmniejszeniu masy mięśniowej i sprawności fizycznej, co zwiększa ryzyko upadków. Deformacja szkieletu, zwłaszcza klatki piersiowej, może powodować zmniejszenie wydolności oddechowej [5].

Kluczowe dla normalizacji kondycji szkieletu jest zaprzestanie długotrwałej terapii glikokortykosteroidami. Przyjęto, że leczenie należy wdrażać przy wartości T-score niższej niż -1,5. Wydaje się, że słuszne jest stosowanie leków antyresorbcyjnych u każdego chorego z osteopenią lezonego ponad 3 miesiące dawką  $\geq$  7,5 mg prednizonu na dobę (lub ekwiwalentną) [5, 20]. Z reguły stosuje się również profilaktyczną dawkę witaminy D (0,59  $\mu$ g kalcitriolu, względnie 1,0  $\mu$ g alfa-kaldydołu na dobę) oraz wapnia (0,5–1,0 g na dobę) od początku steroidoterapii, kontynuowaną bezterminowo również po jej zakończeniu [21]. Ważne jest również zachowanie właściwych proporcji wapnia do fosforu — wykazano, że u chorych na NChZJ dieta zawiera znacznie mniej wapnia niż u osób zdrowych, a dodatkowo z upośledzone może być wchłanianie tego pierwiastka. Deficyt wapnia należy traktować jako odwracalny czynnik ryzyka osteoporozy. Zaleca się zatem

spożywanie pokarmów bogatych w wapń (mleko, produkty zbożowe, rośliny strączkowe). Obecna w mleku laktoza poprawia wchłanianie wapnia, choć jednocześnie trzeba pamiętać, że większość pacjentów z NChZJ z powodu jej nietolerancji stosuje dietę bezmleczną [22, 23]. Zmiany zapalne błony śluzowej jelit należą obok zmniejszenia ekspozycji na światło słoneczne, nieodpowiedniej diety czy stanów po resekcji jelita do głównych źródeł niedoboru witaminy D u pacjentów z ChLC. Konieczne jest zatem, aby zwrócić uwagę na rolę witaminy D w tej grupie chorych i zalecać jej właściwą suplementację, zwłaszcza że wywiera ona dodatkowo korzystny wpływ na mechanizmy modulacji procesu zapalnego u chorych na NChZJ [24, 25].

W celu oceny u badanego ryzyka złamania Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) opracowała metodę FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*). Umożliwia ona określenie dziesięcioletniego ryzyka złamań w obrębie szyjki kości udowej, kręgosłupa, kości przedramienia lub kości ramiennej. Uzyskiwany na kalkulatorze FRAX wynik poniżej 10% świadczy o niskim ryzyku złamań, zaś powyżej 20% o wysokim [6]. Lekami pierwszej linii w leczeniu osteoporozy są bisfosfoniany, wdrożone w terapii u opisywanego chorego. Warto rozważyć również hormonalną terapię zastępczą — dobre efekty uzyskiwano na przykład po zastosowaniu testosteronu [26] czy tamoksyfenu [27]. Lekiem hamującym aktywność osteoklastów jest też kalcytonina, nie zaleca się jej jednak w terapii pierwszego czy drugiego rzutu ze względu na pogłębienie niedoboru wapnia [28].

Wyniki leczenia posterooidowej osteopenii i osteoporozy są niejednoznaczne. Autorzy donoszą, że 24-miesięczne podawanie bisfosfonianu — rizedronianu połączone z suplementacją witaminy D i wapnia istotnie poprawiło gęstość kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa [29]. Wyniki innych badań wskazują z kolei, że sama suplementacja rekomendowanymi dawkami witaminy D i wapnia nie spowodowała pożądanego wzrostu BMD kręgów lędźwiowych w relacji rok do roku ( $\Delta$ BMDL/rok) [11]. U opisywanego pacjenta udało się uzyskać znaczącą poprawę — przy podaży metyloprednizolonu przez okres 3 tygodni w dawce 28 mg T-score wynosił  $-3,8$ , podczas gdy w 2013 roku wskaźnik wzrósł do wartości  $-1,0$ , co pozwoliło na odstawienie leczenia antyresorbcyjnego. Z związku z utrzymującą się osteopenią oraz cechami osteopo-

rozy w badaniu radiologicznym podtrzymano zalecenie suplementacji witaminy D.

## PODSUMOWANIE

Każdy lekarz prowadzący terapię pacjenta z NChZJ i osteoporozą będącą powikłaniem steroidoterapii powinien zapoznać się z zaleceniami *American College of Rheumatology* opracowanymi w 2010 roku dotyczącymi profilaktyki, leczenia i monitorowania choroby [6, 30]. Konieczne jest wykonywanie badań densytometrycznych kości u pacjentów z NChZJ. Warto podkreślić znaczenie właściwej profilaktyki i leczenia zaburzeń kostnych u pacjentów z NChZJ, szczególnie zaś z ChLC, gdyż dolegliwości te w znaczący sposób pogarszają kondycję psychofizyczną tych chorych.

## Piśmiennictwo

1. Grzymisławski M., Powikłania metaboliczne choroby Leśniowskiego-Crohna. *Prz. Gastroenterol.* 2006; 1: 61–64.
2. Robinson R., Al Azzawi F., Osteoporosis disease. *Dig. Dis. Sci.* 1998; 43: 2500–2506.
3. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. 2003
4. Wong G. Basal activities and hormone responsiveness of osteoblastic activity. *J. Biol. Chem.* 1979; 254: 6337–6340.
5. Papierska L., Rabijewski M. Osteoporoza posterooidowa. *Borgis — Postępy Nauk Medycznych* 2008; 6: 389–393.
6. Bachta A., Kulig M., Osteoporoza posterydowa. *Borgis — Postępy Nauk Medycznych* 2012; 3: 213–217.
7. Gennari C., Gonnelli S., Canalis E., Manelli F. PTH in pathogenesis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Front. Horm Res.* 2002; 30: 184–197.
8. Geusens P., de Nijs R., Lems W. i wsp. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 324–325.
9. McKenzie R., Reynolds J., O'Fallon A. i wsp. Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomized-placebo controlled trial. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 2222–2225.
10. Wada Y., Hisamatsu T., Naganuma M. i wsp. Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: a cross-sectional study. *Clin. Nutr.* 2015; 34: 1202–1209.
11. Krajcovicova A., Hlavaty T., Killinger Z. i wsp. Combination therapy with an immunomodulator and anti-TNF agent improves bone mineral density in IBD patients. *J. Crohns Colitis* 2014; 8: 1693–1701.
12. von Scheven E., Corbin K., Stagi S, Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2014; 12: 289–299.
13. Laakso S., Valta H., Verkasalo M. i wsp. Compromised peak bone mass in patients with inflammatory bowel disease — a prospective study. *J. Pediatr.* 2014; 164: 1436–43.e1.
14. Azzopardi N., Ellul P., Risk factors for osteoporosis in Crohn's disease: infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19: 1173–1178.

15. Bernstein M., Irwin S., Greenberg G. Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2031–2035.
16. Lukert B. Glucocorticoid and drug-induced osteoporosis. W: Favus M.J. (red.). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Philadelphia, Lippincott-Raven 1996; 278–283.
17. Dumitrescu G, Mihai C, Dranga M., Prelipcean C. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease from north-eastern Romania. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2013; 117: 23–28.
18. Hela S., Nihel M., Faten L. i wsp. Osteoporosis and Crohn's disease. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 403–407.
19. Lee N., Radford-Smith G., Taaffe D. i wsp. Bone loss in Crohn's disease: exercise as a potential countermeasure. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005; 11: 1108–1118.
20. Nawata H., Soen S., Takayanagi R. i wsp. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J. Bone Miner. Metab.* 2005; 23: 105–109.
21. Ringe J. Cöster A., Meng T. i wsp. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with calcium, vitamin D and D-metabolites. *Front. Horm. Res.* 2002; 30: 127–135.
22. Krzesiek E., Iwańczak B., Blitek A. i wsp. Ocena gęstości mineralnej kości i stężenia aktywnych metabolitów witaminy D3 w surowicy we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005; 14: 251–260.
23. Vernia P, Loizos P, Di Giuseppantonio I. i wsp. Dietary calcium intake in patients with inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis* 2014; 8: 312–317.
24. Kreła-Kaźmierczak I., Szymczak A., The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11: 1028–1032.
25. Kreła-Kaźmierczak I., Szymczak A., Łykowska-Szuber L. i wsp. Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2016; 25: 185–190.
26. Reid I., Wattie D., Evans M. i wsp. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1173–1177.
27. Fentiman I., Saad Z., Caleffi M. i wsp. Tamoxifen protects against steroid-induced bone loss. *Eur. J. Cancer* 1992; 28: 684–685.
28. Roux C., Dougados M., Calcitonin in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Front. Horm. Res.* 2002; 30: 145–149.
29. Van Bodegraven A., Bravenboer N., Witte B. i wsp. Treatment of bone loss in osteopenic patients with Crohn's disease: a double-blind, randomised trial of oral risedronate 35 mg once weekly or placebo, concomitant with calcium and vitamin D supplementation. *Gut.* 2014; 63: 1424–1430.
30. Grossman J.M. Gordon R., Ranganath V.K. i wsp. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010; 62: 1515–1526. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 464.