

SEKUNDÁRNA OSTEOPORÓZA PRI ZÁPALOVÝCH CHOROBÁCH ČREVA

Zlata Kmečová

II. interná klinika SZU pri FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Zníženie kostnej denzity patrí medzi časté a závažné komplikácie u pacientov so zápalovými chorobami čreva. Zápalové choroby čreva (Inflammatory Bowel Disease – IBD) – Crohnova choroba (CD) a ulcerózna kolitída (UC) sú spojené s vysokým rizikom osteoporózy a zlomenín. Charakter metabolického postihnutia kostí a jeho prevalencia závisia od druhu, trvania, závažnosti a liečby tohto gastrointestinálneho ochorenia. Príčina kostných zmien je multifaktoriálna a má niekoľko spoločných charakteristík – malabsorpcia, deficit vápnika a vitamínu D, porucha konverzie vitamínu D, liečba glukokortikoidmi, symptomatický hypogonadizmus, sekundárna hyperparatyreóza, nízka telesná hmotnosť, hypomobilita, fajčenie a alkohol. V patogenéze ochorenia majú dôležitú úlohu zvýšené hladiny prozápalových cytokínov, ako sú napríklad interleukín 1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), interleukín -6 (IL-6). IL-6 prispieva k diferenciacii osteocytov na osteoklasty. Osteoklasty sú aktivované v kosti IL-1 a TNF, čo vedie k zvýšeniu kostnej resorpcie. Objavenie receptorového aktivátora nukleárneho faktora κ B (RANK), jeho liganda (RANKL) a osteoprotegerínu (OPG) ukázali význam ďalších patogenetických faktorov v rozvoji osteoporózy. Včasná diagnostika a liečba vedú k zníženiu rizika fraktúr, ktoré sú najzávažnejšou komplikáciou osteoporózy.

Kľúčové slová: sekundárna osteoporóza, zápalové choroby čreva (IBD), Crohnova choroba, ulcerózna kolitída.

SECONDARY OSTEOPOROSIS BY INFLAMMATION BOWEL DISEASE

Low bone mineral density is a frequent and serious complication by patients with inflammatory bowel disease (IBD). IBD comprising Crohn's disease and ulcerative colitis is associated with increased risk of osteoporosis and bone fractures. Character of metabolic bone disease depends on origin, duration, seriousness a treatment of IBD. The cause of bone disease is multifactorial and has a few common characteristics: malabsorption, calcium malabsorption, vitamin D deficiency, hypogonadism, secondary hyperparathyroidism, low body weight, reduced physical activity, smoking and alcohol excess. Cytokines (i.e. interleukin 1, tumor necrosis factor, interleukin-6) play an important role in the pathogenesis of IBD. IL-6 contributes to differentiation of osteocytes into osteoclasts. These osteoclasts are then activated in the bone by IL-1 a TNF resulting in an increase in bone resorption. The evolution of knowledge regarding receptor for activated factor of nuclear factor κ B (RANK), its ligand RANKL, and osteoprotegerin (OPG), which serves as a decoy receptor has enhanced the understanding of osteoporosis. Early diagnostics and treatment lower the risk of fractures, which are most serious complication of osteoporosis.

Key words: secondary osteoporosis, inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease, ulcerative colitis.

Via pract., 2008, roč. 5 (11): 469–471

Úvod

Osteoporóza sa stala vzhľadom na predlžujúci sa priemerný vek človeka jedným z najväčších zdravotných problémov na svete. Svojím vplyvom na morbiditu a mortalitu a v neposlednom rade aj na ekonomickú náročnosť liečby a následnej sociálnej starostlivosti o postihnutých stojí v popredí záujmu predovšetkým vo vyspelých krajinách. Pre pozvoľný priebeh sa táto choroba označuje aj ako tichý zlodej. Jej klinický význam spočíva vo výskyte fraktúr, ktoré sú často jej prvou klinickou manifestáciou. Definuje sa ako **zníženie obsahu kostnej hmoty a porušenie mikroarchitektúry kostí** so zvýšeným sklonom k **fraktúram už pri minimálnej traume** (1). Je výsledkom nerovnováhy medzi dvomi základnými dejmi kostnej remodelácie (osteoresorpcie a osteoformácie), čo vedie k negatívnej bilancii kostného tkaniva. Pomer mineralizovanej kosti k nemineralizovanej je normálny (2).

Etiológia osteoporózy

Osteoporóza je **multifaktorové ochorenie**. Etiologicky sa rozoznáva **osteoporóza primárna**, ktorá sa objavuje pri absencii známych chorôb alebo podmienok vedúcich k poruche štruktúry alebo funkcie kostí a sekundárna osteoporóza. **Sekundárna osteoporóza** sa rozvíja popri inom známom aj neznámom (asymptomatickom) ochorení alebo vonkajšej

príčine (3). Patrí medzi **časté komplikácie gastrointestinálnych ochorení**. Charakter metabolického postihnutia kostí a jeho prevalencia závisia od druhu, trvania a závažnosti gastrointestinálneho ochorenia. Medzi najčastejšie príčiny sekundárnej osteoporózy patria zápalové choroby čreva: **Crohnova choroba a ulcerózna kolitída**.

Aj keď ako extraintestinálna komplikácia IBD je známa už niekoľko desaťročí, predsa jej diagnostika aj liečba zaostávala. Až s rozvojom diagnostiky a manažmentu osteoporózy sa začala rozvíjať **stratégia prevencie a liečby osteoporózy u pacientov s IBD**. Charakter metabolického postihnutia kostí a jeho prevalencia závisia od druhu, trvania choroby a závažnosti gastrointestinálneho ochorenia. Príčina kostných zmien je multifaktoriálna, má však niekoľko spoločných charakteristík. Samotné zápalové ochorenie, malabsorpcia, hypomobilita ako aj liečba základného ochorenia sú najčastejšie udávané príčiny kostných zmien pri IBD.

Zápalové choroby čreva

Zápalové choroby čreva reprezentujú dve klinicky ohraničené choroby: **Crohnova choroba a ulcerózna kolitída**. Sú to chronické nešpecifické zápalové choroby neznámej etiológie.

Crohnova choroba (CD) je multifaktoriálne ochorenie črevného imunitného systému. Zápalový

proces postihuje všetky vrstvy čreva vrátane serózneho povrchu, nie však súvislé. Okrem tenkého čreva býva často postihnuté aj hrubé črevo, rektum, zriedkavo aj iné časti gastrointestinálneho traktu. Predominantným symptómom CD je **hnačka, abdominálna bolesť a váhový úbytok**, často sa zistí **anémia, tvorba perianálnych abscesov, fistúl, fisúr, intestinálna obštrukcia** niekedy až s vývinom toxického megakolonu. Aktivita CD sa hodnotí podľa CDAI (index aktivity Crohnovej choroby) – počet stolíc, stupeň abdominálnej bolesti, celkový stav pacientov, extraintestinálne manifestácie ochorenia, užívanie antidiaríí, prítomnosť abdominálnej rezistencie, hematokrit a hmotnosť pacienta.

Ulcerózna kolitída (UC) je chronické ochorenie nejjasnej etiológie s difúznym postihnutím čreva, pri ktorom je zápalový proces lokalizovaný superficiálne. Postihuje mukózu a submukózu. Zápalový proces je okrem hrubého čreva veľmi časti lokalizovaný aj v konečníku, pričom môže postihovať aj terminálne ileum. (4). Z klinických príznakov dominantným príznakom UC je **hnačka**. Systémové príznaky – **horúčka, slabosť, váhový úbytok** sú najčastejšie, keď je postihnuté hrubé črevo. Kvalifikácia závažnosti podľa Truella a Wittsa rozdeľuje pacientov na mierne, stredne ťažké a ťažké postihnutie na základe ich symptómov, fyzikálneho a laboratórneho vyšetrenia.

Tabuľka 1. Rizikové faktory zníženia kostnej denzity u pacientov s IBD.

Deficit hormónov
• estrogénová deficiencia (premenopauzálne spojená s anorexiou, bulímiou, atletickou amenoreou, predčasnou menopauzou, prolaktinómom, hypopituitarizmus)
• deficit estrogénov – postmenopauzálne
• deficit testosterénu (primárny a sekundárny)
Deficit vitamínu D a vápnika – nedostatočný príjem alebo malabsorpcia
Choroby, vrátane postgastrektómie, idiopatická hyperkalcúria, systémová mastocytóza, prolongovaná imobilita
Zápalové cytokíny (IL-1, IL-6, TNF).
Faktory životného štýlu – fajčenie, zvýšený príjem kofeínu, zvýšený príjem soli, alkohol
Nedostatočná fyzická aktivita
Riziko pádov
Lieky – glukokortikoidy, heparín, warfarín, cyklosporín A, metotrexát, takrolimus

Sekundárna osteoporóza pri IBD

Osteoporóza patrí medzi **časté komplikácie IBD** (5). Charakter metabolického postihnutia kostí a jeho prevalencia závisia od druhu, trvania, závažnosti a liečby gastrointestinálneho ochorenia. Príčina kostných zmien je multifaktoriálna, má však niekoľko spoločných charakteristík – cytokíny, malabsorpcia živín, minerálov, najmä vápnika a vitamínu D, porucha konverzie vitamínu D, genetické faktory, liečba glukokortikoidmi a inými liekmi, deficit pohlavných hormónov, sekundárna hyperparatyreóza, nízka telesná hmotnosť, redukcia fyzickej aktivity, fajčenie a alkohol (6). Niektoré rizikové faktory, ktoré sa podieľajú na rozvoji osteoporózy sú ovplyvniteľné, iné nie. Z ovplyvniteľných faktorov je to nízka telesná hmotnosť, nízka fyzická aktivita, užívanie glukokortikoidov a iných liekov, fajčenie, alkohol, nízky príjem vápnika. Neovplyvniteľné faktory sú vek, pohlavie, genetické faktory, anamnéza osteoporotickej fraktúry v dospelosti a v rodinnej anamnéze (tabuľka 2 a tabuľka 3) (7, 8). Incidencia a prevalencia osteoporózy pri IBD sa udáva od 30 do 78 % (7, 8).

Príčiny osteoporózy pri zápalových chorobách čreva

Cytokíny

Je potvrdené, že **IL-1, IL-6 a TNF** stimulujú kostnú resorpciu. IL-1 a TNF stimulujú osteoblasty uvoľnením aktivujúceho faktora pre osteoklasty. IL-6, makrofágy alebo granulocyty stimulujúci faktor zvyšujú počet progenitorových osteoklastických buniek (9). V štúdií Pollak a spol. našli u pacientov so zápalovými chorobami čreva zvýšené hladiny IL-6 v porovnaní so zdravými pacientmi (10). IL-6 je cytokín produkovaný viacerými bunkami, patria k nim fibroblasty, endotelové bunky, monocyty, makrofágy

Tabuľka 2. Ovplyvniteľné rizikové faktory zníženia kostnej denzity pri IBD.

Nízka telesná hmotnosť
Deficit pohlavných hormónov
Neliečená menopauza pred 45. rokom života
Premenopauzálna amenorea viac ako 1 rok
Nedostatočný príjem vápnika
Liečba glukokortikoidmi
Konzumácia alkoholu
Poškodenie zraku (riziko pádov)
Opakované pády
Nedostatočná fyzická aktivita
Zlá fyzická kondícia
Fajčenie

a lymfocyty. Ich celkový účinok sa prejavuje zvýšením produkcie proteínov akútnej fázy (11). Ukázalo sa, že aj postihnutá aj normálna mukóza u pacientov s CD uvoľňuje vysoké koncentrácie TNF alfa, IL-1 a IL-6 v porovnaní s mukózou u zdravých jedincov. Tieto cytokíny sú zodpovedné za systémový efekt u pacientov s IBD, teda aj kostného úbytku (10).

V posledných rokoch bol zaznamenaný veľký pokrok v oblasti generalizovanej osteoporózy objavením systému **receptorového aktivátora NK-κB (RANK), receptorového aktivátora ligandu NF-κB (RANK-L) a osteoprotegerínu (OPG)**, ktorý vysvetľuje spôsob aktivácie, či inhibície osteoresorpcie. Pomer RANK-L/OPG je dôležitý pre prevahu osteoresorpcných, či osteoformačných aktivít kostí (12, 13, 14). Pri aktivácii osteoklastogenézy sa uplatňuje aj faktor stimulujúci rast kolónií makrofágov (GM-CSF). Expresia RANK-L a OPG je ovplyvňovaná hormónmi, predovšetkým parathormónom (PTH), kalcitriolom, estrogénmi a kortikosteroidmi, rovnako ako rôznymi cytokínmi a interleukínmi, ktoré takto na receptorovej úrovni ovplyvňujú metabolizmus kostí. K inhibícii produkcie OPG a ku stimulácii RANK-L vedie parathormón, niektoré interleukíny (IL-1, IL-6, IL-11) a cytokíny (TGF-alfa, TNF-alfa) a niektoré prostaglandíny, čo vedie v konečnom dôsledku k aktivácii osteoresorpcie. Tiež glukokortikoidy vedú k zvýšeniu expresie RANK-L a znižujú expresiu OPG, avšak ich účinok na kosť je komplexnejší (14).

Okrem zvýšenej tvorby prozápalových cytokínov u pacientov s IBD pri zvýšenej aktivite ochorenia nachádzame aj vzostup **interleukínu 10 (IL-10)** (15). IL-10 je veľký imunoregulačný cytokín a má veľké množstvo imunomodulačných účinkov na imunitný systém. Inhibuje produkciu prozápalových cytokínov ako TNF alfa, IL-1, IL-6, GM-CSF a chemokínov (IL-8) (11). Zatiaľ sa však nepotvrdilo, že by gén IL-10 bol určujúcim pri rozvoji IBD. Signifikantná korelácia medzi sérovými hladinami IL-10 bola potvrdená u pacientov s aktívnou formou UC a CD (16). Tiež bolo potvrdené zníženie kostnej denzity pri zvýšených hladinách IL-6 a IL-10 u pacientov s IBD (17).

Tabuľka 3. Neovplyvniteľné rizikové faktory zníženia kostnej denzity pri IBD.

Genetické faktory
Vek (nad 70 rokov)
Pohlavie – ženy
Anamnéza zlomenín v dospelosti
Anamnéza zlomenín u rodičov

Malnutrícia

Malnutrícia je dôležitý problém pri zápalových chorobách čreva, predovšetkým pri CD. Vedie k jej hypoalbuminémia, anémia, deficit vitamínu D a vápnika (18).

Deficit vitamínu D

Vitamín D sa absorbuje primárne v jejunе a ileu. Ochorenie alebo resekcia tejto časti čreva vedú k redukcii absorpcie vitamínu D. Deficit vitamínu D je buď v dôsledku jeho **nedostatočného príjmu**, alebo v dôsledku **poruchy vstrebávania** alebo pri **poruche konverzie vitamínu D**, jednou zo základných príčin rozvoja osteoporózy. Porucha metabolizmu vitamínu D hrá dôležitú úlohu v rozvoji zápalom indukovanej osteoporózy. Zápalové ochorenia, teda aj IBD redukujú cirkulujúce koncentrácie D-hormónu, čiastočne je to výsledok inhibície renálnej alfa 1-hydroxylázy cez TNF-alfa. Počet vitamín D receptorov je redukovaný aj glukokortikoidmi. D-hormón má pleiotropný efekt nielen na kalciovú homeostázu, ale aj na svaly, nervový a imunitný systém.

Deficit vápnika

Deficit vápnika vyplýva jednak z **deficitu vitamínu D** a jednak z primárnej **malabsorpcie vápnika**. Rovnováha plazmatického vápnika je určená veľkosťou črevnej absorpcie a jeho vylučovaním stolicou a močom a výmenou medzi krvou a tkanivami. Vstrebáva sa v duodene a jejunе.

Pohlavné hormóny

Významný vplyv na reguláciu kostnej remodelácie majú pohlavné hormóny. **Estrogény** majú **inhibičný vplyv na kostnú resorpciu**. Znižujú citlivosť kosti na parathormón a predpokladá sa ich účinok na reguláciu kalcitonínu a kalcitriolu. Efekt estrogénov na kosť a kalciovú homeostázu je komplexný. Uplatňuje sa prostredníctvom špecifických estrogénových receptorov na osteoblastoch, čím stimulujú osteoblastogenézu, a tak súčasne aj **zvyšujú produkciu osteonektínu, kolagénu a IGF I** a vedú tak k zlepšeniu kvality kosti. Stimulujú tiež produkciu OPG v osteoblastoch a zvyšujú inhibíciu produkcie RANK-L, a tak aj inhibíciu osteoklastogenézy.

Gestagény majú **príaznivý vplyv na kostnú novotvorbu a mineralizáciu**.

Testosterón má priamy **stimulačný vplyv na kostnú tvorbu a aktivitu osteoblastov**, o čom svedčí nález androgénových receptorov na ich povrchu.

Životný štýl

Redukcia fyzickej aktivity u pacientov s IBD **zapríčinená bolesťou a slabosťou** hrá dôležitú úlohu v rozvoji osteopénie, resp. osteoporózy. Potvrdil sa význam zvýšenia fyzickej aktivity u týchto chorých s následným menším poklesom kostnej denzity a znížením rizika fraktúr.

Lieky

Z liekov majú najzávažnejší vplyv na zníženie kostnej denzity **glukokortikoidy**. Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza je známa už mnoho rokov. Incidencia takto podmienenej osteoporózy sa udáva od 30 – 50 %, pričom je potvrdená závislosť od dávky a dĺžky trvania liečby. Glukokortikoidy ovplyvňujú predovšetkým trabekulárnu kosť. K výraznému **zníženiu kostnej denzity** dochádza v prvých mesiacoch liečby glukokortikoidmi (19). Skeletálne účinky glukokortikoidov spočívajú v priamej inhibícii osteoblastov cez útlm periostálnych buniek, z ktorých osteoblasty vznikajú, cestou glukokortikoidných cytoplazmatických receptorov nájdených v osteoblastoch. V osteoblastoch tlmia produkciu OPG a zvyšujú expresiu RANK-L. Súčasne inhibujú proliferáciu osteoblastov a urýchľujú ich apoptózu. Ďalej stimulujú osteoklastickú aktivitu, inhibujú prostaglandíny E I, 2,12 a inhibujú syntézu IL-1 a TNF.

Iné vplyvy

K ďalším faktorom, ktoré vedú k zvýšenému riziku osteoporózy pri IBD, patria **vek, trvanie ochorenia, nízka telesná hmotnosť, pohlavie, redukcia fyzickej aktivity, fajčenie a užívanie alkoholu**.

Diagnostika

Diagnostické spektrum

Diagnostika sekundárnej osteoporózy pri zápalových chorobách čreva sa spravidla neodlišuje od klasickej diagnostiky osteoporózy. Opiera sa o klinický obraz, laboratórne vyšetrenia vrátane Ca, P metabolizmu a stanovenia markerov kostnej novotvorby a resorpcie, zobrazovacie metódy (jednoduché röntgenové vyšetrenie), meranie kostnej denzity (röntgenová denzitometria, počítačová tomografia a ultrazvuková denzitometria), kostnú biopsiu a histomorfometriu.

Kostná denzitometria

Kostná denzitometria je jednou z najdôležitejších diagnostických metód v záchytení včasných štádií osteopénie a osteoporózy (6). Pracuje na princípe absorpcie fotónov, vychádzajúcich buď z rádionuklidového alebo röntgenového zdroja. V súčasnosti sú zlatým štandardom metódy s dvomi energetickými hladinami, ktoré umožňujú meranie kostnej hmoty na chrbtici a bedrovom kĺbe.

Osteodenzitometria poskytuje informáciu o **obsahu minerálov – BMC (bone mineral contents) a kostnej denzite – BMD (bone mineral density)**. Porovnanie nameraných hodnôt s populačnou normou sa vyjadří buď ako T-skóre alebo Z-skóre. T-skóre je porovnaním nameranej hodnoty s maximálnou hodnotou kostnej hmoty u zdravých mladých jedincov. T-skóre je rozhodujúcim parametrom pre denzitometrickú diagnostiku osteoporózy. Podľa skupiny expertov WHO je osteoporóza definovaná ako úbytok BMD viac ako 2,5 SD (smerodatná odchýlka) od *peak bone mass* (PBM), teda T-skóre pod -2,5 SD. Ako osteopénia sa označuje T-skóre medzi -1 až -2,5 (6). Z-skóre ukazuje, ako sa nameraná hodnota odlišuje od normálnych hodnôt u osôb rovnakého pohlavia a veku. Je diagnostickým kritériom u premenopauzálnych žien, mladých mužov, detí a mladistvých.

Osteodenzitometrické vyšetrenie by malo byť **rutinné u všetkých pacientov s IBD**. Ideálne je meranie axiálneho a appendikulárneho skeletu použitím DXA. Užitočné sú však aj iné techniky (kvantitatívna počítačová tomografia QCT, SXA). Meranie u pacientov s IBD by sa malo robiť v **1 až 2-ročných intervaloch**. V prípade potvrdenia osteopénie je potrebné začať s prevenciou, v prípade osteoporózy s fraktúrami alebo bez nich je už prísna indikácia na liečbu (20).

Liečba

V **liečbe osteoporózy pri IBD** sa opierame o **redukciu až elimináciu rizikových faktorov** pre osteoporózu, ktoré môžu byť v priamom aj v nepriamom vzťahu k rozvoju osteoporózy u pacientov so zápalovými chorobami čriev.

V prevencii a liečbe je dôležitý **prívod vápnika v potrave a farmakologicky**. Odporúča sa dávka 1200 – 1500 mg vápnika/deň, ďalej **vitamínu D** vo forme orálnej alebo parenterálnej v dávke 400 – 800 IU denne, pričom nemožno zabúdať ani na **expozíciu slnečnému žiareniu** (21). Dôležitá je **zmena životného štýlu** (cvičenie, zákaz fajčenia, zníženie príjmu alkoholu), **redukcia liekov**, ktoré vedú k rozvoju osteoporózy (glukokortikoidy a pod.)

Pri potvrdenej osteoporóze podáme antiresorpčné alebo osteoformačné preparáty. Pri zápalových chorobách čreva sa najčastejšie používajú **bisfosfonáty, kalcitonín, SERM a hydrochololithiasid**. V súčasnosti je k dispozícii **parathormón** a preparát s duálnym mechanizmom účinku (antiresorpčným a osteoformačným) – **stroncium ranelát**.

Záver

Osteoporóza je častou a závažnou komplikáciou zápalových chorôb čreva, pretože je spojená s vysokým rizikom fraktúr. Je preto potrebné pri IBD myslieť na možnosť zníženia kostnej denzity, snažiť sa o elimináciu rizikových faktorov pri tomto ochorení a včas preventívne eventuálne liečebne zasiahnuť, aby sme sa vyhlili komplikáciám, z ktorých najzávažnejšie sú fraktúry.

MUDr. Zlata Kmečová

II. interná klinika SZU pri FNŠP F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1
97401 Banská Bystrica
e-mail: kmeцова@imafexbb.sk

Literatúra

1. Arden NK, Cooper C. Assessment of the risk fracture in patient with gastrointestinal disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 65 (8): 865–868.
2. Riggs B L, Melton L H. Osteoporosis: etiology, diagnosis and management 2nd ed. New York; Lippincott, Williams and Wilkins 1988: 501 s.
3. Templeton K. Secondary osteoporosis. J Am Acad Orthop Surg 2005; 13 (7): 475–486.
4. Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský Š et al. Gastroenterológia 1. vyd. Bratislava: Veda 2006: 633 s.
5. Von Tripitz C, Reinshagen. M. Management of osteoporosis in patients with gastrointestinal disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15 (8): 869–876.
6. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C. Assessment of fracture risk. Osteoporosis Int 2005; 16: 581–589.
7. Vestergaard P. Bone loss associated with gastrointestinal disease: prevalence and pathogenesis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15 (8): 578–581.
8. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings D J et al. Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. World J Gastroenterol 2006; 20 (35): 5680–5686.
9. Blam ME, Stein RB, Lichtenstein GR. Intergrating anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. Am J Gastroenterol 2001; 91 (7): 1977–1997.
10. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R et al. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 1998; 93 (9): 1483–1490.
11. Buc M. Autoimunita a autoimunitné choroby. 1. vyd. Bratislava: Veda 2005: 500 s.
12. Bernstein C N. Inflammatory bowel diseases as secondary causes of osteoporosis. Curr Osteoporosis Rep 2006; 4 (3): 116–123.
13. Clowes J, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. Immunol Rev 2005; 208: 207–227 s.
14. Moschen A R, Kaser A, Enrich B et al. The RANK/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. Gut 2005; 54 (4): 479–487.
15. Aithal GP, Craggs A., Day CP et al. Role of polymorphism in the interleukin-10 gene in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2001; 46 (7): 1520–1525.
16. Schreiber S, Fedorak RN, Nelson OH et al. Safety and efficacy of human recombinant interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Crohn disease IL-10 Cooperative Study Group. Gastroenterology 2000; 119 (4): 1461–1472.
17. Kmečová Z, Rovenský J, Šváb J. Zníženie kostnej denzity u pacientov so zápalovými chorobami čreva, aktivita ochorenia a hladina inteleuftrkínu 6 a 10. Rheumatologia 2006; 20 (4): 187–192.
18. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20(3): 561–573.
19. Payer J, Killinger Z. Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza. Rheumatologia 1997; 11 (4): 225–227.
20. Compston JE. Detection of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol 1997; 9 (10): 931–933.
21. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML et al. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. Bone 2008; 42: 246–249.