

¹Gastroenterološko odjeljenje ♦ Interna klinika ♦ Univerzitetski klinički centar
Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

²Reumatološko odjeljenje ♦ Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Univerzitetski klinički centar
Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

UTICAJ KORTIKOSTEROIDNE TERAPIJE NA NASTANAK OSTEOPOROZE U KRONOVOJ BOLESTI

THE INFLUENCE OF CORTICOSTEROID THERAPY ON DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN CROHN'S DISEASE

Mirela Bašić Denjagić¹ ♦ Nada Pavlović-Čalić¹ ♦ Nedima Kapidžić-Bašić² ♦ Nermin Salkić¹

Sažetak

Sistemske kortikosteroidi (KS) koji se često koriste u terapiji Kronove bolesti smatraju se glavnim krivcem za nastanak osteoporoze kod tih bolesnika. Cilj rada je bio utvrditi uticaj KS na nastanak osteoporoze u Kronovoj bolesti. U ovoj studiji analizirana je gustina kostiju (BMD) u 43 bolesnika oboljela od Kronove bolesti. Najveći broj ispitanika (72,1%) je koristio KS više od 3 mjeseca. Osteoporoza je dijagnostikovana u 30,2%, a osteopenija u 44,2% bolesnika. Nije nađena signifikantna razlika u učestalosti poremećaja gustine kosti između ispitanika koji su

uzimali KS i koji nisu. U grupi novootkrivenih bolesnika 60% ispitanika je imalo smanjenu gustinu kosti nasuprot 61,6% ispitanika sa prethodno otkrivenom bolešću. Nije bilo signifikantne razlike u postotku ispitanika sa smanjenom gustinom kosti između novootkrivenih i ranije verificiranih bolesnika. Riziko faktori poput kortikosteroida nisu neovisni faktori rizika za sniženje BMD. Novootkriveni bolesnici imaju visoku prevalencu sniženog BMD, a nisu bili na terapiji KS, što ukazuje da je sama inflamatorna priroda bolesti mogući faktor rizika za BMD.

Ključne riječi

Kronova bolest, osteoporoza, kortikosteroidna terapija

Summary

Systemic corticosteroids (CS) are often used in treatment of Crohn's disease and are usually considered the main cause of osteoporosis in patients with Crohn's disease. The aim of this paper was to assess the influence of CS on development of osteoporosis in Crohn's disease. In this study bone mass density (BMD) was analyzed in 43 patients with Crohn's disease. Most of the examined patients (72.1%) used CS for more than 3 months. Osteoporosis was diagnosed in 30.2% of patients, and osteopenia in 44.2% of patients. There were no statistically significant difference in BMD among patients who

were on CS and the ones who were not. In the group of newly diagnosed patients 60% had reduced bone density, opposing 61.6% of patients with previously diagnosed disease. There was no statistically significant difference among those two groups of patients. Risk factor such as corticosteroid therapy is not independent risk factor for reduced BMD. Newly diagnosed patients have high prevalence of reduced BMD and they were not on CS therapy, which suggest that possible inflammatory nature of the disease is a possible risk factor for reduced BMD in Crohn's disease.

Keywords

Crohn's disease, osteoporosis, corticosteroid therapy

Uvod

Osteoporoza i osteopenija su česte ekstraintestinalne komplikacije kod osoba oboljelih od inflamatornih

bolesti crijeva, pa time i Kronove bolesti. Ova asimptomatska metabolička bolest koštanog tkiva vrlo često

Mirela Bašić-Denjagić
Slavinovići E/D/20 ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina
e-mail: mabasic@hotmail.com

ostaje neprepoznata. Patogeneza osteoporoze u inflamatornim bolestima crijeva (IBD) je multifaktorijalna, te još uvijek nije u potpunosti jasna. U različitim studijama prevalenca osteoporoze odnosno osteopenije se kreće od 22-55% i 3-58% retrospektivno (1), dok se u ulceroznom kolitisu prevalenca kreće 4-50% za osteoporozu i 32-67% za osteopeniju (1).

Patogeneza osteoporoze u inflamatornim bolestima crijeva nije u potpunosti razjašnjena. Snižena gustoća kostiju i povišen rizik od nastanka fraktura ovisi o više faktora. Važnu ulogu ima genetika, ali i drugi faktori, kao što su pothranjenost, sistemska inflamacija osnovne bolesti, kortikosteroidna terapija, hipogonadizam, pušenje, malapsorpcija, godine starosti, nedostatan unos vitamina D i kalcija (2). Osteoporoza koja je rezultat hronične inflamacije, prati tok "visokog turn-overa", dok kortikosteroidima inducirana osteoporoza prati tok "niskog turn-overa" (3,4).

U terapiji Kronove bolesti se često koriste sistemski kortikosteroidi. Oni dovode do osteoporoze, utičući kako na smanjenu formaciju kostiju, tako i na povećanu resorpciju. Kortikosteroidi inhibiraju produkciju osteoprotegerina, dovode do povećane ekspresije sRANKL, osteoklasne diferencijacije i koštane resorpcije. Također smanjuju resorpciju kalcija iz crijeva, a povećavaju urinarnu ekskreciju. Dokazano je da terapija kortikosteroidima dovodi do smanjenja produkcije estrogena i testosterona. Kortikosteroidna terapija aficira više trabekularni dio kosti u odnosu na kortikalni dio. Gubitak koštane mase je najveći u prvih 6-12 mjeseci nakon započinjanja kortikosteroidne terapije, potom se gubitak koštane mase usporava. Također postoji bliska veza između postotka gubitka koštane gustoće i doze kortikosteroida. Značajan gubitak trabekularne kosti se dešava kod doze pronizona od 7,5 mg i više (5). Međutim, ne može se sa sigurnošću reći da postoji "sigurna" doza (6).

Mlađi bolesnici na kortikosteroidnoj terapiji gube koštanu gustoću brže od starijih (7), dok su stariji bolesnici i postmenopauzalne žene ipak u većem riziku od nastanka fraktura (8). Muškarci su također podložni gubitku koštane mase, ako su na terapiji kortikosteroidima.

U udžbenicima o osteologiji, osteoporoza u inflamatornim bolestima crijeva, reumatoidnom artritisu i hroničnoj obstruktivnoj bolesti pluća, spada u kortikosteroidima induciranu osteoporozu. Međutim, postoje studije u kojima je verifikovano postojanje osteopenije i osteoporoze u bolesnika u kojih je tek dijagnostikovana Kronova bolest ili ulcerozni kolitis i koji stoga nikada nisu bili na kortikosteroidnoj terapiji (9). Slično, Boubaker sa saradnicima je 2003. godine objavio da osteoporoza u bolesnika sa Kro-

novom bolesti i ulceroznim kolitisom u Tunisu nije vezana za prethodno uzimanje kortikosteroidne terapije (10). Ipak, terapija kortikosteroidima, naročito kumulativna steroidna doza i dugogodišnja upotreba kortikosteroida, još uvijek važi za najvažniji patogenetski faktor u nastajanju osteoporoze u inflamatornim bolestima crijeva.

Neke studije su verifikovale veću prevalencu osteoporoze i osteopenije među starijim bolesnicima oboljelih od Kronove bolesti, dok je studija Haugberga iz 2001. godine pokazala da je grupa bolesnika s reduciranim BMD-om bila mlađa u odnosu na one sa urednim BMD-om, mada su ti bolesnici primali veću kumulativnu dozu kortikosteroida u odnosu na starije bolesnike (11). Slično je Kusima 2002. godine zaključio da su bolesnici sa nižim BMD-om bili mlađi u odnosu na one sa urednim BMD-om, te iako nije bilo značajne razlike vezano za uzimanje kortikosteroida, bolesnici sa nižim BMD su imali veći broj egzacerbacija godišnje (12,3). Schoon je verifikovao značajnu redukciju BMD kod bolesnika kojima je Kronova bolest dijagnostikovana prije njihove 18 godine (3).

Lamb i autori 2002. godine su poredili BMD novo dijagnostikovanih bolesnika sa IBD sa kontrolnom skupinom bolesnika oboljelih od iritabilnog kolona te primjetili da je BMD snižen i na početku bolesti, prije uključivanja kortikosteroidne terapije (9).

U vodičima Britanskog gastroenterološkog društva napravljen je poseban osvrt prema bolesnicima koji su trenutno na kortikosteroidnoj terapiji. Britansko gastroenterološko društvo preporučuje denzitometriju (DEX-u) svima bolesnicima koji su mlađi od 65 godina, koji imaju visok rizik za osteoporozu (starija dob, nizak BMI, izražena aktivnost bolesti) u momentu kada im se propiše terapija kortikosteroidima, a koja će vjerovatno trajati duže od tri mjeseca. To je potrebno da bi se odlučilo da li bi tim bolesnicima bilo potrebno uključiti i bisfosfonate zajedno sa kortikosteroidnom terapijom. Bisfosfonate treba uključiti svim bolesnicima čiji je T score niži od -1,5, a DEX-u treba ponavljati svake godine dok se ne podigne vrijednost T scorea na željene vrijednosti (13).

S obzirom da naše Gastroenterološko i Reumatološko društvo nema svoje preporuke za upućivanje bolesnika sa Kronovom bolešću na DEX-u postoji potreba za stvaranje vodiča za menadžment osteoporoze i osteopenije bolesnika oboljelih od inflamatornih bolesti crijeva. To uključuje prije svega pravljenje vodiča za upućivanje na DEX-u, a potom i za dalji tretman osteoporoze.

Cilj rada je bio odrediti prevalencu osteopenije i osteoporoze u oboljelih od Kronove bolesti u Tuzlanskom kantonu i analizirati uzimanje kortikosteroida kao riziko faktore za nastanak osteoporoze i osteopenije u oboljelih.

Ispitanici i metode istraživanja

Ispitanici

U ovoj retrospektivno-prospektivnoj studiji anali-

zirana je gusotoća kostiju (BMD) u 43 bolesnika oboljelih od Kronove bolesti, koji su hospitalizirani u Klinici

za interne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla u periodu od septembra 2007. godine do decembra 2009 godine i koji su dali svoj pristanak na ovo ispitivanje. Uključujući kriteriji za učešće u studiji su sljedeći: potvrđena dijagnoza Kronove bolesti, uredan nalaz kalcija (Ca) i alkalne fosfataze (ALP). Isključujući kriteriji: osobe mlađe od 18 godine, trudnice i osobe koje planiraju trudnoću, snižene vrijednosti Ca i povišene vrijednosti ALP, osobe koje su prethodno bile na supstitucionoj ili specifičnoj terapiji za osteoporozu ili oštepeniju (preparati Ca, vitamina D, bisfosfonati).

Metode

U intervjuu sa bolesnikom dobiveni su podaci o trajanju bolesti, prethodnim resekcijama crijeva, pušenju, uzimanju kortikosteroidne terapije (definisanu kao "users" - bolesnici koji su bili na kontinuiranoj ili diskontinuiranoj kortikosteroidnoj terapiji u trajanju duže od 3 mjeseca i "non users" kao osobe koji nisu bili na kortikosteroidnoj terapiji ili su bili kraće od 3 mjeseca), menstruacionim ciklusima kod premenopausalnih žena

Rezultati

Ukupno je analizirano 43 bolesnika, od čega je njih 22 (51,2%) bilo ženskog spola. Prosječna dob (SD) u uzorku je iznosila 42 godine sa rasponom od 21 do 72 godine. U dobi do 50 godina bilo je 76,8% ispitanika. Najveći postotak ispitanika je bio u dobi od 40-50 godina (37,2%).

S obzirom na prethodnu kortikosteroidnu (KS) terapiju, najveći broj ispitanika (31/43; 72,1%) je spadao u kategoriju "users" što je bilo signifikantno u odnosu na one "non-users" ($\chi^2=15,1$; $df=1$; $p=0,0001$).

Medijan trajanja bolesti prije denzitometrije je iznosio 1 godinu sa interkvartilnim rasponom od 1 do 10 godina i minimumom od 0 do 30 godina. U uzorku je bilo 10 (23,3%) ispitanika koji su imali novootkrivenu bolest.

U ispitivanom uzorku, osteoporozu je dijagnostikovana u 13/43 (30,2%) a 19 (44,2%) bolesnika je imalo osteopeniju (slika 1).

Nije nađena signifikantna razlika u učestalosti poremećaja gustine kosti (Fisherov test; $p=0,74$) između ispitanika koji su definisani kao "users" s

(amenoreja, produženi ciklusi, skraćeni ili uredni menstruacioni ciklusi) i o početku menopauze u postmenopausalnih žena.

Na osnovu zadnjeg kolonoskopskog nalaza definisana je lokalizacija bolesti, a prema Bečkoj klasifikaciji na ilealnu, ileokoloničnu i koloničnu.

Denzitometrija je urađena na aparatu Lunar DPX Pro™ General Electric Healthcare. Mjerenje BMD je izvršeno na lumbalnoj kičmi i na kuku. Rezultati su izmjereni kao absolutne vrijednosti (g/cm^2), Z score i T score. Osteopenija i osteoporozu je dijagnostikovana po prethodno opisanim kriterijima SZO.

Statistička analiza

Varijable među grupama bolesnika sa normalnim i sniženim BMD-om su komparirane na osnovu Two tailed Mann-Whitney testa i Chi kvadrat testa. Prediktivni faktori za nizak BMD su određeni na osnovu univarijante logističke regresije. Svi podaci su analizirani statističkim programom SPSS 15.0 (SPSS inc, Chicago, IL, USA).

obzirom na uzimanje kortikosteroidne terapije (20/31; 64,5%) i onih koji su definisani kao "non-users" (7/12; 58,3%) (slika 2).

Napravljeno je poređenje stepena poremećaja gustine kosti na lumbalnoj kičmi između grupa ispitanika s obzirom na korištenje kortikosteroida (tabela 1). Nije nađena statistički signifikantna razlika ($\chi^2=0,70$; $df=2$; $p=0,71$).

Tabela 1. Upotreba kortikosteroida i vrijednosti T skora za lumbalnu kičmu
Table 1. Corticosteroid therapy and T score values for lumbar spine

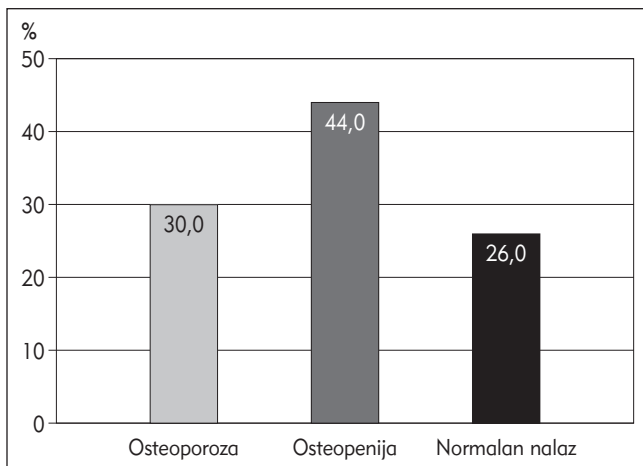
T-skor za lumbalnu kičmu		Normalno	Osteopenija	Osteoporozu	
KS terapija	Non-users	N	5	5	2
		%	31,3%	31,3%	18,2%
	Users	N	11	11	9
		%	68,8%	68,8%	81,8%
Ukupno	N	16	16	11	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela 2. Upotreba kortikosteroida i vrijednosti T i Z skora na lumbalnoj kičmi i vratu femura
Table 2. Corticosteroid therapy and values of T and Z score on lumbar spine and femoral neck

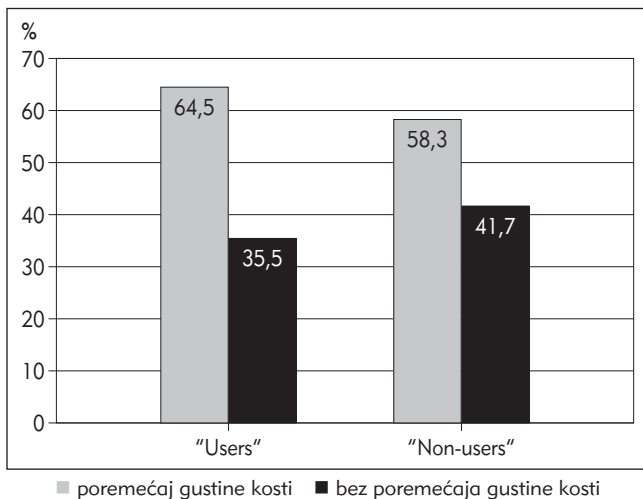
Parametar	Kortikosteroidi	Aritmetička sredina	SD	p-vrijednost
T_score_L	"Users"	-1,3167	1,17151	0,959
	"Non-users"	-1,3387	1,28677	
Z_score_L	"Users"	-1,0333	1,10481	0,964
	"Non-users"	-1,0516	1,20937	
T_score_F	"Users"	-0,7083	1,02110	0,523
	"Non-users"	-0,9290	1,00206	
Z_score_F	"Users"	-0,4917	0,68418	0,794
	"Non-users"	-0,5742	0,99431	

L=lumbalna kičma, F=femur

Slika 1. Prevalenca osteoporoze i osteopenije kod ispitanika
Figure 1. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in examined patients



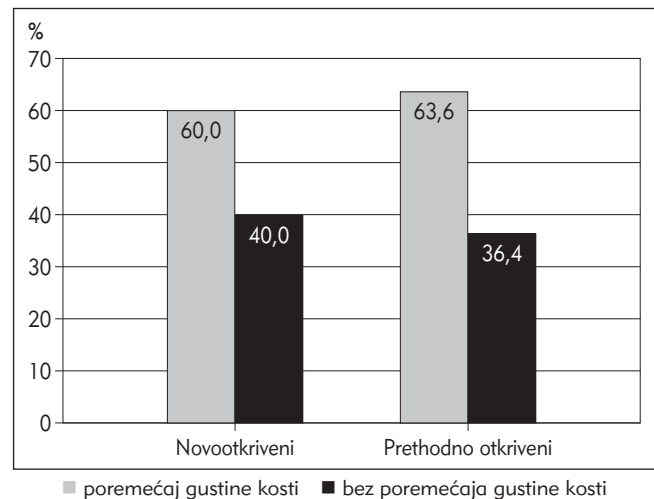
Slika 2. Kortikosteroidna terapija i gustina kostiju
Figure 2. Corticosteroid therapy and bone density



Komparirane su apsolutne vrijednosti sva 4 relevantna skora za gustinu kosti između grupa ispitanika s obzirom na korištenje kortikosteroida (tabela 2). Nisu nađene statistički signifikantne razlike između ove dvije grupe ispitanika.

U cjelokupnom uzorku je bilo 10/43 (23,3%) ispitanika koji su imali novootkrivenu bolest i nisu bili na terapiji KS. Poređena je učestalost prisustva poremećaja gustine kosti između novootkrivenih i ispitanika kojima je bolest od ranije verificirana. U grupi novootkrivenih bolesnika 6/10 (60%) ispitanika je imalo smanjenu gustinu kosti nasuprot 21/33 (61,6%) ispitanika sa prethodno otkrivenom bolešću. Nije bilo signifikantne razlike u postotku ispitanika sa smanjenom gustinom kosti između novootkrivenih i ranije verificiranih bolesnika (Fisherov test; $p=1,0$) (slika 3).

Slika 3. Poremećaj gustine kosti kod novootkrivenih bolesnika i prethodno otkrivenih bolesnika
Figure 3. Bone mass disorder in newly diagnosed patients and previously diagnosed patients



Diskusija

U ovoj studiji je testirano 43 bolesnika koja su oboljela od Kronove bolesti i potvrdila je visoku prevalencu snižene gustoće kostiju kod ispitivanih bolesnika. Oko 2/3 bolesnika imali su sniženu gustoću kostiju što predstavlja jednu od najčešćih komplikacija u Kronovoj bolesti. Većina bolesnika (44%) ima osteopeniju, trećina (30%) ima osteoporozu, a samo 26% bolesnika sa Kronovom bolešću ima normalnu gustinu kosti. Podaci dobiveni za našu populaciju ispitanika su slični podacima do sada objavljenim.

Velika većina bolesnika (72%) je nekada u toku svoje bolesti koristila kortikosteroidnu terapiju duže od tri mjeseca, što je bilo i statistički značajno. To se zapravo i očekuje obzirom da su kortikosteoridi uz 5-amino-salicilate već dugo vremena prva linija u tretmanu egzacerbacije inflamatorne bolesti crijeva. U studiji Robinsona i sar. iz 1998. godine na kortikosteroidnoj terapiji

bilo je 86% bolesnika (14). Nešto niži procenat korištenja kortikosteoridne terapije među ispitivanom populacijom imali su iranski autori, koji su tretirali koritkosterodima 69% bolesnika sa Kronovom bolešću (15). Studija de Jonga iz 2002. god. imala je 93% bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji, ali to ne čudi obzirom da su ti bolesnici liječeni u tercijsnoj ustanovi (16).

Osteoporoza i osteopenija u ovom istraživanju je bila više zastupljena na lumbalnoj kičmi u odnosu na onu izmjerenu na vratu femura. U do sada objavljenim studijama postoje različiti rezultati o tome koja su od ova dva mjesta mjerenja više ugrožena sniženom gustoćom kosti. U studiji de Jonga iz 2002. godine češća osteopenija i osteoporoza su bili izmjereni na vratu femura (47% i 25% respektivno) u odnosu na lumbalni dio kičme koja iznosi 40% i 20% respektivno, što je bilo i statistički značajno ($p < 0,05$) (16). U istoj studiji jedan od razloga zbog če-

ga kortikosteroidi, iako češće u upotrebi kod bolesnika sa osteoporozom, nisu smatrani nezavisnim riziko faktorom za nastanak osteoporoze, je i činjenica da je u toj studiji više "oštećen" vrat femora, a ne lumbalni dio kičme kod kojeg se očekuje veći uticaj kortikosteroida obzirom da se sastoji od trabekularne kosti.

Izraelska studija iz 1998 godine je također pokazala veće sniženje BMD u području vrata femura u odnosu na kičmu (17). Slično je objavio i Zali i sar. iz 2006., te Bjarnson i sar. iz 1997 godine (15,18).

U ovoj studiji iako je osteopenija i osteoporoza izraženija na lumbalnom dijelu kičme, ne može se reći da su za taj dio odgovorni kortikosteroidi, jer ni u ovoj studiji nije dokazano da oni predstavljaju nezavistan faktor rizika za reduciranu gustoću kostiju.

Robinson i autori 1998. godine su demonstrirali u svojoj studiji veću prevalencu osteoporoze kod bolesnika sa inflamatornim bolestima crijeva koji su bili na oralnim KS, u odnosu na one koji nisu bili (14). Slično u studiji njemačkih autora (von Triptitza i sar.; 2003) dokazana je redukcija BMD tri mjeseca nakon uvođenja KS terapije u 25 bolesnika u egzacerbaciji Kronove bolesti, što naglašava kratkotrajni i brzi efekat KS na metabolizam kosti (19). Međutim, Habtezion i autori u 2002. god. su pronašli da je kumulativna doza kortikosteroida predstavlja slab prediktor gubitka koštane mase (20). Bjarnson i autori 1997. godine nisu pronašli vezu između sniženog BMD-a i prethodnog ili trenutnog uzimanja kortikosteroida (18). De Jong i saradnici u 2002. godini su testirali bolesnike oboljele od Kronove bolesti koji su hospitalizirani u tercijernoj ustanovi od kojih je 85% bilo na KS terapiji sa vrlo visokom kumulativnom dozom od 18,7 g (21). Ta studija predstavljala je i dobar model za određivanje efekata KS na BMD. Iako je većina bolesnika koji su imali osteoporozu u toj studiji koristila KS u većem broju nego oni koji su imali

uređan BMD, ipak su ti isti bolesnici istovremeno imali i veći broj resekcija crijeva, niži BMI, duže trajanje bolesti. Stoga, stepenastom logističkom regresijom kumulativna doza KS nije bila nezavistan riziko faktor za snižen BMD u lumbalnoj kičmi i vratu femura.

U ovoj studiji nije pronađena signifikantna razlika za snižen BMD među bolesnicima koji su nekada bili na KS terapiji ili nisu nikada koristili KS. U ovoj studiji nije uzeta u obzir kumulativna doza KS, jer su podaci uglavnom uzimani na osnovu intervjua bolesnika koji nisu mogli sa sigurnošću reći koliko dugo i u kojoj dozi su uzimali KS, obzirom na činjenicu da su KS bili administrirani u više navrata u različitim dozama.

Uloga KS u gubitku koštane mase je već ranije bila dokazana. Jedan od predloženih mehanizama uticaja kortikosteroida na koštani metabolizam je kroz supresiju sekrecije spolnih hormona i posljedičnog otklanjanja inhibitronog efekta estrogena i testosterona na IL6, za koje se zna da stimuliše osteoklasnu aktivnost (22). Uloga steroida u nastanku osteoporoze može biti i prikrivena činjenicom, da povećana aktivnost bolesti dovodi do povećane upotrebe KS, a također dovodi i do povećanja IL6 (23). Zbog toga je teško odvojiti efekte steroida od same aktivnosti bolesti.

Upotreba KS u akutnoj egzacerbaciji ne mora biti određujući faktor na metabolizam kosti, jer kontrola aktivnosti može napraviti kontra ravnotežu negativnih efekata steroida na metabolizam kosti. Međutim, vrijeme koje bolesnik provede na KS, varijabilna doza KS, broj egzacerbacija, upotreba imunomodulatora, razlike u adekvatnoj kontroli aktivnosti bolesti, onemogućuju da se pravilno razlikuje uticaj same aktivnosti bolesti, hronična inflamacija i efekat steroida. Svi ovi faktori moraju se uzeti u obzir kod rasprave o nekonzistentnim zaključcima koji se mogu izvući iz postojeće literature o efektima KS na gustoću kosti.

Zaključak

Uticaj kortikosteroida kao riziko faktora na nastanak Kronove bolesti nije dokazan kao neovisni faktor rizika za snižen BMD. Novootkriveni bolesnici koji nisu bili na kortikosteroidnoj terapiji imaju visoku prevalencu sniženog BMD. Postojanje osteoporoze i oste-

openije u ovih bolesnika u momentu dijagnostikovanja bolesti ukazuje da je sama inflamatorna priroda bolesti faktor rizika za nastajanje sniženog BMD. Svi bolesnici po dijagnostikovanju Kronove bolesti trebaju uraditi denzitometriju.

Literatura

1. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gout, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gout* 2008;57:684-694.
2. Vucelić B. Upalne bolesti crijeva U: *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada. 2002:729-730.
3. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:1202-1208.

4. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318-3325.
5. Genari C. Corticosteroids and bone In: Peck WA, ed. *Bone and Mineral Research 3*. Amsterdam; Elsevier. 1985:213-232.
6. Saito JK, Bensen WG, Wasnich RD, Ross PD. Users of low dose glucocorticoids have increased bone loss rates. A longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1995;57:115-119.

7. Ruegsegger P, Medici TC, Anliker M. Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:615-620.
8. Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ. et al. Corticosteroid induced osteoporosis. Follow up over 3 years. In: Christiansen C, Overgaard K, eds. *Osteoporosis* 1990. Copenhagen, Denmark: Osteopress. 1990;1745-1747.
9. Lamb EJ, Wong T, Simth DJ, Simpson DE, Cockley AJ, Moniz C, Muller AF. Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2002;16:1895-1899.
10. Boubaker J, Feki M, Hsairi M, Fekhi M, Kabachi N, Filali A, Mebazaa A. Osteoporosis and inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors in Tunisian patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:901-907.
11. Haugeberg G, Vetvik K, Stallemo A, Bitter H, Mikelsen B, Stokkeland M. Bone density reduction in patients with Crohn's disease and associations with demographic and disease variables: cross-sectional data from a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:759-765.
12. Kusima J, Luukkonen P, Jarvinen H. et al. Risk of osteopenia after proctocolectomy and ileal pouch - anal anastomosis for ulcerative colitis. *Scand Gastroenterol* 2002;37:171-176.
13. Lewis NR, Scott BB. *Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease*. London: British Society of Gastroenterology. 2007.
14. Robinson RJ, Alazzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K. et al. Osteoporosis and determinant of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998;43:2500-2506.
15. Zali M, Bahari A, Firouzi F. et al. Bone mineral density in Iranian patients with inflammatory bowel disease. *Int. J Colorectal Dis* 2006;21:758-766.
16. De Jong DJ, Corstens FHM, Mannaerts L. et al. Corticosteroid induced Osteoporosis: Does it occur in Patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2011-2015.
17. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R. et al. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1483-1490.
18. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C. et al. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease *Gout* 1997;40:228-233.
19. Tirpitz C, Pischulti G, Klaus J, Rieber A, Bruckel J, Böhm BO, Adler G, Reinshagen M. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease - prevalence and risk factors. *Z Gastroenterol* 1999;37:759-765.
20. Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Miko-lainis S, Steinhart A. Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:87-92.
21. De Jong, Mannaerts L, Van Rossum LGM. et al. Longitudinal study of bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2003;48:1355-1359.
22. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;332:305-11.
23. Reinisch W, Gasche C, Tillinger W. et al. Clinical relevance of serum interleukin-6 in Crohn's disease: single point measurements, therapy monitoring, and prediction of clinical relapse. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2156-64.