Kostní metabolismus u idiopatických střevních zánětů 1

Tomáš Kupka, Pavel Svoboda, Martina Bojková, Martin Blaho, Adam Vašura, Vladimír Hrabovský, Petr Dítě
Oddělení gastroenterologie Interní klinika LF OU a FN Ostrava

Idiopatické střevní záněty (IBD) zahrnují Crohnovu chorobu (CD), která je schopna ovlivnit celý gastrointestinální (GI) trakt, i když obvykle upřednostňuje ileokolickou a perianální lokalizaci, a ulcerózní kolitidu, která je omezena na tlusté střevo. Patofyziologie není zcela známa, ale předpokládá se, že je způsobena složitou souhrou střevní mikrobioty, dysregulací imunitního systému hostitele, genetickou citlivostí a faktory prostředí. Osteopenie a osteoporóza jsou považovány za extraintestinální projevy IBD. Osteoporóza je obvykle diagnostikována kostní densitometrií. Včasné intervence při léčbě aktivních CD a preventivní léčebné postupy ke snížení nadměrného úbytku kostní hmoty mohou být prevencí dlouhodobých následků úbytku kostní hmoty, včetně zlomenin. Imunitní odpověď u IBD zahrnuje zvýšenou produkci různých prozánětlivých cytokinů, jako IL1 β , TNF α , IL6 a IL1 z T-lymfocytů a makrofágů. Ty mají přímé i nepřímé účinky na obrat kostí. Vitamin D je důležitý při udržování pevnosti kostí, mineralizaci a prevenci zlomenin. Vitamin D se také podílí na řadě zánětlivých onemocnění, zejména astmatu, ateroskleróze a autoimunitních onemocněních.

Klíčová slova: idiopatický střevní zánět, kostní minerální denzita (BDM), osteoporóza, vitamin D.

Bone metabolism in inflammatory bowel diseases 1

Inflammatory Bowel Disease encompasses Crohn's Disease, which is capable of affecting the entire GI tract, although usually favors the ileocolonic and perianal areas, and Ulcerative Colitis, which is limited to the colon. The pathophysiology is not fully understood but is thought to be caused by a complex interplay among gut microbiota, dysregulation of the host's immune system, genetic susceptibility and environmental factors. Osteopenia and osteoporosis are considered to be extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Osteoporosis is usually diagnosed by dual-energy X-ray absorptiometry. Early interventions to treat active CD and preventative treatment strategies to reduce excessive bone loss might prevent long term consequences of bone loss, including fractures. The immune response in IBD includes increased production of variety of proinflammatory cytokines such as IL1 β , TNF α , IL6 and IL1 from T cells and macrophages. These have both direct and indirect effects on bone turnover. Vitamin D is vital in maintenance of bone strength, mineralisation and fracture prevention. Vitamin D's physiological importance has also been implicated in a number of inflammatory diseases, mainly asthma, atherosclerosis and autoimmune disease.

Key words: bone mineral density (BDM), inflammatory bowel disease, osteoporosis, vitamin D.

Idiopatické střevní záněty (IBD) zahrnují hlavně Crohnovu chorobu (CD), která je schopna ovlivnit celý gastrointestinální (GI) trakt, i když obvykle upřednostňuje ileokolickou a perianální lokalizaci, a ulcerózní kolitidu (UC), která je omezena na tlusté střevo. Postihuje přibližně 1,6 milionu lidí ve Spojených státech a 2,2 milionu v Evropě (1) s celosvětovým nárůstem výskytu a prevalence (2). Patofyziologie není zcela známa, ale předpokládá se, že je způsobena složitou souhrou střevní mikrobioty, dysregulací imunitního systému hostitele, genetickou citli-

vostí a faktory prostředí (3). Diagnóza je založena na kritériích endoskopických, bioptických, zobrazovacích a sérologických vyšetření (4). Četné studie ukazují, že pacienti s IBD, zejména s Crohnovou chorobou, mají zvýšené riziko osteoporózy a osteopenie. Některé odhady založené na populačních studiích naznačují, že osteoporóza se může vyskytnout u jednoho ze 7 pacientů s CD, zatímco osteopenie se může objevit až u 45 %. Nic nevysvětluje, proč je IBD rizikovým faktorem pro osteoporózu (5). Integrita kostí trpí kumulativním dopadem více procesů včetně

chronického zánětlivého procesu uvolňujícího cytokiny destruuující kostní tkáň, nedostatku vitamínu D, malabsorpce vápníku a jiných živin a nepříznivých účinků mnoha léčiv, jako jsou glukokortikoidy (6). U kortikosteroidů je již řadu let známo, že mají silný vliv na metabolismus kostí. Studie prokázaly, že snížená hustota kostí a zvýšené riziko zlomenin se může objevit během několika měsíců po zahájení podávání steroidů. Dokonce i nízké dávkování prednisonu (5 mg denně) bylo spojeno se zvýšeným rizikem zlomenin. Rizikovým faktorem může být samotné zánětlivé onemocnění střev, zejména CD. Nízká hustota kostí byla zaznamenána u nově diagnostikovaných pacientů ještě předtím, než dostali kortikosteroidy. Předpokládá se, že zvýšené hladiny cirkulujících zánětlivých cytokinů mají negativní vliv na tvorbu a resorpci kostí (5).

Osteopenie a osteoporóza jsou považovány za extraintestinální projevy IBD (7). Odhaduje se, že relativní riziko zlomeniny u pacientů s IBD je o 40 % vyšší než u běžné populace (8). Stále však neexistuje všeobecně uznávaný konsenzus ohledně nejlepší metody pro stanovení osteoporózy u pacientů s IBD. Podobně neexistuje žádná zavedená strategie prevence nebo léčby osteoporózy u pacientů s IBD (9). Obecně se má za to, že systémový zánět IBD vede ke ztrátě kostní hmoty stimulací aktivity osteoklastů (zvýšení kostní resorpce) a inhibicí aktivity osteoblastů (snížení tvorby kostí) (10).

V současné době však není jasné, zda je za zvýšení rizika zlomenin a ztráty kostní minerální denzity (BMD) přímo zodpovědný střevní zánět (11) nebo zda jsou primárně odpovědné jiné faktory, které jsou obvykle pozorovány u IBD, včetně snížení tělesné hmotnosti, užívání kortikosteroidů a špatný příjem kalcia a/nebo vitamínu D (12). Výskyt snížené kostní minerální denzity u pacientů s IBD se v současné době odhaduje na 31–59 % (13).

Osteoporóza je obvykle diagnostikována kostní densitometrií (dual-energy X-ray absorptiometry – DEXA), pomocí které zjistíme minerální hustotu kostí (BMD) (14). Výsledky BMD jsou vyjádřeny jako standardní odchylka (SD) nad nebo pod průměrnou hodnotou pro mladou dospělou populaci (T-skóre) nebo dle věku (Z-skóre) (15). Pacient se považuje za pacienta s osteoporózou, pokud je T-skóre v bederní páteři, kyčli nebo zápěstí pod -2,5, zatímco osteopenie je definována jako T-skóre mezi -1 a -2,5. DEXA je vhodnou neinvazivní metodou pro hodnocení osteoporózy, ale u těhotných žen je nevhodná pro vyšší riziko výskytu vrozených vad. Kromě BMD je však možné posoudit stav metabolismu kostí pomocí biochemických markerů. Kostní specifická alkalická fosfatáza (BAP) je markerem tvorby kostí (16), zatímco N-terminální telopeptid kolagenu typu I (NTx) je biochemickým markerem kostní resorpce (17). Dále bylo prokázáno, že podkarboxylovaný osteokalcin (undercarboxylated osteocalcin – ucOC) je citlivým biomarkerem nedostatku vitamínu K (18), zatímco koncentrace 1,25-(OH)₂ D, který je aktivní formou vitamínu D, u pacientů s Crohnovou chorobou (CD) nepřímo korelovala s BMD (19). Úloha těchto markerů metabolismu kostí při udržování zdraví kostí u pacientů s IBD však není zcela objasněna. Zdá se, že osteoporóza u pacientů s CD je multifaktoriální proces. Větší riziko osteoporózy u CD než u UC může být způsobeno přítomností CD lézí tenkého střeva způsobujících malnutrici a zhoršenou absorpci vitamínu D nebo kalcia u pacientů s CD (20). Vliv kortikosteroidů na osteoporózu pozorovaný u pacientů s IBD je složitý. Zatímco některé

studie ukázaly jasný vztah mezi celoživotní dávkou kortikosteroidů a poměrem vertebrálních fraktur nebo nízkou BMD (21), jiné studie naznačují, že BMD s léčbou kortikosteroidy nespovisí (22).

Včasné intervence při léčbě aktivních CD a preventivní léčebné postupy ke snížení nadměrného úbytku kostní hmoty mohou být prevencí dlouhodobých následků úbytku kostní hmoty, včetně zlomenin (23). Nedávná metaanalýza ukazuje, že bisfosfonáty jsou účinné pro léčbu pacientů s IBD s nízkým BMD a snižují riziko vertebrálních fraktur (24). Rizikové faktory pro sníženou kostní hmotu obecně zahrnují genetické faktory vedoucí k nízké vrcholné kostní hmotě, nízký body mass index (BMI), hypogonadismus, další hormonální faktory, imobilitu a kouření. U IBD se předpokládá, že k nadměrnému úbytku kostní hmoty přispívají další faktory – malabsorpce a deficit vitamínu D, resekce (terminálního) ilea, poruchy homeostázy vápníku, užívání léků, zejména glukokortikoidů, ale především probíhající chronický (střevní) zánět (25).

Nízká minerální denzita kostní hmoty nekoreluje přesně s rizikem zlomenin, proto je důležité určit, zda pacienti s IBD mají zvýšené riziko zlomenin. Většina studií hodnotících riziko zlomenin u IBD naznačuje, že u pacientů s IBD je pravděpodobnost vzniku osteoporotické fraktury (kyčle, páteře, zápěstí nebo žeber) o 15–45 % vyšší než u běžné populace. Ve většině – ale ne ve všech – studiích se riziko zlomenin zdá být u CD mírně vyšší. Je zajímavé poznamenat, že menší studie (tj. několik set pacientů) neprokázaly zvýšené riziko zlomenin, zatímco větší studie (tj. několik tisíc pacientů) ano. Pacienti s IBD, kteří jsou nejvíce ohroženi zlomeninou, jsou postmenopauzální ženy, pacienti s nízkým BMI a pacienti užívající steroidy. Směrnice několika gastroenterologických společností doporučují, aby bylo prováděno skenování kostní densitometrie (DXA) u pacientů s IBD s jedním nebo více z následujících rizikových faktorů: starší než 60 let; nízké BMI; kouření v anamnéze; postmenopauza; léčba steroidy po dobu nejméně 3 měsíců; opakované pulzy steroidů; a dřívější zlomeniny (5).

Prevalence osteoporózy u pacientů s IBD lze definovat buď procentem pacientů s nízkou kostní hmotou, nebo frekvencí zlomenin. Epidemiologické studie lze obtížně shrnout z důvodu variabilních charakteristik pacientů, včetně doby trvání a závažnosti onemocnění a vystavení účinkům léků. Riziko kostního onemocnění ve většině případů koreluje s aktivitou onemocnění, věkem, dobou trvání onemocnění, dřívější resekci střev a dávkou GCS terapie (26).

Imunitní odpověď u IBD zahrnuje zvýšenou produkci různých prozánětlivých cytokinů, jako IL1 β , TNF α , IL6 a IL1 z T-lymfocytů a makrofágů. Ty mají přímé i nepřímé účinky na obrat kostí (27). Jedním z důkazů je, že samotný stav nemoci, a to nejen chronické účinky malabsorpce nebo terapie, je natolik závažný, že osteoporóza může představovat problém u dětí s CD, dokonce ještě před zahájením léčby (28). Pacienti se symptomy trvajících déle než 6 měsíců mají nižší kostní hustotu než kontrolní skupina stejného věku. Prozánětlivé cytokiny mají komplexní účinky na kosti. TNF α inhibuje diferenciaci osteoblastů z pluripotentních progenitorových buněk a inhibuje expresi kritického transkripčního faktoru nezbytného pro diferenciaci osteoblastů (29). TNF α také indukuje diferenciaci osteoklastů a zvyšuje osteoklastickou kostní resorpci (30). Zralé osteoklasty jsou buňky s relativně krátkým životem, ale TNF α dramaticky zvyšuje jejich dobu přežití a chrání je před apoptózou (31).

TNF α a IL1 β přispívají ke kostní resorpci (32). TNF α a IL1 β senzitivizují osteoblasty k apoptóze, což snižuje tvorbu kostní hmoty (33). Konečně TNF α inhibuje působení 1,25 (OH) vitaminu D aktivací jaderného inhibitoru, který antagonizuje účinek vitaminu D (34). Naopak bylo prokázáno, že IL12 a IL18 inhibují tvorbu osteoklastů (35). I když lokální produkce cytokinů má největší vliv na metabolismus kostí, systémové IL12 a IL18 mohou také chránit před negativní rovnováhou kostí. Expres IL18 je zvýšena u pacientů s CD (36). TGF β má pozitivní i negativní účinky na diferenciaci osteoklastů (37).

Zvýšil se význam řady cytokinů, zejména těch, které jsou součástí systému osteoprotegerin (OPG) – s-RANKL, který může být modulován IL13, IL4, IL17 a IL1 β (38). Zdá se tedy, že neustálá aktivace kaskády zánětlivých procesů může mít přímý vliv na funkce buněk regulujících metabolismus kostí. Studie v této oblasti však stále chybějí a výsledky některých předchozích analýz jsou nekonzistentní. Kromě toho, co se týče studií týkajících se cytokinového pozadí poruch BMD u IBD, důležitým aspektem, který je třeba vzít v úvahu, je charakteristika a zvláštnosti dané populace. V tomto bodě je třeba zdůraznit, že analýz zaměřených na obyvatele střední a východní Evropy je málo. Celková prevalence osteopenie a osteoporózy u pacientů s IBD se podle různých autorů liší v rozmezí 22–77 % a 5–41 % (39). Co je důležité z praktického hlediska, četnost změn BMD se zvyšuje při déletrvajícím onemocnění CD a u pacientů častěji hospitalizovaných. Z molekulárního hlediska jsou za klíčové procesy podporující metabolické poruchy kostí považovány abnormality v koncentraci jednotlivých prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů, zejména cytokinů zapojených do regulace dráhy RANKL/RANK/OPG (40). RANKL (receptorový aktivátor ligandu jaderného faktoru κ B) je protein, který se podílí na metabolismu kostí, aktivuje osteoklasty patřící do rodiny TNF. OPG je na druhé straně protein z rodiny receptorů TNF. OPG se váže s RANKL, působí jako jeho solubilní receptor, čímž zabraňuje další vazbě RANKL s RANK. Tímto způsobem je inhibováno zrání osteoklastů. Expres genu OPG je zvýšena jednotlivými cytokiny (TNF α , IL1 α , IL18, TNF β), kostními morfogenetickými proteiny, 17 β -estradiolem a mechanickým stresem kostí a je redukována léky (glukokortikoidy, imunosupresiva), parathormonem (PTH), prostaglandinem PGE2 a růstovým faktorem fibroblastů (FGF) (41).

Systémové zvýšení cirkulujících prozánětlivých cytokinů probíhá i u IBD (42), zejména během relapsů. Ačkoli IL10 byl původně popsán jako protizánětlivý cytokin, nedávné studie ukázaly, že jeho imunomodulační účinky jsou komplexní a závislé na tkáni a závislé na kontextu (43). Protože IL10 inhibuje osteoklastogenezi (44), předpokládá se, že zvýšený sérový IL10 může být kompenzační mechanismus, aby se zabránilo nadměrné resorpci kosti. Dalším navrženým mechanismem pro zvýšení kostní resorpcce u IBD jsou změny aktivátoru receptoru ligandu jaderného faktoru κ B (RANKL) a osteoprotegerinu (OPG); oba jsou posledním regulačním krokem při osteoklastogenezi. Je zajímavé, že koncentrace OPG na rozdíl od koncentrace RANKL jsou v séru pacientů s IBD zvýšeny a nepřímo korelují s nízkým BMD (41). Výzkum za poslední desetiletí ukázal, jak osteocyty, kostní buňky vložené do kostní matrix, jsou kritickými regulátory faktorů uvolňujících kostní metabolismus ovlivňujících vývoj a působení osteoblastů i osteoklastů (45). Sklerostin, protein osteocytu, který inhibuje signální dráhu Wnt/ β -kateninu v os-

teoblastech, je upregulován TNF α (46), což naznačuje potenciálně významnou vazbu mezi zánětem a funkcí osteocytů.

U aktivních pacientů s IBD jsou běžné nutriční nedostatky. Na zhoršení kostního onemocnění u IBD se podílejí 3 specifické živiny: vápník, vitamin D a vitamin K. Dále sem můžeme zařadit fosfor, hořčík a dokonce i celkový příjem proteinů (47). K udržení normálního zdraví kostí je potřeba adekvátního příjmu a vstřebávání vápníku a fosforu ve stravě. Změny v příjmu nebo absorpci mohou vést k minerálním deficitům a sekundárním hormonálním reakcím, jako sekundární hyperparatyreóza a zvýšená kostní ztráta. Pacienti s IBD mohou mít nižší příjem mléčných potravin z důvodu laktózy intolerance (48). Snižování absorpce vápníku může být způsobeno nedostatkem vitaminu D, abnormalitami sliznice nebo z důvodu krátkého střeva po předchozí chirurgické operaci. Mohou se objevit dva procesy: pasivní absorpce, která je důležitější při vysokém příjmu vápníku ve stravě, a aktivní proces závislý na vitaminu D, který je významnější u sníženého příjmu. Aktivní transport vápníku probíhá většinou proximálně, v duodenu a proximálním jejunu. Pasivní difuze paracelulární cestou probíhá v celém tenkém střevě. Tato anatomická lokalizace může pomoci vysvětlit interindividuální variabilitu absorpce vápníku závislé na příjmu vápníku, stavu vitaminu D a lokalizaci onemocnění (26).

Sérové hladiny fosforu jsou obvykle u pacientů s IBD v normě. Novější porozumění roli FGF-23 na absorpci fosforu ve střevě, renální regulace zacházení s fosforem a produkce 1,25 (OH) $_2$ D může umožnit sofistikovanější analýzu vlivu fosforu na zdraví kostí u pacientů s IBD (49).

Vitamin K zahrnující skupinu sloučenin včetně fylochinonu (vitamin K1) a menachinonu (vitamin K2) je potřebný k odpovídající γ -karboxylaci cílových proteinů, nazývané Gla proteiny (50). Nejznámější jsou faktory srážení, ale kost obsahuje 3 potenciální cíle vitaminu K: osteokalcin, matrix Gla proteinu a periostin. Osteokalcin, který je produkován osteoblasty, je prostudován nejlépe. γ -karboxylace osteokalcinu zlepšuje mineralizaci kosti. U pacientů s CD byla zaznamenána nízká hladina vitaminu K a zvýšená hladina subkarboxylovaného osteokalcinu (51). Nedostatek vitaminu K může být způsoben malabsorpcí nebo v důsledku změny střevní flóry. Existuje několik prospektivních studií vlivu suplementace vitaminu K na kostní denzitu (BMD) nebo riziku zlomenin (52), ale neexistují žádné publikované kontrolované studie u pacientů s IBD.

Léky běžně používané u gastroenterologických pacientů, které mohou ovlivnit zdraví kostí, jsou GCS a inhibitory protonové pumpy (53). GCS má mnoho účinků, přímých i nepřímých, na zdraví kostí (54). Nejdůležitějším se zdá být přímý účinek na remodelaci kostí zvýšením RANKL a snížením OPG (55). To lze pozorovat i při nízkých dávkách (< 10 mg prednisonu za den), což vede k akcelerované osteoklastické aktivitě, která je dále zvyšována supresí osteoblastů s následnou celkovou ztrátou kostní denzity (26). Navíc kortikoidy inhibují absorpci vápníku ze střeva, zvyšují vylučování vápníku močí, což má za následek zvýšení hladiny parathormonu. Glukokortikoidy také mohou snižovat sekreci hypofyzárních gonadotropinů a pohlavních hormonů, čímž podporují kostní resorpci (56). Vyšší dávka a delší trvání užívání GCS zvyšuje riziko úbytku kostní hmoty a zlomenin. Dobrou zprávou je, že omezení GCS na maximálně 3 měsíce může umožnit obnovu hustoty kostí do normálu. Delší užívání vede k ireverzibilnímu úbytku kostí.

Nedávné studie poukázaly na asociaci mezi použitím inhibitorů protonové pumpy a zlomeninami kyčle. I když ne všechny studie ukazují jasné spojení (57), většina důkazů ukazuje mírné zvýšení prevalence osteoporózy a zlomenin u dlouhodobých uživatelů inhibitorů protonové pumpy (58). Běžně předpokládaný mechanismus, tedy snížená absorpce vápníku v důsledku nedostatečné tvorby žaludeční kyseliny, pravděpodobně není správný (59) a mechanismus tak zůstává nejasný.

LITERATURA

- Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental issues. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504–1517.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307–317.
- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 2–6.
- Loftus Jr. EV. Osteoporosis and Inflammatory Bowel Disease. *Healio Rheumatology* 2017. Available from WWW: < <https://www.healio.com/rheumatology/osteoarthritis-and-bone-disorders/news/print/healio-rheumatology/%7B9391f09f-6b83-40dc-a913-080747d434e0%7D/osteoporosis-and-inflammatory-bowel-disease> >
- Katz S, Weinerman S. Osteoporosis and gastrointestinal disease. *Gastroenter Hepatol* 2010; 6: 506–517.
- Bischoff SC, Herrmann A, Göke M, et al. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1157–1163.
- Bernstein CN, Benchimol EI, Bitton A, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Extra-intestinal Diseases in IBD. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019; 2: (Suppl. 1): S73–S80.
- Sugimoto K, Ikeya K, et al. An increased serum N-terminal telopeptide of type I collagen, a biochemical marker of increased bone resorption, is association with infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 99–106.
- Metzger CE, Narayanan A, Zawieja DC, et al. Inflammatory Bowel Disease in a Rodent Model Alters Osteocyte Protein Levels Controlling Bone Turnover. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 802–813.
- Tilg H, Moschen AR, Kaser A, et al. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut* 2008; 57: 684–694.
- Targownik LE, Leslie WD, Carr R, et al. Longitudinal change in bone mineral density in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Calcif Tissue Int* 2012; 91: 356–363.
- Hidalgo DF, Boonpheng B, Phemister J, et al. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Osteoporotic Fractures: A Meta-Analysis. *Cureus* 2019; 11: e5810.
- Lewiecki EM, Borges JL. Bone density testing in clinical practice. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50: 586–595.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention. Diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–795.
- Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO, et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11: 1065–1072.
- Eastell R, Mallinak N, Weiss S, et al. Biological variability of serum and urinary N-telopeptides of type I collagen in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 594–598.
- Szulc P, Meunier PJ. Is vitamin K deficiency a risk factor for osteoporosis in Crohn's disease? *Lancet* 2001; 357: 1995–1996.
- Miheller P, Muzes G, Hritz I, et al. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1656–1662.
- Leichtmann GA, Bengoa JM, Bolt MJ, et al. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 548–552.
- Compston JE, Judd D, Crawley EO, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28: 410–415.
- Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, et al. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 228–233.
- van Bodegraven AA, et al. 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.
- Melek J, Sakuraba A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 32–44.
- Redlich K, Smolen J. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 234–250.
- Katz S, Weinerman S. The elderly inflammatory bowel disease patient and osteoporosis. *Aging Health* 2012; 8: 31–42.
- Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 359–367.
- Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2122–2126.
- Gilbert L, He X, Farmer P, et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology* 2000; 141: 3956–3964.
- Azuma Y, Kaji K, Katogi R, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *J Biol Chem* 2000; 275: 4858–4864.
- Kaji K, Katogi R, Azuma Y, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced osteoclastogenesis requires tumor necrosis factor receptor-associated factor 6. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1593–1599.
- Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, et al. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986; 319: 516–518.
- Tsuboi M, Kawakami A, Nakashima T, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 222–231.
- Fernandez-Martin JL, Kurian S, Farmer P, et al. Tumor necrosis factor activates a nuclear inhibitor of vitamin D and retinoid-X receptors. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 141: 65–72.
- Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, et al. IL-12 alone and in synergy with IL-18 inhibits osteoclasts formation in vitro. *J Immunol* 2001; 166: 4915–4921.
- Monteleone G, Trapasso F, Parrello T, et al. Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease. *J Immunol* 1999; 163: 143–147.
- Quinn JM, Itoh K, Udagawa N, et al. Transforming growth factor beta affects osteoclast differentiation via direct and indirect actions. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1787–1794.
- Tauseef A, Lam D, Bronze M, et al. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009; 122: 599–604.
- Lodyga M, Eder P, Bartnik W, et al. Guidelines for the management of Crohn's disease. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology. *Prz Gastroenterol* 2012; 7: 317–338.
- Krela-Kazmierczak I, Wysocka E, Szymczak A, et al. Osteoprotegerin, s-RANKL, and selected interleukins in the pathology of bone metabolism in patients with Crohn's disease. *Prz Gastroenterol* 2016; 11: 30–34.
- 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: 479–487.
- Agrawal M, Arora S, Li J, et al. Bone, inflammation, and inflammatory bowel disease. *Curr Osteoporosis Rep* 2011; 9: 251–257.
- Geginat J, Larghi P, Paroni M, et al. The light and the dark sides of Interleukin – 10 in immune – mediated diseases and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 30: 87–93.
- Evans KE, Fox SW. Interleukin – 10 inhibits osteoclastogenesis by reducing NFATc1 expression and preventing its translocation to the nucleus. *BMC Cell Biol* 2007; 8: 4.
- Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 229–238.
- Baek K, Hwang HR, Park HJ, et al. TNF- α upregulates sclerostin expression in obese mice fed a high – fat diet. *Cell Physiol* 2014; 229: 640–650.
- Ghishan FK, Kiela P. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G191–G201.
- DiStefano M, Veneto G, Malsereris S, et al. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002; 122: 1793–1799.
- Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 611–619.
- Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Ann Rev Nutr* 2009; 28: 88–110.
- Nakajima S, Iijima H, Egawa S, et al. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2011; 27: 1023–1028.
- Stevenson M, Lloyd-Jones M, Papaioannou D. Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1–134.
- Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010; 123: 877–884.

Práce byla podpořena grantem LF OU SGS02/LF/2018-2019.

54. Devogelaer JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms and therapeutic approach. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 32: 733–757.
55. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319–1328.
56. Tan B, Li P, Lv H, et al. Vitamin D and BMD in Chinese IBD patients. *Journal of Digestive Diseases* 2014; 15: 116–123.
57. Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138: 896–904.
58. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209–1218.
59. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res* 2010; 25: 786–795.
60. Sgambato D, Gimigliano F, De Musis C, et al. Bone alterations in inflammatory bowel diseases. *World J Clin Cases* 2019; 7: 1908–1925.