

DOI: 10.13376/j.cblls/2022133

文章编号: 1004-0374(2022)09-1199-06

慢性胰腺炎相关骨病发生风险的研究进展

李娜, 李涛, 张红*

(陕西中医药大学基础医学院, 西安 712046)

摘要:慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)可造成胰腺不可逆的形态学改变,通常会引起永久性功能丧失。流行病学研究发现,CP患者骨病(包括骨质减少和骨质疏松症)患病率高,显著增加骨折风险。目前,CP相关骨病确切的发病机制尚不清楚,但研究发现CP患者存在多种导致骨质减少的风险因素,包括胰腺外分泌功能不全、脂溶性维生素缺乏、低体重指数、慢性炎症、吸烟、喝酒、性腺机能减退和阿片类药物使用等。围绕这些风险因素开展基本的预防措施,是CP相关骨病防治的重要环节。该文就CP相关骨病的流行病学、风险因素和防治建议作一综述。

关键词:慢性胰腺炎;骨病;流行病学;风险因素;防治建议

中图分类号:R576;R681 文献标志码:A

Research progress on the risk of osteopathy complicated by chronic pancreatitis

LI Na, LI Tao, ZHANG Hong*

(Basic Medicine Department, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China)

Abstract:Chronic pancreatitis (CP) causes irreversible morphological changes in the pancreas, usually resulting in permanent loss of function. The epidemiology studies have found that patients with CP have a high prevalence of osteopathy (including osteopenia and osteoporosis), which significantly increases the risk of fracture. At present, the exact pathogenesis of osteopathy complicated by chronic pancreatitis is still unclear. Studies have identified multiple risk factors that promote bone loss in patients with CP, including exocrine pancreatic insufficiency, fat-soluble vitamin deficiency, low body mass index, chronic inflammation, long-term use of tobacco and alcohol, hypogonadism and opioid use. Basic preventive measures around these risk factors are an important part of the prevention and treatment of osteopathy complicated by chronic pancreatitis. This article reviews the epidemiology, risk factors and prevention advice of osteopathy complicated by chronic pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis; osteopathy; epidemiology; risk factors; prevention advice

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是由于多种原因所致的慢性进展性炎症,其特征是胰腺不可逆的形态学改变,伴有胰腺外分泌和内分泌障碍^[1]。骨病(包括骨质减少和骨质疏松症)是CP的常见并发症^[1-2]。研究表明,CP患者骨病发病率较高,且发生低创伤性骨折的风险增加^[3-4]。目前我国CP发病率呈快速上升趋势,导致CP相关骨病的发病率也逐年增加^[5]。CP相关骨病发病较为隐匿,发现时多已发展到一定阶段,一旦出现病理性骨折,不易恢复且致残率高,严重影响患者的生活质量,

同时也加重社会的公共医疗负担。因此,越来越多的学者开始聚焦CP相关骨病的研究。本文就CP相关骨病的流行病学、风险因素和防治建议进行综述。

收稿日期: 2022-02-16; 修回日期: 2022-04-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673816); 陕西省自然科学基金研究一般项目(2022JQ-790); 陕西中医药大学博士启动经费(17102032006)

*通信作者: E-mail: zhangh1227@163.com; Tel: 029-38183453

1 流行病学研究

1.1 CP相关骨病的患病率

近年来临床研究开始关注 CP 相关骨病(骨质减少和骨质疏松症)的患病情况。在一项早期研究中, Dujsikova 等^[6]发现 73 例 CP 患者中有 39% 患有骨病。Kumar 等^[7]比较了酒精性 CP 和热带性 CP 患者的骨密度(bone mineral density, BMD), 结果发现无论病因如何, 均有约 1/3 的患者存在 BMD 降低。Duggan 等^[8]早先研究发现 34% 的 CP 患者患有骨质疏松症, 而健康对照组为 10.2%, CP 患者骨质疏松症患病率是对照组的 3 倍。随后在一项荟萃分析中, Duggan 等^[9]统计了 513 例 CP 患者骨病患病率, 结果表明 CP 患者中骨质疏松症的患病率为 23.4%, 骨质减少的患病率为 39.8%, 总体上大约 2/3 的 CP 患者患有骨病。Stigliano 等^[10]开展了一项多中心横断面研究, 共纳入 211 例 CP 患者, 其中 42% 的患者被诊断为骨质减少, 22% 的患者被诊断为骨质疏松症, 合计 64% 的患者患有骨病, 这与 Duggan 等^[9]的研究结果相似。Hart 等^[11]对 282 例 CP 患者进行 BMD 筛查, 56.0% 的受试者患有骨病, 其中骨质疏松症患病率为 17.0%, 骨质减少的患病率为 39.0%。Tang 等^[4]首次报道了中国 CP 患者的骨病患病率, 104 例 CP 患者中骨质减少的患病率为 30.8%, 骨质疏松症的患病率为 5.8%, 共有 36.5% 的患者表现为骨病。综上, CP 患者骨病患病率为 30%~65%。

1.2 CP相关骨病导致的骨折风险

脆性或低创伤性骨折是骨质疏松症最严重的临床终点, 也是 CP 患者特别关注的问题。Tignor 等^[12]比较了 3 192 例 CP 患者与胃肠道疾病患者的骨折发生率。结果表明, CP 患者的骨折发生率为 4.8%, 高于健康对照组(1.1%)和克罗恩病(3.0%), 与其他胃肠道疾病骨折发生率相当。Bang 等^[13]对 11 972 例 CP 患者进行了调查, 发现其中 2 594 例(21.7%)患者发生骨折; 此外, 与年龄和性别匹配的健康对照组相比, CP 患者骨折的校正危险比为 1.7。Munigala 等^[14]比较了 3 257 名男性为主的 CP 患者与 450 655 名正常人的骨折发生率, 结果表明 CP 患者总骨折、椎体骨折和髌部骨折发生率均增加。2021 年的一项回顾性研究对 118 例 CP 患者进行 BMD 测定, 发现其中 63 例(53.4%) BMD 偏低, 33 例(28%) 在随访期间出现骨折; 同时, 在 940 例确诊且未进行 BMD 测定的 CP 患者中, 96 例(29%)

在随访期间出现骨折^[15]。以上研究提示, CP 患者发生骨折的风险明显提高。

2 风险因素

虽然 CP 相关骨病精确的发病机制尚不明确, 但胃肠道疾病患者中存在骨病有助于加深对 CP 相关骨病风险因素的理解^[16]。CP 患者有许多影响骨形成和骨吸收平衡的风险因素, 包括胰腺外分泌功能不全(exocrine pancreatic insufficiency, EPI)、脂溶性维生素缺乏、低体重指数(body mass index, BMI)、慢性炎症、吸烟、喝酒、性腺机能减退和阿片类药物使用等。

2.1 EPI

EPI 是由于腺泡和导管细胞逐渐被破坏导致胰酶和碳酸氢盐分泌减少, 最终导致消化、吸收不良。轻度 EPI 的症状主要与脂肪吸收不良有关, 包括腹胀、痉挛和胀气, 而严重 EPI 的症状包括原因不明的体重减轻和脂肪泻^[17]。在临床研究中, 常用粪便中脂肪或弹性蛋白酶-1(fecal elastase-1, FE-1)的含量反映胰腺的外分泌功能。研究发现, CP 患者中 BMD、骨矿物质含量的降低与粪便中脂肪含量升高或 FE-1 降低呈正相关^[18]。Haas 等^[19]发现接受胰酶替代治疗(pancreatic enzyme replacement therapy, PERT)的 EPI 患者 BMD 得分高于未服用胰酶的患者。Bang 等^[13]研究发现, 部分 CP 患者即使接受 PERT 治疗, 仍然存在脂肪吸收不良, 即便如此这部分患者发生骨折的风险依然比未接受治疗的 CP 患者降低 20%。然而目前也存在一些矛盾的报道。Stigliano 等^[10]通过检测 FE-1 水平进行 EPI 诊断, 发现 EPI 的水平与骨质减少或骨质疏松症之间并未存在明确的相关性。从以上分析可知, EPI 与 CP 相关骨病的关系目前尚未形成共识, 但多数胰腺专家仍建议筛查和治疗 EPI 以预防骨病^[3]。

2.2 脂溶性维生素缺乏

CP 患者胰腺外分泌功能受损会导致脂肪酶分泌减少, 引起脂肪消化吸收不良, 从而导致脂溶性维生素的缺乏。研究发现, CP 患者脂溶性维生素 A、D、E 和 K 水平显著降低, 同时检测到血清中骨钙素水平降低, 提示脂溶性维生素的缺乏会影响骨的钙化^[20]。为了确定 CP 患者脂溶性维生素缺乏症的患病率, 研究人员开展了一项包含 12 项研究、548 例患者的荟萃分析。结果表明, 维生素 A、D 和 E 缺乏症的患病率分别是 16.8%、57.6% 和 29.2%^[21]。Sikkens 等^[22]报道了 CP 患者的脂溶性维生素和 BMD

水平, 研究人群为 40 例 CP 患者, 一半继发于酒精, 28 例 (70%) 患有 EPI, 其中 19 例 (60%) 正在接受 PERT。结果表明, 55% 的 CP 患者骨量减少, 53% 的患者缺乏维生素 D, 63% 的患者缺乏维生素 K。维生素 A 和维生素 E 缺乏症的患病率分别是 3% 和 10%。在接受 PERT 治疗 EPI 的 CP 患者中, 骨病的发生率与胰腺功能正常的患者相当。因此, 脂溶性维生素缺乏症是 CP 相关骨病发生的风险因素之一, 但 CP 患者脂溶性维生素缺乏患病率存在很大的异质性, 其中维生素 D 和维生素 K 缺乏比例较高。

维生素 D 在骨代谢平衡中具有重要调节作用^[23]。维生素 D 在皮肤中合成或从饮食中吸收, 经过多步酶催化为其活性形式 1,25-二羟基维生素 D₃ (1,25(OH)₂D₃), 然后与维生素 D 受体 (VDR) 相互作用, 调节靶基因表达^[23]。1,25(OH)₂D₃/VDR 介导肠上皮细胞吸收钙和磷, 调控骨矿化过程^[24]。1,25(OH)₂D₃ 结合成骨细胞的 VDR 通过信号转导促进骨形成, 并通过降低 RANKL/OPG 的比例减少骨吸收, 最终介导皮质骨和骨小梁增加^[25]。由于 1,25(OH)₂D₃ 缺乏或抵抗可降低骨矿化, 其在婴幼儿阶段可引起佝偻病, 在成人阶段则引起骨质疏松症和骨质疏松症。Duggan 等^[26]报道, 与对照组相比, CP 患者维生素 D 缺乏的患病率更高, 是独立预测 BMD 的指标。Mann 等^[27]比较了 53 例 CP 患者与 20 名健康对照男性的 BMD、FE-1 和维生素 D 的水平, 结果表明 CP 患者上述指标均显著降低。然而, Hoogenboom 等^[28]对 9 项研究进行的荟萃分析表明, 尽管 CP 患者维生素 D 缺乏症的患病率为 65%, 但与健康对照组相比无显著差异, 比值比 (odds ratio, OR) 为 1.14 ($P > 0.05$)。可以看出, 维生素 D 虽然是调控骨代谢的重要因子, 但是维生素 D 是否能准确地评估 CP 患者的骨骼健康还需要进一步的研究来阐明。

维生素 K 可改善骨骼健康, 其在骨代谢中作为多种机制的辅助因子发挥作用, 包括骨钙素的 γ -羧化、抑制破骨细胞生成和促进成骨细胞形成^[29]。维生素 K 缺乏是骨质疏松症和病理性骨折患者的常见症状^[29]。Stigliano 等^[10]研究发现, 211 例 CP 患者中维生素 D 和 K 缺乏率分别为 56% 和 32%, 并且维生素 K 缺乏是与男性患者骨质疏松症相关的唯一因素。目前关于 CP 相关骨病与维生素 K 缺乏关系的研究较少, 因此有必要进一步研究。

2.3 低BMI

研究发现, BMI 是骨质疏松症和骨折的风险因

素^[30]。CP 患者存在外分泌不足、吸收不良以及长期吸烟、饮酒等不良习惯, 导致 CP 患者存在营养不良的风险, BMI 较低^[8,20]。Stigliano 等^[10]研究发现, 与未患骨质疏松症的 CP 患者相比, 患有骨质疏松症的 CP 患者的平均 BMI 较低 (25.4 vs 22.3, $P < 0.001$)。Srivastava 等^[31]发现 41% 的 CP 儿童患者营养不良, 并且 BMI 较低的 CP 儿童患者 BMD 和体脂百分比较低。Tang 等^[4]研究报道, 年龄和较低的 BMI 是中国 CP 患者骨病发生的重要风险因素。此外, Sudeep 等^[18]的研究表明, 与对照组相比, 非酒精性的 CP 患者平均 BMI 较低 (22.6 vs 18.46, $P = 0.001$)。线性回归分析发现, BMI 与骨矿物质含量具有显著正相关性, 提示长期营养不良导致低 BMI 是 CP 患者骨矿物质含量降低的主要影响因素。

2.4 慢性炎症

CP 是一种慢性炎症状态, 免疫调节因子在 CP 的疾病进展中发挥重要作用。研究发现, CP 患者胰腺局部微环境以及全身血液多种免疫调节因子表达上调, 包括白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[32]。而近来研究发现, 促炎细胞因子如 TNF- α 和 IL-6 在免疫反应和骨代谢中发挥重要作用。TNF- α 可抑制成骨细胞的活性并刺激破骨细胞增殖和分化, IL-6 通过活化破骨细胞增加骨丢失^[33]。全身性炎症标志物 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是骨质疏松性骨折一个重要的危险预测因子^[34]。Greer 等^[20]研究发现, CP 患者的骨钙素水平显著降低, 但 CRP 水平升高。Duggan 等^[26]在 CP 患者中证实了炎症与低 BMD 和高骨转换之间的关联。与对照组相比, CP 患者腰椎 BMD 降低 ($P = 0.014$)、血清中平均高敏 CRP 升高 ($P = 0.0013$), IL-6 升高但无统计学差异 ($P = 0.057$)。此外, CP 患者成骨细胞活性和破骨细胞活性相对对照组显著升高, 表明骨重塑增强。研究者推测, CP 引起的慢性炎症可能通过干扰破骨细胞介导的骨吸收作用与成骨细胞介导的骨形成作用之间的平衡, 使得骨转换量升高, 最终导致 BMD 降低, 骨质减少, 诱发 CP 相关骨病。

2.5 吸烟与喝酒

大量饮酒通常会引起 BMD 降低、骨质受损, 进而导致继发性骨质疏松症和骨折风险增加^[35-36]。几项研究报道了 CP 患者饮酒与骨折风险之间的关联。在一项针对退伍军人的大型研究中, Munigala 等^[14]发现与对照组 (没有骨病或 CP 病史) 相比, CP 患者骨折发生率增加, 其中有饮酒、吸烟或两

者兼有的 CP 患者骨折发生率更高。丹麦的一项研究报告了类似的发现,与非酒精性病因相比,酒精作为肝硬化或 CP 的病因增加了骨折风险^[13]。胰腺专家建议 CP 患者戒酒是 CP 相关骨病的一项预防措施^[37-38]。

研究发现,吸烟为正常人群骨质疏松症和骨折的独立的风险因素^[36,39]。一些研究报道了吸烟与 CP 相关骨病的关联。Duggan 等^[8]研究发现,CP 患者骨质疏松症患病率显著增加,而烟草使用量高的 CP 患者 BMD 评分更低。随后进一步研究发现,大量吸烟是维生素 D 水平低的独立预测因素^[9]。Munigala 等^[14]发现与非吸烟的 CP 患者相比,吸烟的 CP 患者骨折发生率更高。因此,胰腺专家也建议 CP 患者戒烟,以预防 CP 相关骨病的发生。

2.6 性腺机能减退和阿片类药物使用

研究发现,性腺机能减退的人群存在脊柱 BMD 降低的倾向^[40]。Gupta 等^[41]发现,多数 BMD 低的 CP 患者伴随性腺功能减退或处于更年期,其中 27% 的非更年期 CP 患者存在性腺功能减退,提示性腺功能减退可能是 CP 患者低 BMD 的独立风险因素。然而,性激素替代疗法是否对 CP 患者的 BMD 确有益处尚需进一步研究予以证实。以往的研究显示,阿片类药物可直接或间接导致 BMD 降低,其直接作用体现在阿片类药物可抑制成骨细胞的活性,间接作用则反映在阿片类药物可诱导性腺机能减退从而导致 BMD 降低^[42]。鉴于 CP 患者多数存在慢性腹痛,阿片类药物作为 CP 患者的常用止痛药物可能会增加 CP 相关骨病的发病率及骨折的风险。

CP 相关骨病的风险因素总结见表 1。

3 防治建议

CP 患者个体通常具有多种骨病风险因素,这些因素在促进骨代谢异常和增加骨折风险方面具有协同作用。由于 CP 相关骨病早期缺乏临床表现,

严密监测 CP 患者的骨骼健康状况并及时采取合理的防治措施对减少 CP 相关骨病的发生具有重要意义。Duggan 和 Conlon^[43]强调每 4 名 CP 患者中就有 3 人患有 CP 相关骨病,他们建议对绝经后女性、有低创伤骨折史、50 岁以上男性以及吸收不良的 CP 患者进行 BMD 筛查。Forsmark^[44]建议对所有 CP 患者进行基线 BMD 检测。Löhr 等^[45]支持考虑筛查脂溶性维生素缺乏,维生素 D 缺乏可以口服或注射治疗。Duggan^[46]提出治疗 CP 相关骨病首先应该去除可控风险因素(如吸烟和饮酒),采用 PERT 纠正 EPI,防止进一步破坏腺泡细胞从而导致进行性 EPI。

目前欧洲 CP 疾病指南和美国胰腺专家组建议采取主动措施识别有风险 CP 患者,从而去除可控的风险因素并降低骨折风险^[45,47-48]。欧洲 CP 疾病指南建议所有 CP 患者都应该进行基线 BMD 评估,如果发现骨质减少的证据,应每两年随访扫描一次。此外,对 CP 患者实施基本预防措施也应成为临床实践的常规,基本的预防措施包括富含钙和维生素 D 的饮食,对于一些通过饮食无法达到正常水平的患者还需要通过药物予以补充,在此基础上定期的负重体力活动和戒烟戒酒也是不可或缺的^[47]。美国胰腺专家组建议所有 CP 患者在进行基线 BMD 评估的同时,应至少每年筛查脂溶性维生素、矿物质和微量元素等营养缺乏情况,随后根据风险评估结果进行监测和治疗。对于确诊为 EPI 的患者,他们还建议补充脂溶性维生素和利用 PERT 缓解 EPI 症状并维持正常营养吸收^[48]。对确诊为骨质疏松症的 CP 患者应去看骨科医生并接受适当的药物治疗,包括使用抗骨吸收药物(如双磷酸盐)和骨形成药物(如甲状旁腺激素和特利帕肽)^[45]。

4 结论

总体而言,CP 相关骨病的患病率高,存在更高的脆性或低创伤性骨折的风险。而 CP 相关骨病

表1 CP相关骨病的风险因素

风险因素	相关机制	文献
EPI	营养不良,骨形成减少	[13,18-19]
脂溶性维生素缺乏	骨形成减少,骨吸收增加	[20-22,26-27]
低BMI	骨矿物质含量降低	[4,10,18,31]
慢性炎症	骨转换量升高	[20,26]
吸烟与喝酒	骨形成减少,骨吸收增加	[8-9,13-14]
性腺机能减退和阿片类药物使用	骨形成减少	[41]

的发生受到多种风险因素的影响,包括EPI、脂溶性维生素缺乏、低BMI、慢性炎症、长期吸烟喝酒、性腺机能减退和阿片类药物使用等,这些因素会影响骨形成和骨吸收平衡,从而导致骨质流失。对这些风险因素的防控已经成为CP相关骨病防治中的重点。

专家建议在CP病程早期采用基线BMD评估方式筛查CP相关骨病。对有风险的CP患者可使用多种措施预防CP相关骨病的发生,包括采用PERT纠正由EPI引起的消化不良、富含钙和维生素D的饮食(仅通过饮食无法达到正常水平的患者可通过药物补充)、戒酒戒烟、确保定期的负重体力活动和阳光照射。对确诊为骨质疏松症的CP患者应去看骨科医生并接受适当的药物治疗(表2)。

表2 CP相关骨病的防治建议^[49]

防治建议	参考文献
每两年评估一次BMD	[43-44,47-48]
识别EPI并使用PERT进行治疗	[46,48]
鼓励富含维生素D和钙的饮食	[45,47]
使用维生素D补充剂	[47]
增加负重体力活动和阳光照射	[47]
戒酒戒烟	[46-47]
如果是骨质疏松症,请咨询骨科医生进行药物治疗	[45]

虽然对CP相关骨病采取预防措施具有重要的临床价值,但是CP相关骨病目前尚未得到广大医生及患者的关注,在常规临床实践中很少进行CP患者的骨健康评估^[50-51]。未来,不仅需要加强CP相关骨病的筛查、采取积极措施降低患者发生骨折的风险,还需要进一步深入研究CP相关骨病的发病机制,以形成更加有效的针对性治疗方案,提高CP患者的生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet*, 2020, 396: 499-512
- [2] Perito E, Gonska T, Bellin MD, et al. Complications of chronic pancreatitis in children. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37: 498-503
- [3] Ahmed A, Deep A, Kothari DJ, et al. Bone disease in chronic pancreatitis. *World J Clin Cases*, 2020, 8: 1574-9
- [4] Tang XY, Ru N, Li Q, et al. Prevalence and risk factors for osteopathy in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 2021, 66: 4008-16
- [5] Zou WB, Ru N, Wu H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis in China (2018 edition). *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2019, 18: 103-9
- [6] Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, et al. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*, 2008, 8: 583-6
- [7] Kumar KH, Sood AK, Manrai M. Occult metabolic bone disease in chronic pancreatitis. *Niger J Clin Pract*, 2017, 20: 1122-6
- [8] Duggan SN, O'Sullivan M, Hamilton S, et al. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. *Pancreas*, 2012, 41: 1119-24
- [9] 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*, 2014, 12: 219-28
- [10] 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: 197
- [11] Hart PA, Yadav D, Li L, et al. High prevalence of osteopathy in chronic pancreatitis: a cross-sectional analysis from the proceed study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20: 2005-13
- [12] Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105: 2680-6
- [13] Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, et al. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12: 320-6
- [14] Munigala S, Agarwal B, Gelrud A, et al. Chronic pancreatitis and fracture: a retrospective, population-based veterans administration study. *Pancreas*, 2016, 45: 355-61
- [15] 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: 2386
- [16] van Bodegraven AA, Bravenboer N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int*, 2020, 31: 637-46
- [17] Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, et al. State of the art in exocrine pancreatic insufficiency. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56: 523
- [18] Sudeep K, Chacko A, Thomas N, et al. Predictors of osteodystrophy in patients with chronic nonalcoholic pancreatitis with or without diabetes. *Endocr Pract*, 2011, 17: 897-905
- [19] Haas S, Krins S, Knauerhase A, et al. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP*, 2015, 16: 58-62
- [20] Greer JB, Greer P, Sandhu BS, et al. Nutrition and inflammatory biomarkers in chronic pancreatitis patients. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34: 387-99
- [21] Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*,

- 2016, 16: 988-94
- [22] Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 2013, 13: 238-42
- [23] Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149: 305-12
- [24] Hou YC, Wu CC, Liao MT, et al. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 179-91
- [25] Nakamichi Y, Udagawa N, Suda T, et al. Mechanisms involved in bone resorption regulated by vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 177: 70-6
- [26] Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, et al. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110: 336-45
- [27] Mann ST, Stracke H, Lange U, et al. Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis. *Metabolism*, 2003, 52: 579-85
- [28] Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Fockens P, et al. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 2016, 16: 800-6
- [29] Fusaro M, Cianciolo G, Brandi ML, et al. Vitamin K and osteoporosis. *Nutrients*, 2020, 12: 3625
- [30] Palermo A, Tuccinardi D, Defeudis G, et al. BMI and BMD: the potential interplay between obesity and bone fragility. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13: 544
- [31] Srivastava A, Saini N, Mathias A, et al. Prevalence and predictive factors of undernutrition and low bone mineral density in children with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 2021, 21: 74-80
- [32] Komar HM, Hart PA, Cruz-Monserrate Z, et al. Local and systemic expression of immunomodulatory factors in chronic pancreatitis. *Pancreas*, 2017, 46: 986-93
- [33] Wang T, He C. TNF- α and IL-6: the link between immune and bone system. *Curr Drug Targets*, 2020, 21: 213-27
- [34] Mun H, Liu B, Pham THA, et al. C-reactive protein and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies through the use of both frequentist and bayesian approaches. *Osteoporos Int*, 2021, 32: 425-35
- [35] Gaddini GW, Turner RT, Grant KA, et al. Alcohol: a simple nutrient with complex actions on bone in the adult skeleton. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40: 657-71
- [36] Yuan S, Michaëlsson K, Wan Z, et al. Associations of smoking and alcohol and coffee intake with fracture and bone mineral density: a mendelian randomization study. *Calcif Tissue Int*, 2019, 105: 582-8
- [37] Patel V, Willingham F. The management of chronic pancreatitis. *Med Clin North Am*, 2019, 103: 153-62
- [38] Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review. *JAMA*, 2019, 322: 2422-34
- [39] Barbosa AP, Lourenço JD, Junqueira JJM, et al. The deleterious effects of smoking in bone mineralization and fibrillar matrix composition. *Life Sci*, 2020, 241: 117132
- [40] Bobjer J, Bogefors K, Isaksson S, et al. High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85: 189-95
- [41] Gupta N, Singh S, Vargas L, et al. Prevalence of low bone density and comorbid hypogonadism in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*, 2019, 48: 387-95
- [42] Coluzzi F, Scerpa MS, Centanni M. The effect of opiates on bone formation and bone healing. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18: 325-35
- [43] Duggan SN, Conlon KC. Bone health guidelines for patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2013, 145: 911
- [44] Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2013, 144: 1282-91.e3
- [45] Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*, 2017, 5: 153-99
- [46] Duggan SN. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc Nutr Soc*, 2017, 76: 484-94
- [47] Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 2018, 18: 847-54
- [48] Sheth SG, Conwell DL, Whitcomb DC, et al. Academic pancreas centers of excellence: guidance from a multi-disciplinary chronic pancreatitis working group at pancreasfest. *Pancreatology*, 2017, 17: 419-30
- [49] Barkin JA, Barkin JS. Chronic pancreatitis and bone disease. *J Clin Densitom*, 2020, 23: 237-43
- [50] Kanakis A, Vipperla K, Papachristou GI, et al. Bone health assessment in clinical practice is infrequently performed in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 2020, 20: 1109-14
- [51] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2019, 30: 3-44