

Osteoporoza wtórna w chorobach układu pokarmowego *Secondary osteoporosis in gastrointestinal disease*

Olga Ciura¹, Maria Hareńska¹, Aleksandra Szuszkiewicz¹, Zofia Maszewska¹,
Aleksandra Grzelak¹, Maria Dobroń¹, Alicja Ewa Ratajczak^{1,2},
Agnieszka Dobrowolska¹, Iwona Krela-Kaźmierczak¹

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Osteoporoza uznawana jest za chorobę, która stanowi nie tylko problem zdrowotny, ale również socjoekonomiczny dzisiejszego świata. Choroba uznana została przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) za chorobę cywilizacyjną, nazwaną również „epidemią XXI wieku”. Jest to choroba wieloczynnikowa, na której rozwój wpływają między innymi takie czynniki jak predyspozycje genetyczne, zaburzenia hormonalne, niedożywienie czy przewlekła sterydoterapia [1]. Osteoporoza jest konsekwencją między innymi zaburzeń wchłaniania, niewystarczającego spożycia witamin i składników mineralnych, szczególnie witaminy D oraz wapnia. Istotne znaczenie ma również przewlekłe stosowana farmakoterapia, która może wpływać na masę kości. Ponieważ liczba osób zagrożonych osteoporozą rośnie, należy podjąć działania, które zredukują czynniki ryzyka. Zachorowanie na osteoporozę jest w dużym stopniu związane ze stylem życia, dlatego możliwe jest wprowadzenie działań, które zmniejszą ryzyko zachorowania. Warto nadmienić, że osteoporoza może występować wraz z chorobami układu pokarmowego. W niniejszej pracy przedstawiono związek chorób układu pokarmowego z ryzykiem osteoporozy. Zwrócono również uwagę na nefarmakologiczne działania, które mogą zapobiegać utracie masy kostnej. W artykule przedstawiono patogenezę, objawy oraz najistotniejsze czynniki wpływające na rozwój osteoporozy wtórnej w chorobach przewodu pokarmowego. (*Farm Współ* 2022; 15: 194-203) doi: 10.53139/FW.20221528

Słowa kluczowe: osteoporoza wtórna, nieswoiste choroby zapalne jelit, zespół krótkiego jelita, choroba trzewna, zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie trzustki

Summary

Osteoporosis is a disease that is considered a clinical and socioeconomic problem nowadays. World Health Organisation recognized this disease as a civilization disease, called the “epidemic of the 21st century”. Osteoporosis is a consequence of malabsorption and insufficient intake of vitamins and minerals, especially vitamin D and calcium. Chronic pharmacotherapy also may affect bone mass. Due to the increasing number of osteoporosis new cases, a new strategy for reducing risk factors should be introduced. Osteoporosis development is linked to lifestyle; therefore, the introduction of new options for reducing risk factors is possible. It is vital to notice that osteoporosis may occur with gastrointestinal diseases. The article presents the association between gastrointestinal disease and the risk of osteoporosis. Additionally, non-pharmacological treatments for the prevention of bone loss were discussed as well as pathogenesis, symptoms and the most important factors increasing the risk of secondary osteoporosis in gastrointestinal diseases. (*Farm Współ* 2022; 15: 194-203) doi: 10.53139/FW.20221528

Keywords: secondary osteoporosis, inflammatory bowel disease, short bowel syndrome, celiac disease, hepatitis, chronic pancreatitis

Wstęp

Definicja osteoporozy

Osteoporoza (OP) jest chorobą układu kostnego, która charakteryzuje się obniżoną wytrzymałością kości, wynikającą ze zmniejszonej gęstości mineralnej kości (ang. *Bone Mineral Density*, BMD), zaburzeniami mikroarchitektonicznymi oraz kruchością szkieletu, predysponującą do zwiększonego ryzyka złamań i podatnością na pęknięcia [1-3]. Słowo „osteoporoza” wywodzi się z języka greckiego *osteon* – kość i języka łacińskiego *porus* – dziura, ubytek [3]. Osteoporoza jest chorobą niejednorodną, w której na kruchość kości wpływa wiele czynników, takich jak: masa kostna, mineralizacja, architektura i kształt kości [3].

OP uważana jest za chorobę, stanowiącą nie tylko problem zdrowotny, ale także socjoekonomiczny dzisiejszego świata. Fakt ten wynika z kosztów związanych z leczeniem złamań, będących następstwem osteoporozy, która uznana została przez Światową Organizację (ang. *World Health Organisation*, WHO) za chorobę cywilizacyjną, nazwaną również „epidemią XXI wieku”. Liczba osób zagrożonych osteoporozą, jak również liczba złamań kości, stale wzrasta, dlatego należałoby podjąć wszechstronne działania mające na celu redukcję możliwych do wyeliminowania czynników ryzyka w celu zapobiegania zachorowaniu i rozwojowi choroby [4].

Podstawą rozpoznania OP jest badanie densytometryczne kości za pomocą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (ang. *dual-energy x-ray absorptiometry*, DEXA) [5]. Warto zaznaczyć, że według WHO osteoporoza występuje, gdy wartość T-score szyjki kości udowej lub odcinka lędźwiowego (L1-L4) jest mniejsza lub równa – 2,5 lub gdy dana osoba ma złamanie po niewielkim urazie. W diagnostyce osteoporozy wtórnej, warto określić Z-score, który porównuje BMD pacjenta z osobą tej samej płci i wieku. Z-score mniejszy niż – 2,0 sugeruje osteoporozę wtórną. Głównym powikłaniem osteoporozy jest złamanie kości, stąd właśnie nacisk na analizę czynników ryzyka złamań. Wprowadzony kalkulator ryzyka złamań FRAX (ang. *Fracture Risk Assessment Tool*, FRAX), szacuje ryzyko złamań na podstawie wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI), BMD i innych czynników ryzyka, takich jak wiek, płeć, masa ciała, wzrost, występowanie osteoporozy w rodzinie, przebyte złamanie kości, wywiad osteoporotyczny, złamanie szyjki kości udowej u rodziców,

aktualne palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami, obecność chorób mogących powodować osteoporozę wtórną m.in. zaburzenia wchłaniania, przewlekłe niedożywienie czy też przewlekłe choroby wątroby [2,5]. Narzędzie FRAX może być pomocne w identyfikacji osób, wymagających terapii. Natomiast etiologia zapalna chorób reumatycznych jak również chorób przewodu pokarmowego, wysoka aktywność choroby i brak trwałej remisji, może dodatkowo zwiększać ryzyko złamania w tych grupach chorych niezależnie od czynników typowych dla populacji kobiet w wieku po menopauzie lub mężczyzn po 50 roku życia. Nie opracowano również żadnego narzędzia do pełnej, szybkiej i jednoznacznej klinicznie oceny ryzyka złamania w tych grupach chorych [6]. Kalkulator FRAX i inne podobne algorytmy zaprojektowano do oceny kobiet i mężczyzn z podejrzeniem osteoporozy pierwotnej, którzy nie byli leczeni z tego powodu. Wartości ryzyka uzyskane za pomocą tych narzędzi w grupie chorych reumatycznych, czyli zagrożonych osteoporozą wtórną, mogą być z wielu powodów niedoszacowane. Narzędzia te nie uwzględniają informacji o dawce glikokortykosteroidów (GKS), czasie i sposobie ich stosowania, liczbie kolejnych złamań, w tym nie tylko złamań trzonów kręgow, ale również miednicy. Najbardziej powszechnie stosowany model FRAX nie bierze pod uwagę roli i liczby upadków, znaczącego spadku BMD w czasie, czy wieku pacjentów poniżej 40 roku życia oraz innych sytuacji klinicznych, które mogą dodatkowo zwiększać ryzyko złamań w perspektywie kolejnych 10 lat [7].

Epidemiologia osteoporozy

Osteoporoza wtórną występuje u około 30-40% kobiet w wieku pomenopauzalnym i 50-80% mężczyzn. Badania populacji Stanów Zjednoczonych wskazują, że około 20-25 milionów ludzi może być dotkniętych osteoporozą. Około dwóch milionów złamań rocznie przypisuje się właśnie tej chorobie [2]. Według statystyk, w Polsce osteoporoza dotyczy 25-30% kobiet i 8-12% mężczyzn. Częstość występowania osteoporozy w przebiegu chorób przewodu pokarmowego nie została określona [3].

Przyczyny i patomechanizm rozwoju osteoporozy

Przebudowa kości obejmuje trzy następujące po sobie fazy: resorpcję kości za pośrednictwem osteoklastów, fazę odwrócenia, w której na powierzchni kości pojawiają się komórki prekursorowe osteoblastów.

stów i wreszcie tworzenie i mineralizację kości za pośrednictwem osteoblastów. Główne ogólnoustrojowe regulatory przebudowy kości obejmują parathormon, witaminę D, GKS, hormon wzrostu, hormony tarczycy i hormony płciowe [2]. Integralność szkieletu zachowana jest dzięki procesom resorpcji kości i kościotworzenia. Procesy te są ściśle połączone mechanizmami, które zostały słabo zdefiniowane zarówno pod względem fizjologicznym, jak i patologicznym [8]. Badania wykazały, że BMD jest kontrolowane przez wiele genów, a więc osteoporoza jest chorobą wielogenową [9].

Wiele czynników może prowadzić do zwiększonej utraty masy kostnej, są to m.in.: czynniki genetyczne, cytokiny, zaburzenia wchłaniania, zabiegi operacyjne resekcji jelit, unieruchomienie, niedożywienie, występujące choroby, zabiegi i stosowanie glikokortykosteroidów [8]. Czynniki te bardzo często występują u pacjentów ze schorzeniami układu pokarmowego. Dlatego niezwykle ważne jest zwrócenie szczególnej uwagi na ryzyko rozwoju osteoporozy u pacjentów ze schorzeniami gastroenterologicznymi.

Osteoporoza w gastroenterologii

Osteoporoza po resekcji żołądka

Patogeneza występowania osteoporozy wtórnej u pacjentów po resekcji żołądka nie jest jeszcze do końca poznana. Wykazano jednak, że pacjenci po gastrektomii narażeni są na ryzyko choroby kości, spowodowanej nieprawidłowym wchłanianiem [10]. W tej grupie pacjentów szczególnie istotne dla patogenyzy osteoporozy jest upośledzone wchłanianie wapnia i witaminy D, a także przyspieszony pasaż treści jelitowej, z pominięciem dwunastnicy. Częstość występowania osteoporozy w odcinku lędźwiowym kręgosłupa L1-L4 po gastrektomii wynosi 22-42%, a w szyjce kości udowej 61%. Wraz z upływem czasu po gastrektomii wzrasta ryzyko złamania kości. Po trzydziestu latach ryzyko złamania szyjki kości udowej wzrasta 2,5-krotnie, a ryzyko złamania kręgu 4,4-krotnie [11].

Całkowita gastrektomia wywołuje znaczną utratę masy kostnej u pacjentów, w pierwszym roku po operacji, na co wskazują obniżone wartości BMD do 16,8% i 10,0%, odpowiednio, w obrębie przedziałów kostnych beleczkowatych i korowych kręgosłupa lędźwiowego. Wykazano, że zmiany wartości BMD związane są z przyspieszoną resorpcją tkanki kostnej.

Z kolei przy spadku wartości BMD, w surowicy krwi zaobserwowano wzrost stężenia markerów resorpcji kości. Należą do nich deoksypyridynolina, pirydynolina i C-końcowe telopeptydy kolagenu typu I [12]. Zaburzona fizjologia układu pokarmowego występuje także po usunięciu antrum żołądka z zespoleniem do dwunastnicy (Billroth I) lub z zespoleniem do pominiętego odcinka dwunastnicy lub jelita czczego (Billroth II lub Polya gastrektomia). Ryzyko osteoporozy jest podobne niezależnie od wymienionych powyżej metod chirurgicznych [13]. Obniżona całkowita zawartość minerału kostnego (ang. *Bone Mineral Content*, BMC) i stosunek BMC/BMD w kręgosłupie występuje u kobiet po menopauzie rok po poddaniu się rękawowej resekcji żołądka i wyłączeniu żołądkowemu z zespoleniem na pętli Roux-en-Y, bez różnicy w zależności od zabiegu. Należy również pamiętać, że operacje bariatryczne niosą za sobą ryzyko utraty masy kostnej, co może być związane ze zmniejszonym wchłanianiem wapnia i witaminy D [14]. Po 10 latach od wykonania zabiegu gastrektomii zaleca się wykonanie u pacjentów badania DXA, szczególnie u kobiet po menopauzie, u mężczyzn po 50 roku życia oraz u pacjentów po nieurazowych złamaniach kości [15].

Osteoporoza w zespole krótkiego jelita

Zespół krótkiego jelita jest zaburzeniem wchłaniania mikro- i makroskładników, występującym po chirurgicznej resekcji jelita cienkiego, w wyniku czego czynnościowa długość jelita jest mniejsza niż 200 cm. Występuje u około 15% pacjentów poddanych temu zabiegowi. Utrata dystalnej części jelita krętego i zastawki krętniczno-kątnej powoduje zaburzenia wchłaniania witaminy B12, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i kwasów żółciowych, a także przyspieszenie pasażu jelitowego wynikające z braku sygnałów hormonów hamujących [16,17]. Zmniejszone wchłanianie składników odżywczych, szczególnie tłuszczów, może skutkować niedoborem witaminy D.

Dodatkowo w wyniku zaburzenia jelitowo-wątrobowego krążenia metabolitów witaminy D, dochodzi do złego wchłaniania wapnia, magnezu i cynku, a także występuje mierzalny wzrost zawartości tłuszczu w kale objawiający się biegunką tłuszczową [5,18].

Osteoporoza po resekcji jelita cienkiego

Wapń wchłaniany jest w dwunastnicy w przebiegu szlaku transkomórkowego regulowanego głównie przez 1,25-dihydroksywitaminę D [1,25(OH)₂D].

W wyniku resekcji dwunastnicy szczególnie zaburzone jest wchłanianie wapnia i witaminy D, mających kluczowe znaczenie dla budowy szkieletu, co prowadzi do osteoporozy i/lub osteomalacji [19]. Przy resekcji dwunastnicy obserwuje się także niedobór wydzielania trzustkowo-żółciowego z zaburzeniami wchłaniania tłuszczów [18].

U pacjentów po resekcji jelita cienkiego zauważalny jest niedobór witaminy D, z obniżonym stężeniem 25(OH)D, co ma związek z wyraźnie podwyższonymi markerami resorpcji kości i obniżoną wartością BMD. Może mieć to istotny wpływ na wzrost tempa obrotu kostnego, utratę minerałów kostnych i proces przebudowy kości [20].

Osteoporoza w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit (NChZJ) to przewlekłe stany zapalne przewodu pokarmowego o różnorodnym obrazie klinicznym, przebiegające z okresami zaostrzeń i remisji. Do NChZJ zaliczamy chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) [21].

Około 1,4 miliona osób w Stanach Zjednoczonych i 2,2 miliona osób w Europie cierpi na NChZJ. Pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit są bardziej narażeni na ryzyko rozwoju osteoporozy niż populacja ogólna, przy czym względne ryzyko złamania jest o 40% wyższe u pacjentów z NChZJ w porównaniu z populacją osób zdrowych [22]. OP jest jednym z powikłań NChZJ, co ma szczególne znaczenie u osób starszych. Osteoporoza oznacza zmniejszenie wytrzymałości kości spowodowane spadkiem BMD, któremu towarzyszą zmiany w makro- i mikrostrukturze kości, zwiększające ryzyko złamań [23].

NChZJ u swych podstaw są chorobami zapalnymi i istnieje wiele mechanizmów, poprzez które ogólnoustrojowy stan zapalny może negatywnie wpływać na metabolizm kostny [24,25]. Stan zapalny w NChZJ jest głównie mediowany przez nadmierną aktywację limfocytów T, co z kolei prowadzi do wzrostu cytokin, o których wiadomo, że stymulują produkcję i dojrzewanie osteoklastów odpowiedzialnych za resorpcję kości. Osteoklasty rozwijają się ze swoich komórek prekursorowych pod wpływem czynnika jądrowego kappa B (ang. *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- κ B), który jest wytwarzany w wyniku pobudzenia aktywatora receptora NF- κ B (ang. *Receptor activator of nuclear factor κ B*, RANK

[25]. W warunkach przewlekłego zapalenia jelit, limfocyty T zwiększają produkcję rozpuszczalnego liganda RANK (ang. *Receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand*, RANK-L), który wiąże się z RANK, generując NF- κ B, który z kolei promuje nadmierną aktywność osteoklastów [26].

Z kolei, osteoblasty produkują inhibitor RANK zwany osteoprotegeryną (OPG), którego stężenie może wzrastać w odpowiedzi na rosnące stężenie sRANK-L. Wzrost stężenia OPG przeciwdziała aktywności osteoklastów, choć nie na tyle, by całkowicie zapobiec utracie masy kostnej [27]. Uważa się, że poziom OPG pozostaje podwyższony w miarę trwania zapalenia, co teoretycznie może ograniczać tempo postępującej utraty masy kostnej w warunkach przedłużającego się przewlekłego zapalenia [28].

Wyższą częstość występowania OP odnotowano zarówno w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jak i we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w porównaniu z populacją osób zdrowych. W badaniach pacjentów z ChLC i z WZJG, częstość występowania osteoporozy w ChLC przewyższa albo nie różni się od częstości we WZJG [29]. W dużym badaniu kanadyjskim ChLC była związana z istotnym negatywnym wpływem na BMD, podczas gdy rozpoznanie WZJG nie miało wpływu na wartość BMD [30].

Zarówno ChLC, jak i WZJG są związane z ogólnoustrojowym stanem zapalnym i częstym stosowaniem GKS, jednak osoby z WZJG nie wykazują zajęcia jelita cienkiego i dlatego jest mało prawdopodobne, aby miały problemy z wchłanianiem wapnia i/lub witaminy D. U pacjentów z ciężką chorobą jelita cienkiego w przebiegu ChLC dochodzi do uogólnionych zaburzeń wchłaniania składników odżywczych, a ograniczenie przyjmowania pokarmów prowadzi do utraty masy ciała. Spadek masy ciała może z kolei sprzyjać utracie minerałów kostnych [31]. Badania populacyjne nie są spójne co do tego, czy podtypy NChZJ mają zróżnicowane ryzyko poważnych złamań osteoporotycznych. Bernstein i wsp. przeprowadzili analizę populacyjną dla Manitoby w Kanadzie i odnotowali około 40% wzrost ryzyka złamania zarówno w ChLC, jak i we WZJG, w porównaniu z grupą kontrolną [32]. Podobne wyniki zaobserwowano w innych badaniach populacyjnych z Wielkiej Brytanii i Holandii [33]. Z kolei w badaniu duńskim stwierdzono istotny wzrost ryzyka złamań w przypadku ChLC, ale nie we WZJG [34,35].

Loftus i wsp. nie stwierdzili związku między ChLC i WZJG a złamaniami w analizie populacji amerykańskiej

skiej, chociaż badanie to nie miało wystarczającej mocy, aby wykluczyć istotny wzrost ryzyka złamań kostnych [36]. Ponieważ utrata masy kostnej nie powoduje żadnych objawów ani oznak poprzedzających wystąpienie złamania, należy stosować skuteczne techniki przesiewowe w celu identyfikacji pacjentów, u których można wdrożyć strategie prewencyjne. Osteoporoza występuje częściej u osób z NChZJ, u których występuje niewielkie, ale istotnie zwiększone ryzyko złamań kości. To zwiększone ryzyko jest prawdopodobnie związane zarówno z uwarunkowaniami genetycznymi, stanem zapalnym, jak i wpływem diety na przebieg choroby wraz z upośledzonym wchłanianiem składników odżywczych i koniecznością leczenia osteotoksycznego, takiego jak systemowe glikokortykosteroidy.

Chorzy na NChZJ najczęściej dożywają późnej starości, w której ryzyko osteoporozy i złamań stopniowo wzrasta. Klinicyści powinni zatem zwracać uwagę na obecność czynników ryzyka złamań kości i osteoporozy u pacjentów z NChZJ, szczególnie wtedy gdy utrzymuje się duża aktywność zapalna i gdy wdrożono leczenie glikokortykosteroidami. Narzędzia do predykcji złamań, takie jak FRAX, mogą być pomocne w identyfikacji osób wymagających leczenia, szczególnie po zdiagnozowaniu niskiego BMD w badaniu densytometrycznym kości i odniesieniu zarówno do wartości wskaźnika T-score i Z-score [37]. European Crohn's and Colitis Organisation, osteoporozę u pacjentów z NChZJ najlepiej diagnozować na podstawie badania radiograficznego kości przy T-score poniżej -2,5 [38].

Osteoporoza w chorobie trzewnej

Celiakia (choroba trzewna, enteropatia z nadwrażliwością na gluten) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną uwarunkowaną genetycznie, w której spożywanie glutenu (tj. białka występującego w życie, jęczmieniu oraz pszenicy) powoduje zapalenie błony śluzowej jelita cienkiego, zanik kosmków jelitowych, co w konsekwencji upośledza funkcje absorpcyjne tej części przewodu pokarmowego. Jelito pokrywa nabłonek jednowarstwowy walcowaty, a jego zasadniczą funkcją jest wchłanianie składników odżywczych takich jak witaminy, kwasy tłuszczowe, aminokwasy czy makroelementy np. wapń. Wchłanianie wapnia wpływa również na odpowiednią pracę przytarczyc. Zaburzenie pracy wcześniej wspomnianego narządu prowadzi między innymi do osteoporozy [39] (n = 84.

Diagnostyka choroby trzewnej obejmuje testy serologiczne i gastroskopię wraz z oceną histopatologiczną. Przeciwciała IgA oraz IgG przeciwko transglutaminazie tkankowej (ang. *Tissue transglutaminase*, TTG) charakteryzują się wysoką czułością (92,8%) oraz swoistością (97,9%). Ostateczną diagnozę należy jednak postawić po gastrokopii z licznymi wycinkami z opuszki i części dalszej dwunastnicy, poddany ocenie histopatologicznej [40]. Enteropatię z nadwrażliwością na gluten możemy podzielić na dwa typy: może przebiegać bezobjawowo lub z objawami. Do typowych symptomów występowania klasycznej celiakii u pacjenta zalicza się biegunkę tłuszczową lub wodnistą, brak wzrostu i utratę masy ciała [41]. Objawami towarzyszącymi są bardzo często wzdęcia, nietolerancja laktozy, niestrawność, zgaga, opryszczkowe zapalenie skóry oraz objawy charakterystyczne dla zespołu jelita drażliwego [42]. Zmniejszenie ilości enzymów trawiennych oraz powierzchni chłonnej jelita może doprowadzić do niedostatecznego przyswajania witaminy D przez organizm osoby chorej [39]. Zaburzone wchłanianie makroelementów i idąca za tym hipokalcemia może skutkować bezpośrednio osteopenią lub osteoporozą. Niski poziom wapnia we krwi stymuluje przytarczycę do wydzielania parathormonu, który poprzez pobudzenie osteoklastów powoduje resorpcję wapnia z kości i wzrost poziomu wapnia we krwi. Konsekwencją tego jest wtórna nadczynność przytarczyc oraz osteoporoza [40]. Stuckey et al. prowadzili badanie, które pokazało, że wśród 131 uczestników 21% cierpiało na zdiagnozowaną osteoporozę przed rozpoznaniem celiakii, a u 9% badanych stwierdzono enteropatię z nadwrażliwością na gluten zanim otrzymali informację o osteoporozie. Spośród badanych 34% doznało nieurazowego złamania kości, traumatycznego pęknięcia kości, ponadto wśród nich było 44% osób poniżej 50 roku życia, co jeszcze bardziej podkreśla ryzyko osteoporozy w przebiegu choroby trzewnej. Najczęstsze złamania w tej grupie chorych to złamania kości ramiennej – 9%, kości nadgarstka – 11%, złamania kręgosłupa – 7% i żeber-5% [43].

Dotychczasowe badania wskazują na to, że wczesne rozpoznanie choroby trzewnej w dużym stopniu chroni przed ciężkim ubytkiem masy kostnej. Późne rozpoznanie, a tym samym późne wprowadzenie diety bezglutenowej może doprowadzić do nieodwracalnych zmian patologicznych powodujących zaburzone wchłanianie makroelementów [39]. Według przeprowadzonych badań wdrożenie i przestrzeganie diety

bezglutenowej u dzieci może całkowicie znormalizować gęstość kości i zapewnić ich prawidłowy wzrost. U dorosłych jednak sama dieta nie zapewni takich efektów jak u osób młodszych. Starszym pacjentom zaleca się obowiązkową suplementację witaminą D, dietę bogatą w wapń. Dodatkowo w cięższych przypadkach osteoporozy stosuje się bisfosfoniany podawane doustnie albo dożylnie lub denosumab zapobiegający resorpcji warstwy korowej kości i kości bełczkowatej [43].

Osteoporoza w chorobach wątroby

W przebiegu chorób wątroby dochodzi do zaburzenia metabolizmu przebiegających w niej procesów, co może zwiększać ryzyko rozwoju osteoporozy. Szczególnie istotne są zmiany w metabolizmie witaminy D, wapnia, niedobór witaminy K, zaburzenia gospodarki hormonalnej, uwolnienie cytokin prozapalnych bądź niedobór IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor 1*) [44]. Do najczęstszych chorób wątroby zaliczamy: pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC), pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis*, PSC), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ang. *autoimmune hepatitis*, AIH), wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C (WZW typu B lub C) oraz niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby oraz marskość wątroby [45]. Ryzyko wystąpienia osteoporozy, a tym samym złamania kości różni się w zależności od danej choroby wątroby.

Częstość występowania osteoporozy w przypadku pierwotnego zapalenia dróg żółciowych wynosi 20-32% wśród badanych, u których mierzono gęstość mineralną kości kręgosłupa odcinka lędźwiowego i bliższego końca kości udowej (BKKU) w odstępach 7 lat [46]. Natomiast częstość występowania osteoporozy wynosi 15% spośród badanych, u których mierzono te same parametry co roku przez 10 lat [47].

Orsini i wsp. wykazali, że wśród chorujących na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C osteoporoza występuje w 10-30% [48]. Z kolei w przypadku niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby wykazano, że złamania osteoporotyczne występują 2,5-krotnie częściej niż u osób zdrowych [49]. Do najczęstszych czynników ryzyka rozwoju osteoporozy wśród pacjentów z chorobami wątroby zaliczyć można: nadmierne spożywanie alkoholu, a także niedobór witaminy D, K [50] oraz zbyt wysokie stężenie żelaza i bilirubiny w organizmie [43].

Chorzy poddawani transplantacji wątroby wymagają stosowania leków immunosupresyjnych, glikokortykosteroidów w połączeniu z cyklosporyną, co może zwiększać ryzyko złamania kości [51]. Glikokortykoidy stymulują resorpcję kości, poprzez hamowanie proliferacji i różnicowania osteoblastów [52].

Po wykonaniu przeszczepu wątroby, w ciągu 4-6 miesięcy od zabiegu, masa kostna poprawia się [53]. Niemniej jednocześnie może dochodzić do złamań kostnych. Dopiero po 6 miesiącach poprawiają się parametry markerów kościotworzenia, a ryzyko złamania kości zmniejsza się istotnie. Wpływ na to może mieć normalizacja funkcji wątroby oraz obniżenie stosowanych dawek glikokortykosteroidów [54].

Podstawą leczenia osteoporozy u osób z chorobami wątroby jest usunięcie czynników wywołujących utratę masy kostnej, takich jak nadmiar alkoholu, tytoniu, niebilansowana dieta oraz brak aktywności fizycznej [55].

U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby w przebiegu leczenia stosuje się denosumab. Jest to przeciwciało monoklonalne przeciwko RANKL, które może hamować różnicowanie osteoklastów ograniczając utratę masy kostnej [57]. Wykryto, że leczenie tym przeciwciałem monoklonalnym zwiększa masę kości i hamuje obrót kostny u większości pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, niezależnie od wieku czy płci [58].

Osteoporoza w chorobach trzustki

Wśród chorób trzustki, w których współistnieje osteoporoza, wyróżnić możemy: przewlekłe i ostre zapalenie trzustki. Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest długotrwałym procesem zapalnym skutkującym zmianami morfologicznymi narządu. Badania Duggana i wsp. udowodniły, iż 25% osób spośród badanych ze zmienną etiologią PZT cierpiało na osteoporozę [59]. Zbliżony odsetek pacjentów wykazano w badaniu europejskim, według którego 21,8% pacjentów z PZT, choruje także na osteoporozę [60]. W związku z powyższym możemy stwierdzić, że PZT zwiększa ryzyko pojawienia się osteoporozy mogącej powodować złamania kości, na co wpływ mają różne czynniki. Jednym z nich jest niedobór witaminy D [61]. Oprócz witaminy D warto wspomnieć także o witaminie K. Ma ona ogromne znaczenie w przypadku osteoporozy, ponieważ hamuje tworzenie osteoklastów i przyspiesza tworzenie osteoblastów, zatem może opóźnić tworzenie się złamań kości. Stigliano

i wsp. wykazali, że niedobór witaminy K występuje u 32-63% pacjentów z PZT, co zwiększa ryzyko rozwoju osteoporozy [60].

Jednym z czynników rozwoju chorób trzustki jest nadmierne spożywanie alkoholu, które może prowadzić między innymi do PZT [62]. Wyniki wskazują na to, że w przypadku tej grupy zaobserwowano wyższy współczynnik złamań, co z kolei zwiększa ryzyko rozwoju osteoporozy.

Kolejnym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju osteoporozy wśród pacjentów z PZT może być palenie tytoniu. Wyniki badań na temat wpływu tytoniu na organizm wskazują, że wśród palaczy występuje niskie BMD [59]. Na dowód tej tezy Munigala porównywał stosunek ilości stosowanego tytoniu do ilości złamań, uzyskując w wynikach wnioski, że w przypadku palaczy złamania występują częściej [62]. Dym tytoniowy wpływa zarówno na gęstość mineralną kości jak i na ścieżkę RANK-RANKL-OPG przyczyniając się do zwiększenia aktywności osteoklastów i resorpcji kości [63].

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest zaburzeniem powodującym aktywację enzymów w komórkach pęcherzykowych trzustki już w obrębie tego narządu. Już w 2011 roku ustalono, że jeden epizod OZT prowadzi do wytworzenia w kościach zmian podobnych do PZT ze zwapnieniami [64]. Yadav i wsp. wykazali, że nawracające epizody OZT oraz spożycie dużych ilości alkoholu i progresja do PZT przyczyniają się do rozwoju osteoporozy [65].

Przeprowadzono badania, mające na celu ustalenie związku między osteoporozą a OZT. W tym celu oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia osteoporozy względem wieku, płci, chorób współistniejących. Wywnioskowano, iż ryzyko osteoporozy jest najwyższe wśród kobiet z OZT (2,26-krotnie wyższe niż mężczyzn) oraz wśród pacjentów z OZT w wieku 50-64 lat. Z podanej analizy wysnuto wnioski, iż OZT może obniżać BMD [66].

W latach 2014-2019 przeprowadzono wiele badań, oceniających częstość występowania osteoporozy w przypadku pacjentów z OZT. Otrzymane wyniki potwierdziły wnioski uzyskane przez Lin i wsp., iż wśród osób z OZT występuje zwiększone ryzyko osteoporozy [67]. Vujasinovic i wsp. wykazali, że obniżone

BMD występowało u 53,4% badanych, co może sprzyjać złamaniom kości [68].

W przebiegu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (ZNT) dochodzi do złego wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [69], co może skutkować niedoborem witaminy D, a to spowoduje zwiększone ryzyko złamania kości, co może być spowodowane rozwojem osteoporozy. W leczeniu konieczna jest poprawa trawienia. By temu zapobiec stosuje się terapię zastępczą enzymami trzustkowymi (ang. *Pancreatic enzyme replacement therapy*, PERT) oraz suplementację witaminy D [70]. Podsumowując, do czynników ryzyka osteoporozy wtórnej w chorobach trzustki zaliczamy: niski poziom witaminy D, niskie BMI, alkohol, tytoń, a także podeszły wiek oraz złe trawienie z powodu ZNT [69].

Podsumowanie i wnioski

Choroby przewodu pokarmowego istotnie zwiększają ryzyko rozwoju osteoporozy. Wynika to między innymi z zaburzeń wchłaniania, niewystarczającego spożycia witamin i składników mineralnych (szczególnie witaminy D i wapnia) oraz stosowanej farmakoterapii, która również może wpływać na masę kośćca. Z tego powodu, pacjenci znajdujący się w grupie ryzyka rozwoju osteoporozy powinni być poddawani badaniu densytometrycznemu zgodnie z wytycznymi w celu wczesnej diagnostyki zaburzeń metabolizmu kostnego i wprowadzenia odpowiedniego leczenia. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na niefarmakologiczne działania mające na celu zapobieganie utracie masy kostnej, np. rzucenie palenia, zaprzestanie nadużywania alkoholu oraz spożycie produktów mlecznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Alicja Ewa Ratajczak

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355, Poznań

☎ (+48 61) 869 13 14

✉ alicjaewaratajczak@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Krela-Kaźmierczak I, Michalak M, Szymczak-Tomczak A, et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in a population of patients with inflammatory bowel diseases from the Wielkopolska Region. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(7-8):447-54.
2. Ganesan K, Jandu JS, Roane D. Secondary Osteoporosis. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cytowane 23 maj 2022]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470166/>
3. Kazama JJ. Chronic kidney disease and fragility fracture. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(Suppl 1):46-52.
4. Janiszewska M, Kulik T, Dziedzic M, et al. Osteoporosis as a social problem- pathogenesis, symptoms and risk factors of postmenopausal osteoporosis. *Probl Hig Epidemiol.* 2015;96(1):106-14.
5. Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, et al. Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2016;25(1):185-90.
6. Hans DB, Kanis JA, Baim S, et al. Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. Executive Summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX® in clinical practice. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2011;14(3):171-80.
7. Leszczyński P, Dudzic E, Samborski W. Personal analysis fracture risk factors. Clinical conditions for FRAX® tool use in clinical practice. *Menopause Rev Menopausalny.* 2012;11(4):287-90.
8. Krela-Kaźmierczak I, Michalak M, Wawrzyniak A, et al. The c.29T>C polymorphism of the transforming growth factor beta-1 (TGFB1) gene, bone mineral density and the occurrence of low-energy fractures in patients with inflammatory bowel disease. *Mol Biol Rep.* 2017;44(6):455-61.
9. Whyte MP, Totty WG, Novack DV, et al. Camurati-Engelmann disease: unique variant featuring a novel mutation in TGFβ1 encoding transforming growth factor beta 1 and a missense change in TNFSF11 encoding RANK ligand. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2011;26(5):920-33.
10. Seo GH, Kang HY, Choe EK. Osteoporosis and fracture after gastrectomy for stomach cancer: A nationwide claims study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(17):e0532.
11. Melton LJ, Crowson CS, Khosla S, et al. Fracture risk after surgery for peptic ulcer disease: a population-based cohort study. *Bone.* 1999;25(1):61-7.
12. Krupski W, Tataro MR, Bury P, et al. Negative Effects of Total Gastrectomy on Bone Tissue Metabolism and Volumetric Bone Mineral Density (vBMD) of Lumbar Spine in 1-Year Study in Men. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(7):e2817.
13. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124(3):795-841.
14. Luhrs AR, Davalos G, Lerebours R, et al. Determining changes in bone metabolism after bariatric surgery in postmenopausal women. *Surg Endosc.* 2020;34(4):1754-60.
15. Lim JS, Kim SB, Bang HY, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2007;13(48):6492-7.
16. Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, et al. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2020;52(3):253-61.
17. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(2):173-85.
18. Lawrence W. Nutritional consequences of surgical resection of the gastrointestinal tract for cancer. *Cancer Res.* 1977;37(7 Pt 2):2379-86.
19. Bikle DD. Vitamin D insufficiency/deficiency in gastrointestinal disorders. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2007;22 Suppl 2:V50-54.
20. Haderslev KV, Jeppesen PB, Sorensen HA, et al. Vitamin D status and measurements of markers of bone metabolism in patients with small intestinal resection. *Gut.* 2003;52(5):653-8.
21. Argollo M, Gilardi D, Peyrin-Biroulet C, et al. Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(8):643-54.
22. Ali T, Lam D, Bronze MS, et al. Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med.* 2009;122(7):599-604.
23. Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. *Maturitas.* 2013;76(4):315-9.
24. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut.* 2008;57(5):684-94.
25. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2066-78.
26. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut.* 2005;54(4):479-87.
27. Bernstein CN, Sargent M, Leslie WD. Serum osteoprotegerin is increased in Crohn's disease: a population-based case control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(4):325-30.
28. Franchimont N, Reenaers C, Lambert C, et al. Increased expression of receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL), its receptor RANK and its decoy receptor osteoprotegerin in the colon of Crohn's disease patients. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(3):491-8.
29. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, et al. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1995;10(2):250-6.

30. Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, et al. Inflammatory bowel disease has a small effect on bone mineral density and risk for osteoporosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2013;11(3):278-85.
31. Leslie WD, Miller N, Rogala L, et al. Body mass and composition affect bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(1):39-46.
32. Bernstein CN. Treatment of IBD: where we are and where we are going. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(1):114-26.
33. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, et al. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1591-7.
34. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol.* 2002;156(1):1-10.
35. Loftus CG, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(3):254-61.
36. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, et al. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(3):213-25.
37. [cytowane 24 maj 2022]. Dostępne na: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/?lang=en>
38. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239-54.
39. Sayar S, Aykut H, Kaya Ö, et al. Bone Mineral Density Screening and the Frequency of Osteopenia/Osteoporosis in Turkish Adult Patients With Celiac Disease. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32(7):600-7.
40. Duerksen DR, Lix LM, Leslie WD. Development of an administrative definition for celiac disease. *BMC Res Notes.* 2019;12:661.
41. de Bruin IJA, Vranken L, Wyers CE, et al. The Prevalence of Celiac Disease in a Fracture Liaison Service Population. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(4):327-34.
42. Rubin JE, Crowe SE. Celiac Disease. *Ann Intern Med.* 2020;172(1):ITC1-16.
43. Stuckey BGA, Mahoney LA, Dragovic S, et al. Celiac disease and bone health: is there a gap in the management of postmenopausal osteoporosis? *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2020;23(6):559-65.
44. Hidalgo DF, Boonpheng B, Sikandar S, et al. Chronic Liver Disease and the Risk of Osteoporotic Fractures: A Meta-Analysis. *Cureus [Internet].* 16 wrzesień 2020 [cytowane 24 maj 2022];12(9). Dostępne na: <https://www.cureus.com/articles/37134-chronic-liver-disease-and-the-risk-of-osteoporotic-fractures-a-meta-analysis>
45. Yang YJ, Kim DJ. An Overview of the Molecular Mechanisms Contributing to Musculoskeletal Disorders in Chronic Liver Disease: Osteoporosis, Sarcopenia, and Osteoporotic Sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2604.
46. Menon KV, Angulo P, Weston S, et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol.* 2001;35(3):316-23.
47. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2011;140(1):180-8.
48. Orsini LGS, Pinheiro MM, Castro CHM, et al. Bone Mineral Density Measurements, Bone Markers and Serum Vitamin D Concentrations in Men with Chronic Non-Cirrhotic Untreated Hepatitis C. *PLOS ONE.* 2013;8(11):e81652.
49. Li M, Xu Y, Xu M, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2033-8.
50. Flores YN, Zhang ZF, Bastani R, et al. Risk factors for liver disease among adults of Mexican descent in the United States and Mexico. *World J Gastroenterol.* 2018;24(37):4281-90.
51. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatol Baltim Md.* 2014;59(3):1144-65.
52. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2547-56.
53. Guichelaar MMJ, Kendall R, Malinchoc M, et al. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2006;12(9):1390-402.
54. Anastasilakis AD, Tsoardi E, Makras P, et al. Bone disease following solid organ transplantation: A narrative review and recommendations for management from The European Calcified Tissue Society. *Bone.* 2019;127:401-18.
55. Danford CJ, Trivedi HD, Bonder A. Bone Health in Patients With Liver Diseases. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2020;23(2):212-22.
56. Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):E4270.
57. Malnick S, Maor Y, Melzer E, et al. Severe hepatocytotoxicity linked to denosumab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(1 Suppl):78-85.
58. Saeki C, Saito M, Oikawa T, et al. Effects of denosumab treatment in chronic liver disease patients with osteoporosis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(33):4960-71.
59. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014;12(2):219-28.
60. Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, et al. Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(10):197.
61. Ahmed A, Deep A, Kothari DJ, et al. Bone disease in chronic pancreatitis. *World J Clin Cases.* 2020;8(9):1574-9.

62. Munigala S, Agarwal B, Gelrud A, et al. Chronic Pancreatitis and Fracture: A Retrospective, Population-Based Veterans Administration Study. *Pancreas*. 2016;45(3):355-61.
63. Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Rychter AM, et al. Impact of Cigarette Smoking on the Risk of Osteoporosis in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021;10(7):1515.
64. Guda NM, Romagnuolo J, Freeman ML. Recurrent and relapsing pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(2):140-9.
65. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1096-103.
66. Lin SY, Hsu WH, Lin CC, et al. Effect of acute pancreatitis on the risk of developing osteoporosis: A nationwide cohort study. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0179358.
67. Abou Saleh M, Alkhayat M, Mansoor E, et al. The Risk of Vitamin D Deficiency, Osteoporosis, and Fractures in Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2020;49(5):629-33.
68. Vujasinovic M, Nezirevic Dobrijevic L, Asplund E, et al. Low Bone Mineral Density and Risk for Osteoporotic Fractures in Patients with Chronic Pancreatitis. *Nutrients*. 2021;13(7):2386.
69. Barkin JA, Barkin JS. Chronic Pancreatitis and Bone Disease. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2020;23(2):237-43.
70. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-54.