

Hormonálne zmeny pri chronických zápalových chorobách čreva

Jana Kollerová, Tomáš Koller, Tibor Hlavatý, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, PhD. MPH. FRCP.

Súhrn

Chronické zápalové choroby čreva (inflammatory bowel disease – IBD) vyvolávajú v organizme početné extraintestinálne prejavy, a to v dôsledku spoločnej etiopatogenézy, chronického systémového zápalu, častých porúch výživy a liečby. Jedným z prejavov sú i zmeny endokrinného systému. Interakcia je vzájomná, Crohnova choroba a ulcerózna kolitída spôsobujú funkčné a morfológické zmeny endokrinných orgánov, na druhej strane endokrinné funkčné poruchy často negatívne zasahujú do priebehu črevnej choroby. V článku rozoberáme súvis IBD s produkciou pohlavných hormónov a fertilitou, súvis s adrenálnou funkciou, funkciou a morfológiou štítnej žľazy, produkciou rastového hormónu a poruchami rastu u detí, a znížením kostnej hustoty. Táto téma nie je v mnohých aspektoch dostatočne preskúmaná a vyžaduje ďalšie analýzy a objasnenia.

Kľúčové slová: Crohnova choroba – endokrinný systém – ulcerózna kolitída – zápalové choroby čreva

Hormonal changes in inflammatory bowel disease

Summary

Inflammatory bowel disease is often accompanied by extraintestinal manifestations due to a common autoimmune etiopathogenesis, chronic systemic inflammation, frequent nutrition deficits, and the treatment. Endocrine system changes belong to manifestations too. Interaction is mutual, Crohn's disease and ulcerative colitis cause functional and morphological changes of endocrine tissues. On the other hand the endocrine disorders negatively influence the course of bowel disease. In the article we analyze correlation of IBD with gonadal hormone production and fertility, with adrenal function, with the function and morphology of the thyroid, with growth hormone production and growth disorders in children, and with bone mineral density reduction. This topic is not studied enough and needs more analysis and clarification.

Key words: Crohn's disease – endocrine system – inflammatory bowel disease – ulcerative colitis

Úvod

Chronické zápalové choroby čreva (inflammatory bowel disease – IBD) predstavujú poruchy charakterizované zápalovými zmenami tráviaceho traktu s typickými klinickými, laboratórnymi a morfológickými zmenami. Skupina v sebe zahŕňa 2 základné diagnózy. **Crohnovu chorobu** s postihnutím všetkých vrstiev steny čreva, prevažne terminálneho ilea a hrubého čreva, hoci sa môže vyskytnúť v akejkoľvek časti od ústnej dutiny po konečník, a **ulceróznou kolitídu**, pri ktorej zápal postihuje sliznicu hrubého čreva, od rekta kontinuálne v rôznom rozsahu až po pankolitídu. V etiológii a patomechanizmoch IBD ešte zostáva zodpovedať veľa otázok, jedná sa o komplexné ochorenie s početnými intestinálnymi, ale i extraintestinálnymi manifestáciami. Uvažuje sa o neadekvátnej zápalovej odozve sliznice čreva na črevné baktérie v teréne geneticky vnímavého jedinca. Mnohé z extraintestinálnych manifestácií majú spoločný základ

založený na chronickom zápalovom procese v organizme. Následkom IBD sú však často aj poruchy výživy a možné nežiaduce reakcie imunomodulačnej liečby. K základným klinickým manifestáciám IBD patria bolesť brucha, hnačky, krv v stolici. V článku sa budeme venovať hormonálnym zmenám, ktoré môžu IBD sprevádzať. Vzťah viacerých hormónov a chronobiologických parametrov ich sekrécie k IBD bol dlhoročným predmetom záujmu prof. Ďuriša a spolupracovníkov. Naše práce priniesli viaceré prioritné zistenia v rámci svetového písomníctva. Potvrdili sme abnormalitu cirkadiánneho (24-hodinového) vylučovania kortizolu, gastrínu a somatostatínu u pacientov s aktívnou ulceróznou kolitídou [1,2]. Ako jedni z prvých sme zistili aj zvýšené vylučovanie katecholamínov u tejto skupiny pacientov [3]. Prienik endokrinologických, gynekologických a gastroenterologických problémov u týchto pacientov ešte stále nie je jasne definovaný, chýba veľa sledovaní na ozrejmenie

súvisu v oblasti etiológie, patofyziológie a priebehu, prognózy a liečby IBD.

Pohlavné hormóny, poruchy pubertálneho vývoja, hypogonadizmus a infertilita

Populácia pacientov a pacientiek s IBD je väčšinou v čase stanovenia diagnózy v puberte alebo vo fertilnom veku. Veľmi dôležitou otázkou je preto hladina pohlavných hormónov, pravidelnosť menštruačného cyklu, výskyt ovulácie, úspešnosť gravidity a donosenie plodu a u mužov fertilita.

Z endokrinologického hľadiska je pre správnu produkciu a funkciu pohlavných hormónov dôležitá nielen hladina estrogénov a gestagénov, ale i adekvátna hladina a pulzatilita gonadotropínov a gonadoliberínov. U mužov sa pulzatilita sekrécie gonadotropínov a gonadoliberínov objavuje priemerne každé 2 hod, čo zabezpečí dostatočnú sekréciu testosterónu, dostatočnú virilizáciu a spermatogézu. U žien je situácia komplikovanejšia, s maturáciou folikulu, jeho ruptúrou, ovuláciou, formáciou žltého telieska. Bimodálna (negatívna, neskôr pozitívna) spätná väzba hypofyzo-ovariálnej (HPO) osi na estradiol je dôležitá pre vývoj folikulu a výstup LH je podstatný pre ruptúru folikulu a luteinizáciu. Optimálne fungovanie ženského reprodukčného systému vyžaduje viac plasticity HPO osi, a preto je vnímavejšia na poškodenie v porovnaní s mužmi [4]. V našom doposiaľ nepublikovanom sledovaní mužov pacientov s IBD sme významný hypogonadizmus nepotvrdili, jednalo sa však prevažne o pacientov v remisii pri liečbe a dostatočnej výžive. Mechanizmy vzniku hypogonadizmu a porúch fertility u pacientov s IBD sú podobné a sú založené na priamom negatívnom účinku chronického zápalu, na produkcii cytokínov, poruchách výživy, hladinách leptínu a iných adipokínov, závisia aj od liečby, najmä glukokortikoidmi, ale i sulfasalazínom, od operačných výkonov [5].

Nutričný status pri IBD predstavuje najmä pri častých exacerbáciách choroby a po resekcii čreva riziko pre poruchy menštruačného cyklu a reprodukciu. Laboratórny obraz hypogonadizmu pripomína prepubertálne hodnoty, klinicky okrem amenorey môže byť subfertilita. Tukové tkanivo prostredníctvom adipokínov a zápalových faktorov zohráva v reprodukcii dôležitú podpornú úlohu, najmä v období maturácie pohlavného systému, v puberte. Inadekvátna hladina leptínu je spojená s deficitom gonadoliberínovej sekrécie a hypotalamickou amenoreou, proces je ale oveľa komplexnejší a jeho účinok na GnRH sa realizuje prostredníctvom hypotalamických neuropeptidov a do procesu okrem leptínu vstupujú i iné látky a hormóny, adiponektín, rezistín, a iné [4]. Ak sa IBD manifestuje v detstve, môže, najmä pri Crohrovej chorobe dochádzať ku oneskorenému nástupu puberty, ktorý je často spojený aj s pomalším rastom a pomalým nárastom svalovej hmoty. Niektoré štúdie odhadujú oneskorenie nástupu puberty u dievčatá o 1,5 roka a u chlapcov 0,8 roka [6].

V prípade IBD pacientov sa znížená fertilita u mužov ani žien jednoznačne neudáva, dáta sú ale často pro-

tichodné a rozporuplné. Ovariálna rezerva znamená množstvo primárnych folikulov dostupných v kôre vajec, ich počet postupne vekom klesá až do menopauzy. Markerom ovariálnej rezervy je antimüllerínsky hormón (AMH) [7]. Podľa literatúry sa zdá, že ženy s Crohnovou chorobou vo veku 30–40 rokov majú signifikantne nižšie AMH a teda i ovariálnu rezervu ako ich zdravé rovesníčky a zdá sa, že AMH i klesá rýchlejšie [8]. Chronický zápal v oblasti hrubého čreva môže ovplyvňovať ženskú fertilitu i prostredníctvom lokálnej produkcie prozápalových mediátorov. Túto teóriu môže podporovať i práca Wíngera et al, podľa ktorej podávanie inhibítorov TNF α a intravenózných imunoglobulínov u pacientiek s elevovanými Th₁/Th₂ cytokínmi zvýšila úspešnosť IVF [9]. V neposlednom rade sa u IBD pacientov môže objavovať aj sexuálna dysfunkcia i v dôsledku depresii, chronickej bolesti, fistulácií a problémov po resekcii čreva [10]. Adhézie alebo poškodenie ovariálnych alebo tubárnych štruktúr pri panvových operáciách čreva môže ovplyvniť reprodukčnú schopnosť u žien [11,12]. U niektorých mužov po proktokolektómii môže dochádzať ku impotencii a subfertilita [13]. A predpokladá sa, že sulfasalazín a metotrexát môžu indukovať reverzibilnú oligospermiiu. V otázke liečby nemožno nespomenúť i negatívny vplyv chronického užívania glukokortikoidov na gonadotropnú sekréciu, u žien i mužov.

Glukokortikoidy, adrenálna insuficiencia

Pri rozsiahlom systémovom zápale dochádza prostredníctvom produkcie cytokínov (napr. TNF α a IL6), mediátorov tkanivového poškodenia k stimulácii hypotalamu a aktivácii hypotalamo-autonómnej osi a hypotalamo-hypofýzo-adrenálnej osi. Pri kriticky chorých pacientoch, napr. pri sepe, syndróme systémovej zápalovej odozvy (systemic inflammatory response syndrome – SIRS), dokázateľne klesá schopnosť aktivácie hypotalamo-hypofýzo-adrenálnej osi, t.j. schopnosť adekvátnej reakcie na záťaž a produkcie nielen na úrovni hypotalamu a hypofýzy, ale i priamo na úrovni nadobličky (tzv. kortikostatín, proteín produkovaný imunitnými bunkami) [14]. U pacientov s akútnym vzplanutím IBD sú však výsledky sledovaní rôzne, jednoznačne u všetkých nepreukázali rozvoj globálnej alebo parciálnej adrenálnej insuficiencie, zvyčajne dochádza k očakávanému vzostupu kortizolémie, ktorá je v korelácii v hladinou zápalových markerov [15,16]. Do úvahy je však nutné brať nielen aktuálny stav pacienta, ktorý môže mať rôznu závažnosť, ale i anamnézu liečby glukokortikoidmi. Kortikoterapia patrí medzi základ liečby akútnej exacerbácie choroby. V optimálnom prípade je možné liečbu postupne v priebehu týždňov vysadiť, asi 20–40 % pacientov však zostáva kortikodependentných a vyžadujú dlhodobé podávanie [15]. Vtedy už môže dochádzať ku supresii hypotalamo-hypofýzo-adrenálnej osi. Výskyt supresie je dependentný na dávke a dĺžke liečby, predpokladá sa už pri dávke 7,5 mg prednisonu denne (alebo jeho ekvivalentu) viac

ako 3 týždne, rozdiel je i v druhu glukokortikoidu a jeho aplikačnej forme, mení sa však významne i medzi jednotlivými pacientmi. Príčina nie je objasnená, predpokladá sa vplyv resorpcie lieku a genetická predispozícia pacienta. Jedným z problémov je nutnosť krytia pacienta glukokortikoidmi v stave nadmernej záťaže (napr. operácia). I po postupnom vysadení terapie pacient môže mať po dlhodobej liečbe glukokortikoidmi nedostatočnú produkciu kortizolu už pri bazálnych podmienkach, resp. sa deficit môže manifestovať len nedostatočnou reakciou na záťaž. Adrenálna supresia a insuficiencia je podhodnotená a často nerozpoznaná komplikácia dlhodobejšieho podávania glukokortikoidov a môže mať i fatálne následky.

Nedostatočná sekrécia adrenokortikotropného hormónu (ACTH) vedie ku neadekvátne nízkej produkcii kortizolu. Navyše sa zdá, že i hladiny dehydroepiandrosterónu (DHEA) sú signifikantne nižšie, vrátane nedostatočnej odpovede DHEAS na stimuláciu ACTH, čo potvrdzuje že chronický zápal mení priamo i adrenálnu odpoveď. DHEA je inhibítorom cytokínov pri inhibícii aktivácie nukleárneho faktora κ B (NF- κ B). DHEA je i významným inhibítorom IL6, faktora diferenciácie B lymfocytov. Nízka hladina hormónu môže nepriaznivo vplyvať na zápalovú odozvu. DHEA, resp. sulfátová forma – DHEAS, predstavuje základ pre produkciu periférnych pohlavných hormónov, ako testosterónu a 17 β -estradiolu [17]. Poruchy adrenálnej produkcie tým ďalej potencujú hypogonadizmus u pacientov s IBD.

Na druhej strane sa vzhľadom ku multifaktoriálnej patofyziológii IBD uvažuje i o úlohe stresu a aktivácie hypotalamo-hypofyzo-adrenálnej a hypotalamo-autonómnej osi ako o jedných zo spúšťačov zápalového procesu, faktoroch ovplyvňujúcich závažnosť a klinický priebeh choroby, a to prostredníctvom interakcie CNS a GIT. Aktiváciou hypotalamo-hypofyzo-adrenálnej osi, prostredníctvom zvýšenia produkcie kortizolu, dochádza ku modulácii imunitnej a zápalovej odozvy. Na zvieracích modeloch kolitídy dokáže psychologický stres zvýšiť permeabilitu čreva, umožniť abnormálnu prezentáciu antigénu imunitnému systému, aj cez zmeny slizničných mastocytov a mediátorov (ako periférne uvoľňovaný kortikoliberín CRF účinkujúci lokálne na nikotínové, adrenergické a cholinergné receptory) [18,19].

Rastový hormón, poruchy rastu

IBD postihujú asi v 1/4 prípadov pacientov v detskom, resp. pubertálnom veku. V dôsledku komplexných mechanizmov, ako sú zápalový proces, hypogonadizmus, poruchy výživy a liečba glukokortikoidmi, pomerne často dochádza k poruchám rastu. Len asi 12 % detí s Crohnovou chorobou má primeranú výšku v čase diagnózy, a dokonca i pred objavením sa prvých symptómov má asi 46 % detí nižší vzrast [20]. Pri ulceróznej kolitíde sa porucha rastu v čase diagnózy vyskytuje len asi v 3–10 % [21]. Os rastového hormónu-IGF1 je pri IBD narušená, zaznamenávame nízke hladiny IGF1 a IGFBP3 a stav relatívnej rezistencie na rastový hormón [22]. Prejav deficitu

nemusia postihovať len rast v detskom veku. Rastový hormón (RH) podporuje vychytávanie aminokyselín a elektrolytov črevom, znižuje jeho permeabilitu a zvyšuje syntézu bielkovín. Mechanizmom vzniku deficitu môže byť produkcia prozápalových cytokínov (IL1, IL6) pri chronickom zápalovom procese, imunosupresívne a protizápalovo pôsobiace lieky s katabolickým efektom. Glukokortikoidy majú vplyv na produkciu a účinnok rastového hormónu, tvorbu kolagénu, kostného tkaniva, efekt IGF1 na chrupavku. Najvýznamnejším faktorom deficitu rastového hormónu a porúch rastu sú však poruchy výživy u pacientov s IBD. Pri vzplanutí choroby dochádza ku proteino-energetickej malnutriícii, pacienti sa vyhybajú niektorým esenciálnym nutrientom, vitamínom, minerálom, dochádza ku malabsorpcii tuku, proteínov. V literatúre sa vyskytujú údaje o vplyve podávania rastového hormónu a IGF1 na rast a obnovu sliznice čreva. Podávanie rastového hormónu bolo spojené s navýšením hladiny IGF1 [23]. Dopĺňanie proteínov v spojitosti s podávaním rastového hormónu malo významne priaznivý vplyv na klinický priebeh a redukcii medikácie. Predpokladá sa však skôr vplyv priamo rastového hormónu ako prostredníctvom účinku IGF1, keďže nebola potvrdená signifikantná korelácia klinického zlepšenia s hladinou IGF1. Pri správnom manažmente IBD u detí, či už operáciou alebo medikamentóznou liečbou sa zabezpečilo signifikantné zlepšenie výšky detí (tzv. catch up growth) [24]. V štúdií pacientov s Crohnovou chorobou ale 6-merkaptopurín/azatioprin bol účinný z hľadiska klinického efektu s možnosťou redukcie glukokortikoidov, nemal však efekt na zlepšenie rastu [25]. Liečba rastovým hormónom by mala byť zvažovaná u detí s ťažkým rastovým deficitom, ak zlyhajú ostatné opatrenia.

Tyreoidálne hormóny

Najčastejšie choroby spojené so štítnou žľazou predstavujú autoimunitné ochorenia štítnej žľazy, a to Hashimotova tyreoiditída a Graves-Basedowova choroba. U pacientov s IBD, najmä pri ulceróznej kolitíde, sa zistil vyšší výskyt autoprotilátok spojených s autoimunitou štítnej žľazy [26]. Uvažuje sa o genetických faktoroch, faktoroch prostredia, nerovnováhe Th₁/Th₂ (Th₂-typ choroby – autoimunitná tyreoiditída, Graves-Basedowova choroba, ulcerózna kolitída). Pri diagnóze Crohnovej choroby nie je asociácia jednoznačná, tu sa jedná skôr o Th₁ typ cytokínový profil. Napriek tomu existujú predpoklady o koexistencii i Crohnovej choroby a autoimunitnej tyreoiditídy (pozitívna autoprotilátok voči štítnej žľaze v 12,5–14,8 %), chýba však dostatok údajov a analýz aj na verifikáciu prípadnej spoločnej etiológie. U pacientov s Crohnovou chorobou boli ale častejšie zaznamenané morfológické zmeny štítnej žľazy, zväčšenie objemu lalokov popisujú v 62–70,4 % [26,27].

Pri IBD boli u niektorých pacientov zaznamenané mierne zvýšené hodnoty fT₄ (môžu byť i v norme alebo znížené) a hodnoty fT₃ nižšie, pripisujeme to diagnóze syndrómu nízkeho T₃ [26]. Ten býva asociovaný s chro-

níckymi zápalovými procesmi a stavmi malnutície a kachektizácie. Nejedná sa ale o reálnu funkčnú poruchu, skôr o kompenzačný energeticky šetriaci mechanizmus. Pacienti môžu mať v kontexte tohto stavu nižšiu hladinu TSH, neznamená ale hypertyreózu alebo tyreotoxikózu a po zlepšení klinického stavu dochádza i ku normalizácii tyreoidálnych parametrov.

Metabolické ochorenie kosti

Napriek tomu, že väčšinu pacientov s IBD predstavujú jedinci pred menopauzou, resp. andropauzou, sú štatisticky významnejšie ohrození rizikom fraktúr v porovnaní so zdravou populáciou rovnakého veku. Pri zahrnutí aj asymptomatických vertebrálnych fraktúr je riziko vyššie odhadom o 40 % [28]. Rizikovejšou skupinou boli pacienti s Crohnovou chorobou, najmä s anamnézou resekcie čreva, menej často sa problém vyskytuje pri ulceróznej kolitíde [29]. Dôvodov je niekoľko: nižší BMI (body mass index), deficit kalcia, vitamínu D, vitamínu K, proteínovo-energetická malnutícia, hypogonadizmus, liečba glukokortikoidmi, chronický zápalový proces. Hypovitaminóza D je častá i v populácii zdravých ľudí, v dôsledku nižšej expozície slnečnému žiareniu, ochranným faktorom, nutričným nedostatkom. U pacientov s IBD je však potencionovaná poruchami absorpcie, a to najmä po resekcii čreva, diétnymi obmedzeniami, stratami črevom pri enteropatii so stratami proteínov, na našom pracovisku sme realizovali niekoľko sledovaní publikovaných v literatúre [30–32]. Znížená absorpcia kalcia je navyše spôsobená steatorheou, kvôli väzbe kalcia na intraluminálny tuk. V procese väzby kalcia na kosť sa ukazuje podstatným i kofaktor v karboxylácii osteokalcínu vitamín K, jeho hladiny sú znížené pri malabsorpcii a zmene bakteriálnej flóry (redukcia vitamín K produkujúcich baktérií) [33]. Hypoestrogenizmus žien a hypoandrogenizmus mužov je analyzovaný v inom odseku. Je jednoznačne dokázaný jeho nepriaznivý vplyv na kostný obrat a vznik osteopénie a osteoporózy. Estrogény majú inhibičný vplyv na kostnú resorpciu, bránia proresorpčného účinku napr. parathormónu, tyreoidálnych hormónov, inhibujú uvoľňovanie cytokínov z osteoblastov a periférnych monocytov. Regulujú i kalcitonín a kalcitriol. Pri ich deficite dochádza k nárastu hladiny IL6, IL1, TNF α , k stimulácii génovej expzie rastového faktora TGF β , k regulácii prostaglandínov. Zasahujú i do regulácie kalciovo-fosfátového metabolizmu. U mužov súvis hypogonadizmu s osteoporózou nie je tak kauzálné previazaný ako u žien. Testosterón stimuluje produkciu a aktivitu osteoblastov, pôsobí aj prostredníctvom rastových faktorov, sekrécie kalcitonínu a syntézy kalcitriolu. Hladiny IL6, IL1 a TNF α stúpajú i v rámci chronického zápalu viazaného na ochorenie, tieto cytokíny priamo zhoršujú kostný metabolizmus a zvyšujú vstrebávanie kosti. Tento teoretický predpoklad potvrdzuje i priaznivý efekt liečby preparátmi anti-TNF na kostnú hustotu a na markery kostného metabolizmu [32,34]. Podľa posledných údajov sa zdá, že sa i zmeny pomeru RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) a OPG

(osteoprotegerin) môžu podieľať na strate kostnej masy pri IBD [35]. Liečba glukokortikoidmi nesmie v tejto kapitole chýbať, ako významná liečba akútneho vzplanutia choroby a na druhej strane častá príčina osteoporózy u pacientov s IBD. Jej vplyv závisí od dávky, dĺžky liečby, súbežného deficitu vitamínu D a kalcia, často sa však súčasne jedná o pacienta s významným zápalom ktorý ku redukcii BMD ďalej prispieva. Glukokortikoidy redukujú kostnú formáciu a zvyšujú kostnú resorpciu, znižujú absorpciu kalcia v tenkom čreve, zvyšujú straty kalcia obličkami, majú katabolický vplyv na svalové tkanivo, na kosť pôsobia i prostredníctvom indukcie hypogonadizmu. Ich vplyv na mikroarchitektúru kosti znamená, že títo pacienti sú náchylní na zlomeninu i pri BMD v pásme osteopénie. Zdá sa, že až 30–50 % pacientov s chronickou liečbou glukokortikoidmi získa vertebrálnu fraktúru, vrátane asymptomatických. Už pri dávke 2,5–7,5 mg prednisonu v priebehu 3 mesiacov stúpa riziko fraktúr [36].

Záver

O súvisi IBD – Crohnovej choroby, ulceróznej kolitídy, a endokrinných porúch je stále veľa neznámeho. Predpokladá sa vplyv endokrinného systému na patogenézu choroby, na klinické manifestácie, na druhej strane zmeny v rámci IBD sa môžu prejaviť ako endokrinné funkčné poruchy, okrem komplikácií spojených s IBD spôsobujú pacientovi ďalšie významné ťažkosti a obmedzenia. Jednotlivé prejavy endokrinných porúch uvedené v článku sú navzájom prepojené, často sú spôsobené podobnými mechanizmami, poruchami výživy, liečbou. Okrem adekvátnej kontroly a liečby IBD často i správna diagnostika a manažment endokrinných porúch zlepšuje kvalitu života pacienta, priebeh IBD aj jeho prognózu.

Literatúra

1. Payer J, Huorka M, Duris I et al. Circadian rhythmicity and cross correlation of plasma gastrin, cortisol and somatostatin levels in ulcerative colitis patients and healthy subjects. *Hepatogastroenterology* 1993; 40(3): 272–275.
2. Payer J, Huorka M, Duris I et al. Cortisol and diseases of the gastrointestinal tract. *Vnitř Lék* 1995; 41(10): 696–698.
3. Huorka M, Payer J, Duris I et al. Hladina katecholamínov v moči u pacientov s ulceróznou kolitídou. *Cs Gastroent Vyz* 1990; 4(1): 31–34.
4. Strauss JF, Barbieri R. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 7th ed. Saunders: 2013. ISBN 978-1455727582.
5. Bharadwaj S, Kulkarni G, Shen B. Menstrual cycle, sex hormones in female inflammatory bowel disease patients with and without surgery. *J Dig Dis* 2015; 16(5): 245–255.
6. Brain CE, Savage MO. Growth and puberty in chronic inflammatory bowel disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1994; 8(1): 83–100.
7. Knauff EAH, Eijkemans MJC, Lambalk CB et al. Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3): 786–792.
8. Fréour T, Miossec C, Bach-Ngohou K et al. Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(8): 1515–1522.
9. Winger EE, Reed JL, Ashoush S et al. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61(2): 113–120.

10. Mahmood S, Nusrat S, Crosby A et al. Assessment of sexual function among inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(4): 601–603.
11. Waljee A, Waljee J, Morris AM et al. Three fold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55(11): 1575–1580.
12. Arkuran C, McComb P. Crohn's disease and tubal infertility: the effect of adhesion formation. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27(1): 12–13.
13. Tigas S, Tsatsoulis A. Endocrine and metabolic manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2012; 25(1): 37–44.
14. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31(1): 141–145.
15. Sidoroff M, Kolho KL. Screening for adrenal suppression in children with inflammatory bowel disease discontinuing glucocorticoid therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-14-51>>.
16. Straub RH, Herfarth H, Falk W et al. Uncoupling of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in inflammatory bowel disease? *J Neuroimmunol* 2002; 126(1–2): 116–125.
17. Straub RH, Vogl D, Gross V et al. Association of humoral markers of inflammation and dehydroepiandrosterone sulfate or cortisol serum levels in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11): 2197–2202.
18. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54(10): 1481–1491.
19. Stasi C, Orlandelli E. Role of the brain-gut axis in the pathophysiology of Crohn's disease. *Dig Dis* 2008; 26(2): 156–166.
20. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 95(6): 1523–1527.
21. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18(2): 165–173.
22. Katsanos KH, Tsatsoulis A, Christodoulou D et al. Reduced serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 levels in adults with inflammatory bowel disease. *Growth Horm IGF Res* 2001; 11(6): 364–367.
23. Slonim AE, Bulone L, Damore MB et al. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1633–1637.
24. Varille V, Cézard JP, de Lagausie P et al. Resting energy expenditure before and after surgical resection of gut lesions in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23(1): 13–19.
25. Markowitz J, Grancher K, Kohn N et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119(4): 895–902.
26. Bianchi GP, Marchesini G, Gueli C et al. Thyroid involvement in patients with active inflammatory bowel diseases. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27(6): 291–295.
27. Shah SA, Peppercorn MA, Pallotta JA. Autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis associated with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26(2): 117–120.
28. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124(3): 795–841.
29. 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(3): 548–552.
30. Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(12): 1162–1174.
31. Hlavaty T, Krajcovicova A, Koller T et al. Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20(42): 15787–15796.
32. Krajcovicova A, Hlavaty T, Killinger Z et al. Combination therapy with an immunomodulator and anti-TNF α agent improves bone mineral density in IBD patients. *J Crohns Colitis* 2014; 8(12): 1693–1701.
33. Schoon EJ, Müller MC, Vermeer C et al. Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: another pathogenetic factor of osteoporosis in Crohn's disease? *Gut* 2001; 48(4): 473–477.
34. Veerappan SG, O'Morain CA, Daly JS et al. Review article: the effects of antitumour necrosis factor- α on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(12): 1261–1272.
35. 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): 479–487.
36. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(4): 144–149.

MUDr. Jana Kollerová

✉ jana.kollerova@gmail.com

V. interná klinika LFUK a UNB, Bratislava, Slovenská republika
www.unb.sk

Doručeno do redakcie 27. 7. 2015

Prijato po recenzi 30. 9. 2015