

Poruchy kostného metabolismu pri chorobách pečene a tráviaceho traktu

T. KOLLER, J. KOLLEROVÁ, J. PAYER

V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice, Bratislava

SÚHRN

Koller T., Kollerová J., Payer J.: **Poruchy kostného metabolismu při chorobách pečene a tráviaceho traktu**

Správná funkcia tráviaceho traktu a pečene je dôležitou podmienkou ku fyziologickému fungovaniu kostného metabolismu. Pri chorobách pečene sú najčastejšie postihnutí pacienti s chronickou cholestázou pri primárnej biliárnej cirhóze alebo sklerotizujúcej cholangitíde a pacienti s cirhózou pečene. Z chorôb tráviaceho traktu sú prítomné poruchy kostného metabolismu u pacientov s celiakiou, pri ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe, pri chronickej pankreatitíde a pri stavoch po resekcii žalúdka. Poznanie a predvídanie porúch kostného metabolismu umožní skoré nasadenie preventívnych opatrení a skorú diagnózu závažnejších porúch kostného metabolismu. Pacienti, ktorí sú kandidátmi na transplantáciu pečene, sú najviac ohrozenou skupinou. Osteoporotické fraktúry v období po transplantácii pečene sú tak časté, že je ich potrebné aktívne vyhľadávať a liečiť. V súčasnosti existujú odporúčania na skríning porúch kostného metabolismu u rizikových pacientov s chorobami pečene a tráviaceho traktu. V prvom rade je potrebné liečiť základnú chorobu tráviaceho traktu a pečene a substituovať kalcium a vitamín D. Už pri tejto liečbe často dôjde ku úprave kostnej denzity. Pri závažnejších prípadoch sa pridáva aj špecifická liečba na úpravu kostného metabolismu.

Kľúčové slová: osteoporóza, sekundárna osteoporóza, celiakia, zápalové choroby čreva, cirhóza, primárna biliárna cirhóza, chronická pankreatitída, gastrektómia

SUMMARY

Koller T., Kollerová J., Payer J.: **Bone metabolism disorders in liver and gastrointestinal diseases**

Normal functioning of the digestive tract and the liver is important for normal bone metabolism. Patients with chronic cholestasis in primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis and those with cirrhosis are most commonly affected by metabolic bone disease. Among gastrointestinal diseases, disorders of bone metabolism are found in celiac disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, chronic pancreatitis, and in conditions following gastrectomy. Knowledge and anticipation of disorders of bone metabolism allow early initiation of preventive measures and early diagnosis of severe bone metabolism disorders. Patients who are candidates for liver transplantation are the most vulnerable group. Osteoporotic fractures occurring after liver transplantation are so common that they need to be actively diagnosed and treated. Recommendations for the screening of bone metabolism disorders in at-risk patients with liver and digestive diseases are currently available. First, it is necessary to treat the underlying disease of the gastrointestinal tract and liver, and to supplement calcium and vitamin D. These measures often lead to improvements in bone mineral density. In severe cases, specific therapy for the treatment of osteoporosis is necessary.

Keywords: osteoporosis, secondary osteoporosis, celiac disease, inflammatory bowel disease, cirrhosis, primary biliary cirrhosis, chronic pancreatitis, gastrectomy

Osteologický bulletin 2015;20(1):21–28

Adresa: MUDr. Tomáš Koller, PhD., V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: koller.tomas@gmail.com

Došlo do redakcie: 14. 12. 2014

Prijato k tisku: 20. 4. 2015

Úvod

Poruchy kostného metabolismu spôsobujú poruchy kostnej štruktúry a môžu viesť ku zvýšenému riziku zlomenín. Zlomeniny krčka stehennej kosti sú spojené so zvýšenou úmrtnosťou. Strata kostnej hmoty vedie taktiež ku nefemo-

rálnym fraktúram, ktoré sú v spojitosti s nízkou kostnou hustotou asociované so zvýšeným rizikom imobilizácie a predčasnej smrti. Najviac údajov o poruchách kostného metabolismu máme v súčasnosti z populácie postmenopauzálnych žien [1]. Choroby tráviaceho traktu a pečene sa

však vyskytujú u mladších vekových skupín, a preto údaje získané štúdiom starších vekových skupín na tieto populácie nie sú úplne prenosné. Riziko zlomenín u mladších vekových skupín však znamená o to vyššie riziko následných komplikácií a stratených rokov produktívneho a kvalitného života. Choroby tráviaceho traktu alebo pečene sú však často účinne liečiteľné, čím vznikajú podmienky na úpravu porúch kostného metabolizmu. Správny komplexný manažment porúch tráviaceho traktu by preto mal brať na zreteľ aj patogenézu porúch kostného metabolizmu, ktorá ovplyvňuje všeobecné riziko porúch kostného metabolizmu u konkrétneho jedinca. Cieľom manažmentu by nakoniec mala byť adekvátna liečba základného ochorenia tráviaceho traktu alebo pečene spojená s vhodnými opatreniami na prevenciu strát kostnej hmoty a liečbu osteoporózy.

Poruchy kostného metabolizmu pri chorobách pečene

Nízka kostná denzita bola zistená u pacientov s chorobami pečene rôznorodej etiológie. Prevalencia osteoporózy sa udávala od 9 do 60 % pacientov, a to aj v oblasti chrbtice aj v oblasti krčka femuru. Novšie údaje udávajú prevalenciu T-skóre menej ako $-2,5$ na úrovni 21 % v oblasti lumbálnej chrbtice a 23 % v oblasti krčka femuru. Najvyššia prevalencia osteoporózy bola pozorovaná u žien s primárnou biliárnou cirhózou a u pacientov s cirhózou pečene v konečnom štádiu pred transplantáciou pečene. Jej prevalencia sa pohybovala od 36 do 41 %. Tieto údaje pochádzajú najmä z publikovaných retrospektívnych prác. Prospektívne štúdie tieto údaje zatiaľ nepotvrdili, aj keď mnohé z nich nemali optimálny protokol [2].

O prevalencii fraktúr u pacientov s chorobami pečene máme v súčasnosti málo údajov. Údaje z niektorých štúdií však poukazujú na asi dvojnásobný výskyt fraktúr po korekcii na vek a pohlavie. Najrizikovejšou sa zdá skupina pacientov s hypogonadizmom s alebo bez sprievodnej cirhózy. Najčastejšími fraktúrami u pacientov s chorobami pečene boli vertebrálne fraktúry. Tento fakt sa vysvetľuje predominantnou stratou spongióznej kosti a pravdepodobne súvisí aj s nižším prežívaním pacientov a úmrtím pred dosiahnutím veku, kedy sú fraktúry femuru najčastejšie. Všetky vertebrálne fraktúry sú spojené s vyšším rizikom opakovaných fraktúr. Pre riziko fraktúr je rozhodujúce najmä štádium postihnutia pečene, jej dopad na výživu a na ostatné orgánové systémy.

V patogenéze porúch kostného metabolizmu pri chorobách pečene je najdôležitejším faktorom znížené množstvo novovytvorenej kosti na tkanivovej aj na bunkovej úrovni, čo poukazuje na zníženie funkcie osteoblastov. V kontexte predĺženej doby vyzrievania a normálnej až redukovanej miery mineralizácie dochádza ku zníženej syntéze kostnej matrix. U jedincov s aktívnym pitím alkoholu sa zistila znížená produkcia matrix, znížená mineralizácia kostí a znížená koncentrácia osteokalcínu v sére v porovnaní s abstinentami [3]. Pre všetky etiológie choroby pečene je charakteristický deficit vitamínu D a malabsorpcia vápnika. Pri vitamíne D sa predpokladá jeho znížená hydroxylácia v pečeni a jeho zvýšená miera inaktívacie cestou 24 hydroxylácie. Nízka expozícia slnečnému žiareniu u ťažšie mobilných pacientov s cirhózou taktiež prispieva k tomuto stavu. Pri cholestatic-

kých chorobách pečene s poruchou tvorby alebo vylučovania žľových kyselín vzniká funkčný nedostatok žľových kyselín v lumene tenkého čreva. Jeho následkom je nižšia biologická dostupnosť vitamínov rozpustných v tukoch vrátane vitamínu D a K [3]. Taktiež dochádza ku zrážaniu solí vápnika prítomnosťou neresorbovaných tukov v lumene tenkého čreva. Nízky stav výživy a nízky body mass index sú u všetkých pacientov spojené s nižšou kostnou hustotou. Častým pridruženým faktorom je hypogonadizmus, ktorý je prítomný u pacientov s pokročilou cirhózou a u pacientov s hemochromatózou.

Primárna biliárna cirhóza (PBC) a iné cholestatické choroby

Prevalencia choroby sa všeobecne udáva na 14–40/100 000 obyvateľov. Približne 30 % pacientov a asi jedna desatina pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou majú kostnú denzitu nižšiu, ako je prah vzniku fraktúr. Najmä u pacientov v druhej skupine je osteoporóza spojená s pokročilým poškodením pečene [4]. U pacientov s primárnou biliárnou cirhózou, ktorí sú vyšetřovaní pred transplantáciou pečene, bola zistená porucha kostného metabolizmu u každého pacienta [5]. Zachovanie kostnej hustoty je preto dôležitým cieľom manažmentu pacienta už aj v predtransplantačnom období. Zlatým štandardom v diagnostike je denzitometria metódou dvojfotonovej absorpciometrie. Mala by sa vykonať u každého pacienta s dlhotrvajúcim priebehom primárnej biliárnej cirhózy a v pokročilejších štádiách choroby pred plánovanou transplantáciou pečene. Rizikovými faktormi osteoporózy sú najmä nízky body mass index, liečba steroidmi, zvyšujúci sa vek, ženské pohlavie a nízka svalová hmota. Imobilizácia, nízka expozícia slnečnému svetlu a menopauza sú faktory, ktoré ďalej zvyšujú riziko kostných strát.

Liečba ursodeoxycholovou kyselinou (UDCA) v dávke 13–15 mg/kg je stále zlatým štandardom liečby primárnej biliárnej cirhózy [6]. Ak je nasadená v počiatočných štádiách, zlepšuje prognózu pacientov na úroveň bežnej populácie. V pokročilých štádiách choroby je jej efekt už čiastočne spochybňovaný a pri pretrvávajúcom iktere je nutné uvažovať o transplantácii pečene. Liečba ursodeoxycholovou kyselinou však neznižuje kostné straty. Na primárnu sklerotizujúcu cholangitídu v súčasnosti nemáme žiadnu kuratívnu liečbu, ktorá by dokázala ovplyvniť prirodzený priebeh choroby. V prípadoch dominantnej stenózy žľčovodov je možné použiť endoskopickú dilatáciu žľčovodov. Použitie UDCA v dávke 20 mg/kg sa v niektorých štádiách ukázalo ako prospešné, iné štúdie tento účinok nepotvrdili. Vyššie dávky UDCA na úrovni 30 mg/kg boli asociované so zhoršenou prognózou. Liečba ostatných cholestatických hepatítid je zvyčajne len symptomatická a expektačná, až do spontánneho zlepšenia cholestázy. Pri protažovanom iktere taktiež môže pomôcť liečba ursodeoxycholovou kyselinou.

Dostatočný prírod kalcia a vitamínu D je základom liečby osteoporózy bez ohľadu na etiológiu a je v súlade so všeobecne platnými odporúčaniami liečby osteoporózy. Aj pri cholestáze sa po parenterálnom podaní vitamínu D alebo orálnom podaní 25-OH vitamínu D3 vstrebávanie vápnika zlepšuje. Podávaním alendronátu u pacientiek s PBC a osteo-

porózou bola liečba spojená so zlepšením kostnej hustoty chrbtice aj femuru, ale štúdia nebola dostatočne veľká na preukázanie efektu na prevenciu zlomenín [7]. Podľa nedávno publikovanej štúdie viedla antiresorpčná liečba alendronátom 70 mg raz týždenne alebo ibandronátom 150 mg raz mesačne ku zlepšeniu kostnej denzity u postmenopauzálnych žien s primárnou biliárnou cirhózou po dvoch rokoch o približne 5 % [8]. O niečo staršia metaanalýza efektu liečby bisfosfonátmi na kostnú denzitu nedokázala potvrdiť, ale ani vyvrátiť ich pozitívny efekt, dokázala len zníženie koncentrácie odpadových produktov kolagénu 1 v moči [9]. Efekt hormonálnej substituácie liečby u pacientiek s primárnou biliárnou cirhózou na kostnú denzitu bol predmetom dvoch randomizovaných štúdií. V jednej z nich sa ukázalo, že transdermálne podanie zlepšilo kostnú hustotu po dvoch rokoch, ale efekt na zlomeniny sa nepodarilo dokázať pre malý počet pacientov [10]. Druhá štúdia dokázala nižšie kostné straty v oblasti krčka femuru. Z pohľadu možnej hepatotoxicity bola však hormonálna liečba dobre tolerovaná a elevácia aminotransferáz bola zriedkavá. Údaje o raloxifene pri chronických chorobách pečene sú dostupné len z jednej pilotnej štúdie, ktorá dokázala, že liečba vedie ku prevencii strát kostnej hmoty [11].

V praxi sa pri cholestatických chorobách pečene riadime celkovým kontextom choroby. U pacientov v miernejších štádiách choroby je dôležitou prevenciou kostných strát. V týchto štádiách choroby však nie je porucha vstrebávania a trávenia zvyčajne klinicky významná. Denzitometrické vyšetrenie (dvouenergiová RTG absorpciometria, DXA) sa vykoná len u pacientov s rizikovými faktormi fraktúr (tabuľka 1). V pokročilých štádiách choroby a najmä u kandidátov na transplantáciu pečene je potrebné sledovať kostnú hustotu a liečbu upraviť na základe predpokladaného vývoja základnej choroby a jej liečby v spolupráci so špecialistom, osteológom [3].

Cirhóza pečene

Cirhóza je konečným štádiom všetkých dlhotrvajúcich a progredujúcich chorôb pečene. Prevalencia cirhózy sa udáva v Európe 20–40 prípadov na 100 000 obyvateľov, v našich krajinách však býva tradične vyššia ako v západnej Európe. Podľa najnovších prác bola porucha kostného metabolizmu prítomná u 72 % pacientov s cirhózou pred plánovanou transplantáciou pečene. Najvýraznejšie postihnutie sa javí

v oblasti driekových stavcov s prevalenciou osteopénie 40 % a osteoporózy 23 %. Menej často sa pozorovali kostné zmeny v oblasti krčka femuru [5]. Veľká americká štúdia zistila prevalenciu fraktúr pri nízkej traume u pacientov s cirhózou na úrovni 4,8 % oproti 1,1 % pri bežnej populácii. Pomer šancí na fraktúru bol oproti kontrolnej populácii 2,6 násobný [12]. Rizikové faktory porúch kostného metabolizmu u pacientov s cirhózou boli najmä ženské pohlavie, nižší body mass index a fajčenie. Medzi ďalšie rizikové faktory sa tiež považuje vek, závažnosť cirhózy, hypogonadizmus a liečba glukokortikoidmi.

Vo všeobecných a nefarmakologických odporúčaniach sa zdôrazňuje zachovanie správneho nutričného stavu a prevencia malnutrie. Suplementácia vápnikom a vitamínom D by mali tvoriť základ liečby, ak existujú údaje o ich zníženom

Tabuľka 1
Možné indikácie denzitometrie pri chorobách pečene tráviaceho traktu (podľa [29])

Choroba	Indikácia DXA
Chronická choroba pečene + jeden ďalší faktor	Prolongovaná liečba steroidmi Fraktúra pri malej traume Hypogonadizmus Ženy po menopauze Muži nad 50 rokov Symptomatická cholestáza
Pred transplantáciou pečene	v každom prípade
Kompresívne fraktúry stavcov pri chorobách pečene alebo tráviaceho traktu	v každom prípade
Zápalové choroby čreva	- 2 a viac kúry steroidov - > Ako 3 mesiace podávania steroidov - Ženy po menopauze - Muži nad 50 rokov - Podvýživa - Sekundárna amenorea - Hypogonadizmus u mužov - Anamnéza fraktúr pri malej traume
Celiakia	- Všetci dospelí 1 rok po nasadení bezlepkovej diéty
Gastrektómia	- Fraktúry pri malej traume - Ženy po menopauze - Muži nad 50 rokov - Hypogonadizmus - Malabsorpčný syndróm
Chronická pankreatitída	- Exokrinná insuficiencia - Podvýživa - Ženy po menopauze - Muži nad 50 rokov - Malabsorpčný syndróm

Pozn.: indikácie denzitometrie by mali v klinickej praxi rešpektovať platné odborné usmernenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky a SMOS v Českej republike [35,36].

příjme. Denní příjem kalcia by mal být minimálně 1 g denne. Dávka vitamínu D potřebná na normalizáciu jeho statusu v organizme je variabilná a udáva sa od 800 IU denne až do 50 000 IU 3× týždenne. Hypogonadizmus je potrebné liečiť. U hypogonadických premenopauzálnych žien ako aj perimenopauzálnych žien sa ukázala transdermálna hormonálna substitučná liečba ako účinná na zvýšenie kostnej hustoty bez nepriaznivého vplyvu na funkciu pečene [10]. U starších postmenopauzálnych žien je riziko a prospech takejto liečby potrebné zvážiť a zvyčajne sa indikuje iná farmakologická liečba. U hypogonadických mužov sa indikuje liečba testosterónom. Existujú určité obavy, že testosterón by mohol zvýšiť riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu. U pacientov na steroidnej liečbe sa ich indikácia musí periodicky potvrdzovať a dávka by mala byť udržiavaná na najnižšej možnej úrovni. Pacienti by mali byť vedení k pravidelnej fyzickej aktivite primeranej ich zvyklostiam a veku. Alkohol a fajčenie sa výrazne neodporúčajú.

O farmakologickej liečbe sekundárnej osteoporózy pri chorobách pečene v súčasnosti nemáme uspokojivé množstvo klinických štúdií a prakticky zatiaľ nebola publikovaná žiadna randomizovaná kontrolovaná štúdia s fraktúrou ako primárne hodnoteným javom. Údaje o liečbe preto pochádzajú len zo štúdií u postmenopauzálnych žien alebo u mužov. Na základe týchto údajov je možné doporučiť liečbu alendronátom, ibandronátom alebo risedronátom pacientom s cirhózou a osteoporózou. Liečba by mala rešpektovať aktuálne kontraindikácie a varovania, stav pacienta by mal byť sledovaný lekárom na pravidelných návštevách. V prípade intolerancie bisfosfonátov alebo v prípade obavy z vyvolania krvácania z vysokorizikových pažerákových varixov by alternatívnymi liekmi mohli byť intravenózne podaný pamidronát alebo zoledronát, alebo orálne podaný stroncium ranelát, prípadne raloxifen, aj keď klinické údaje o ich použití v tomto kontexte zatiaľ nemáme [3,4,13].

Transplantácia pečene

Transplantácia pečene je liečebnou modalitou u chorôb pečene v konečnom štádiu, teda najmä cirhózy akejkoľvek etiológie. Incidencia fraktúr v prvých 6–12 mesiacoch bola popisovaná až na úrovni 25–30 %. Tento stav má však tendenciu sa zlepšovať po 1–2 rokoch od transplantácie pečene. V manažmente je dôležitá prevencia kostných strát u pacientov kandidátov na transplantáciu pečene, prevencia porúch výživy a dostatočná mobilizácia. Ostatné liečebné metódy sú totožné ako pri manažmente cirhózy [4].

Použitie bisfosfonátov po transplantácii pečene bolo predmetom siedmych štúdií, ktorých hlavným cieľom bolo zníženie rizika zlomenín. Päť štúdií posudzovalo intravenózne podanie pamidronátu. V jednej z nich sa aj priaznivý efekt na prevenciu zlomenín dokázal. Ostatné tri štúdie ukázali zlepšenie kostnej hustoty po liečbe, ale efekt bol limitovaný len na trabekulárnu kosť stavcov a nemal efekt na kortikálnu kosť. Jedna štúdia nedokázala výrazný vzostup kostnej hustoty po podaní pamidronátu. V tejto štúdii však pacienti nemali výraznú stratu kosti v lumbálnej oblasti a miera zlomenín v placebovej skupine bola len na úrovni 8 %. Perorálne podanie alendronátu bolo predmetom jednej štúdie, ktorá nebola kontrolovaná. Kyselina zoledronová podávaná

do 7 dní po transplantácii pečene a následne 1., 3., 6. a 9. mesiac dokázala znížiť kostné straty v prvých troch mesiacoch po transplantácii pečene. Nedostatok dôkazov na zníženie rizika zlomenín v týchto štúdiách je pravdepodobne daný malým počtom pacientov v kontexte transplantácií pečene a tiež aj v súčasnosti nasadzovanými preventívnymi opatreniami už pred transplantáciou, ktoré spôsobili výraznú redukciu miery fraktúr všeobecne [3,7].

Možné indikácie DXA vyšetrenia u pacientov s chronickými chorobami pečene sú uvedené v *tabuľke 1*.

Poruchy kostného metabolizmu pri chorobách tráviacej trubice a pankreasu

Choroby tráviaceho traktu patria medzi najčastejšie poruchy zdravia. Údaje o poruchách kostného metabolizmu máme v súčasnosti u pacientov s celiakiou, s chronickou pankreatitídou, po resekčných operáciách žalúdka a s chronickými zápalovými chorobami čreva.

Celiakia

Celiakia je definovaná ako chronické zápalové poškodenie sliznice tenkého čreva vyvolané expozíciou lepku. Je charakterizovaná prítomnosťou protilátok proti transglutamináze v triede IgA a na sliznici tenkého čreva prítomnosťou zápalových elementov v lamina propria s následnou atrofiou črevných klkov. Celiakia má najvyšší výskyt u kaukazskej populácie, kde sa jej prevalencia udáva na 1 ku 100 až 200 jedincov. U prvostupňových príbuzných prevalencia stúpa na 1 ku 10 a u druhostupňových na 1/39 [15]. Nízkou kostnú densitu má 20–50 % pacientov s celiakou. Prevalencia porúch kostného metabolizmu je u pacientov s celiakou približne trojnásobná oproti bežnej populácii [16]. Osteoporóza bola zistená u 29 % pacientov v oblasti chrčnice a u 19 % v oblasti krčka femuru. Staršie štúdie udávajú riziko fraktúr u pacientov s celiakiou 3,5–7 násobne vyššie oproti bežnej populácii. V menších sériách malo fraktúru v anamnéze 25 % všetkých pacientov. Novšie štúdie udávajú riziko fraktúr u pacientov s celiakiou je 1,4 násobné oproti bežnej populácii. Kumulatívna incidencia fraktúr u 70 ročných pacientov s celiakiou sa zistila na úrovni 43 % oproti 20 % v bežnej populácii. Najčastejším miestom zlomeniny bolo zápästie. Riziko fraktúr je vyššie u neliečených pacientov oproti liečeným a zlomenina môže byť aj prvou klinickou manifestáciou celiakie [17].

Jedinci s diagnózou celiakie počas detstva, ktorí dodržiujú liečebný režim, majú kostnú densitu vyššiu ako jedinci so celiakiou zistenou až počas dospelosti. Je to dané tým, že ak na bezlepkovej diéte dôjde ku normalizácii vstrebávania vápnika a vitamínu D, umožní sa takmer úplná reštitúcia kostného metabolizmu. Naopak, ak sa diagnóza zistí v dospelosti, tak sa takáto reštitúcia neumožní, čo má za následok nižšiu kostnú hustotu. Toto tvrdenie podporujú aj údaje zo štúdií, kde u dospelých nebol vek zistenej celiakie asociovaný s kostnou hustotou a taktiež sa nezistil ani vplyv pohľavia [18]. Z foriem celiakie má klinická (symptomatická) forma vyššie riziko straty kostnej hmoty v porovnaní s tichou formou, avšak ani pri tichej forme nie sú jedinci chránení pred stratou kostnej hmoty. Rizikovými faktormi nízkej

kostnej denzity pri celiakii sú vysoká zápalová aktivita v tenkom čreve, vek, ženské pohlavie, menopauza a užívanie gluko-kortikoidov. Pri odhade rizika zlomenín je však kostná hustota len jedným z rizikových faktorov, ku ktorému sa pridávajú vek stanovenia diagnózy, aktuálny vek, dlhšie trvanie symptómov, deficit vitamínu D a menopauzálny status.

Liečbou prvej línie pri celiakii je bezlepková diéta. Je účinná na zvýšenie kostnej hustoty a vedie ku zvýšenému vstrebávaniu kalcia. Najväčší prírastok kostnej hmoty prichádza počas prvého roka liečby a dá sa očakávať až na úrovni 5 %, v detskom veku významne vyšší. Táto miera však zvyčajne nestačí na to, aby sa kostná hustota znormlizovala. Najväčší nárast kostnej hmoty je v oblasti axiálneho skeletu, oproti ostatných oblastiam. Kľúčovou v účinnosti bezlepkovej diéty je adherencia k nej, ktorá v reálnej praxi zďaleka nie je sto percentná. Nárast kostnej hmoty je vyšší u mladších jedincov oproti dospelým, pretože 97 % kostnej hmoty sa získava v prvých dvoch dekádach života. U detí dôjde k takmer úplnej normalizácii kostnej hustoty do dvoch rokov. U dospelých sa zistilo, že ku zvýšeniu kostnej hmoty dôjde na bezlepkovej diéte len vtedy, ak táto začne pred 25 rokom života [16,19].

Dostatočný prívod kalcia a vitamínu D je ďalším dôležitým opatrením, ktoré veľkou mierou vplýva na nárast kostnej hustoty. Z týchto dôvodov je doporučovaný príjem 800 UI vitamínu D a 1,2 až 1,5 gramu kalcia denne a mal by byť vo forme farmakologickej. Farmakologická liečba osteoporózy u pacientov s celiakiou je indikovaná v prípadoch, kedy sa bezlepkovou diétou po roku nedosiahne želaný efekt. Prvou líniou liečby sú bisfosfonáty, aj keď špeciálne štúdie u pacientov s celiakou doposiaľ neprebehli. Stratégia liečby však nie je odlišná od ostatných príčin osteoporózy [1].

Chronická pankreatitída

Chronická pankreatitída je choroba, ktorá sa vyznačuje chronickou progresívnou zápalovou deštrukciou pankreatickej žľazy. V Českej republike je incidencia 7–8/100 000 obyvateľov [20]. Prevalencia porúch kostného metabolizmu u pacientov s chronickou pankreatitídou je vysoká. Prvé údaje o možnosti porúch kostného metabolizmu vychádzali zo zistení, že nízka hodnota sérového vitamínu D bola prítomná omnoho častejšie u pacientov, ako u zdravých jedincov [21]. Nedávna metaanalýza desiatich štúdií na 513 pacientoch s chronickou pankreatitídou zistila, že 23,4 % pacientov malo DXA metódou zistenú osteoporózu a 39,8 % pacientov malo osteopéniu. Akákoľvek porucha kostného metabolizmu bola prítomná u 65 % pacientov [22]. O niečo menší výskyt zistila na českej populácii štúdia na 73 pacientoch, kde prevalencia porúch kostného metabolizmu bola na úrovni 39 %, osteopénia bola prítomná u 26 %, osteoporóza u 5 % a osteomalácia u 8 % pacientov [23]. Štúdia dánskych autorov zistila, že pacienti s chronickou pankreatitídou majú riziko fraktúr oproti bežnej populácii 1,7 násobné. Najrizikovejšia bola skupina mladých ľudí do 50 rokov s alkoholovou etiológiou zápalu [24]. Veľká retrospektívna americká štúdia ukázala, že pacienti s chronickou pankreatitídou majú prevalenciu fraktúr z minimálnej trau-

my 4,8 % oproti 1,1 % v kontrolnej skupine. Toto riziko bolo porovnateľné s ostatnými chorobami tráviaceho traktu ako bola cirhóza (4,8 %), celiakia (5 %), Crohnova choroba (3 %) a stavy po gastrektómii (5,4 %). Pomer šancí objavenia sa fraktúry pri minimálnej traume bol oproti kontrolnej populácii po korekcii na vek, pohlavie a rasu 2,4 násobný [12]. Medzi rizikové faktory porúch kostného metabolizmu pri chronickej pankreatitíde patrí fajčenie, nevyvážená strava a nízka expozícia slnečnému žiareniu.

V liečbe sú základným pilierom diétne opatrenia s dostatočným obsahom vápnika a vitamínu D. Nutričná podpora je zameraná na prevenciu straty hmotnosti ako aj na zlepšenie stavu výživy v dlhodobom horizonte. Účinná je najmä spolupráca s diétnymi sestrami prípadne s dietológmi. Ďalšou podmienkou účinnej liečby je liečba chronickej bolesti. Doporučuje sa tiež pravidelná váhonosná fyzická aktivita a abstinencia od fajčenia a alkoholu. Pacienti s exokrinnou insuficienciou by mali byť substituovaní perorálnymi pankreatickými enzýmami. Sú dôkazy o tom, že táto náhradná enzymatická liečba vedie ku výraznej redukcii vylučovania tukov v stolici a taktiež vedie ku normalizácii absorpcie vápnika do organizmu. Absorpcia vitamínu D môže byť aj napriek substitúcii u pacientov s ťažkou exokrinnou insuficienciou naďalej porušená [25]. Po dvoch rokoch liečby sa doporučuje opakovať DXA vyšetrenie.

Pacienti s osteoporózou alebo už zistenými fraktúrami by mali byť navyše liečení špecialistami na poruchy metabolizmu kostí. Indikovaná je medikamentózna liečba sekundárnej osteoporózy súlade s platnými odporúčaniami liečby osteoporózy. Existujú údaje o liečbe alendronátom a pamidronátom u pacientov s cystickou fibrózou [26,27]. Štúdie mimo tejto choroby však zatiaľ chýbajú, a v praxi sa preto postupuje od prípadu k prípadu. Faktormi, ktoré ovplyvňujú výber vhodného lieku, sú najmä vek pacienta, pohlavie, potenciálna fertilita, predpokladá úspešnosť liečby základného ochorenia, dĺžka liečby a prítomnosť ďalších rizikových faktorov porúch kostného metabolizmu [28].

Stavy po gastrektómii

Vredová choroba gastroduodéna bola v minulosti pomerne častou indikáciou na gastrektómiu. Zmenená pasáž hornou časťou tráviaceho traktu po resekciách žalúdka spôsobovala poruchu synchronizácie s vylučovaním žlče a pankreatických štiav, ktorá viedla ku poruchám trávenia. Aj keď počet operačných výkonov pre vredovú chorobu za posledné desaťročia dramaticky klesol, v súčasnosti sa stále stretávame s pacientmi, ktorí tento výkon v minulosti podstúpili. Navyše sa objavujú nové typy operačných výkonov na žalúdku. Okrem tradičných parciálnych a totálnych gastrektómií z onkologických indikácií pribúda najmä počet bariatrických operácií pre obezitu. Údaje a skúsenosti, ktoré máme z dlhodobého sledovania pacientov po Bilrothových operáciách, preto môžeme preniesť aj do súčasnosti.

Osteoporóza sa vyskytuje častejšie u pacientov po gastrektómii v porovnaní so skupinou bez gastrektómie s rovnakým vekom. V šiestich štúdiách, kde bola použitá DXA metóda na stanovenie kostnej hustoty bola zistená prevalencia osteoporózy chrbtice u 22–37 % pacientov a krčka - femuru u 10–61 % pacientov. Osteomalácia bola zistená

u 10–20 % pacientov. Vysoká prevalencia sa vysvetľuje charakteristikami skúmanej populácie, pretože pacienti boli v staršom veku, kedy sa predpokladá vysoká incidencia osteoporózy aj bez prechádzajúcej resekcie žalúdka [29]. Výskyt fraktúr krčka femuru 30 rokov po operácii žalúdka bol udávaný na 25 % s 2,5 násobným relatívnym rizikom oproti kontrolnej populácii, vertebrálnych fraktúr na úrovni 41 % s relatívnym rizikom 4,7 a fraktúr predlaktia na úrovni 20 % s relatívnym rizikom 2,2. Kumulatívna incidencia akejkolvek fraktúry bola 72 % za 30 rokov.

Správny manažment začína nefarmakologickými prístupmi, ktoré sú univerzálne pre všetky príčiny. Doporučuje sa dostatočná expozícia slnečnému žiareniu a fyzická aktivita. U pacientov po gastrektómii je potrebné zaistiť dostatočný príjem kalcia a vitamínu D, na čo je niekedy potrebné vyššie ako bežne doporučované dávkovanie. Pacienti so steatoreou by mali užívať pankreatické enzýmy v substituenej dávke a efekt liečby by mal byť monitorovaný. Pacienti s osteoporózou by mali byť liečení špecialistami v osteológii [1,29].

Zápalové choroby čreva (IBD)

Zápalové choroby čreva sa vyznačujú chronickým zápalovým poškodením tráviaceho traktu. Príčina vzniku zápalových chorôb sa v súčasnosti chápe ako multifaktoriálna (genóm, mikrobióm, vonkajšie prostredie), ale presný mechanizmus doposiaľ nebol objasnený. Prevalencia v Európe sa udáva v priemere 250 pacientov na 100 000 obyvateľov spolu pre Crohnovu chorobu a ulceróznú kolitídu. U pacientov so zápalovými chorobami čreva sa osteoporóza vyskytuje od 18 do 42 %. V štúdiách s použitím DXA metódy bolo priemerné T-skóre lumbálnej chrbtice $-1,45$ a T-skóre krčka femuru $-1,94$, 14 % pacientov malo lumbálne T-skóre menej ako $-2,5$ a 16 % malo T-skóre krčka femuru menej ako $-2,5$. Údaje o tom, či je viac postihnutá lumbálna chrbtica alebo femur, sú rozporuplné. Na rozdiel od pečene, kde dominuje postihnutie lumbálnej chrbtice, pri zápalových chorobách čreva sa veľké rozdiely medzi lokalitami nezistili. Rizikovými faktormi porúch kostného metabolizmu boli najmä Crohnova choroba, v niektorých štúdiách mužské pohlavie. Zdá sa, že dĺžka trvania choroby má vplyv na riziko osteoporózy, a to platí najmä u pacientov diagnostikovaných pred 18. rokom života. Do 6 mesiacov od diagnózy je kostná hustota totožná s bežnou populáciou a s trvaním aktívneho zápalového postihnutia sa rozdiely voči bežnej populácii zvyšujú. Novšia kórejská práca ukázala, že kostné zmeny súvisia s vekom, kedy bola diagnostikovaná choroba [30]. Z ďalších faktorov, ktoré korelovali s kostnou hustotou boli sila stisku ruky, telesná hmotnosť, hrúbka kožnej riasy a body mass index. Užívanie kortikosteroidov korelovalo s kostnou denzitou vo väčšine štúdií. Predchádzajúce operácie nemali vplyv na prevalenciu osteoporózy. V ďalších faktorov sa nezistil výraznejší vplyv fajčenia, sériových koncentrácií testosterónu ani kostných markerov na výskyt osteoporózy.

Výskyt fraktúr u pacientov so zápalovými chorobami čreva sa zdá byť vyšší ako v zdravej populácii. V dánskej kohortovej štúdií výskytu fraktúr [31] sa však u ulceróznej kolitídy vyššie riziko fraktúr nezistilo. Pri Crohnovej chorobe bolo relatívne riziko akejkolvek fraktúry na úrovni 1,7 ná-

sobku bežnej populácie podobného veku a pohlavia. U žien bolo relatívne riziko 2,5 násobné, u žien pred menopauzou až 2,9 násobné. Pacienti s Crohnovou chorobou mali 6,7 násobné riziko fraktúry stavca oproti kontrolám, pri ulceróznej kolitíde bol však pozorovaný len trend a 2,5 násobné riziko nebolo štatisticky významné. U oboch chorôb sa však neznamenalo zvýšené riziko fraktúr femuru. Dve štúdie zo Severnej Ameriky zistili zvýšené riziko fraktúr cca 1,4 násobne oproti bežnej populácii, u pacientov nad 60 rokov bola incidencia vertebrálnych fraktúr 2 až 2,2 násobná. Jediným rizikovým faktorom bol vek. Z výsledkov týchto štúdií vyplýva, že riziko fraktúr je vyššie v tejto populácii oproti kontrolám, ale nie je také vysoké, aby sa odporúčal plošný DXA skrining všetkých pacientov [29].

Vyššie uvedené zistenia sú však zafažené dvoma chybami. Po prvé, prevalencia osteoporózy udávaná v týchto prácach už v súčasnosti nie je aktuálna, pretože v klinickej praxi sú už dve desaťročia zavedené opatrenia na prevenciu kostných strát. Po druhé, zápalové choroby čreva prebiehajú dlhodobo a ich prirodzený priebeh je charakterizovaný striedaním fáz zápalu, kedy dochádza ku redukcii kostnej hustoty a fáz remisie choroby, kedy sa kostná hustota zvyšuje. Všetky tieto zmeny sa dejú na pozadí maximálnej kostnej hustoty konkrétneho jedinca dosiahnutej v cca 20. roku života a sú ovplyvňované aj ostatnými faktormi ako vek, pohlavie, estrogénový status, fajčenie a liečbou steroidmi. Prierezové štúdie však neberú do úvahy dynamické zmeny kostnej hustoty, pretože meranie kostnej hustoty sa zvyčajne vykoná len raz. Pri sledovaní väčšieho súboru pacientov sú v každom súbore vždy pacienti v rôznych fázach choroby, a preto sa sledovaním celej skupiny zvyčajne nezistí výraznejšia zmena kostného metabolizmu v porovnaní so zdravou populáciou rovnakého pohlavia a veku.

Účinná liečba zápalových chorôb čreva je základným kameňom úpravy kvality života pacientov, zníženia rizika malígnej transformácie ako aj zníženia rizika porúch kostného metabolizmu a fraktúr. Základným cieľom liečby zápalových chorôb čreva je navodenie remisie, preto spočiatku podávame lieky schopné navodiť remisiu choroby. Po medikamentózne navodenej remisii je hlavným cieľom liečby udržanie remisie bez steroidnej liečby. Pacienti v remisii bez steroidov sú najlepšou prevenciou strát kostnej hmoty a toto obdobie im umožní dosiahnuť zlepšenie kostnej hustoty, ktorú stratili počas obdobia vzplanutia choroby.

Pacienti so zápalovými chorobami čreva, ktorí dosiahnu remisiu, majú signifikantne vyššiu kostnú hustotu meranú pomocou Z-skóre. Prvou podmienkou je minimalizovať použitie steroidov ako aj budesonidu na minimum. Čím dlhšie trvá remisia choroby, tým je väčšia šanca úpravy kostnej hustoty. Tieto údaje pochádzajú zo štúdií pacientov liečených azatioprínom ako aj protilátkami proti TNF alfa. Monoterapia infliximabom viedla ku pozitívnemu efektu na kostnú remodeláciu, ktorá sa posudzovala dynamikou kostných markerov. Použitie infliximabu u pacientov s IBD viedlo ku zlepšeniu kostnej hustoty meranej DXA oproti kontrolám v izraelskej štúdií [32]. V štúdií nášho centra pre liečbu zápalových chorôb čreva sme taktiež zistili, že pacienti na kombinovanej liečbe azatioprínom a protilátkami proti TNF alfa dosiahli signifikantne vyšší nárast kostnej hmoty oproti ostatným pacientom [33]. Aj pacienti, ktorí

boli liečení antiresorpčnou liečbou v kombinácii s anti TNF alfa, mali signifikantne vyšší nárast kostnej hustoty (6,7 %) oproti kontrolám na liečbe bisfosfonátmi sólo (4,46 %). Liečba zvýšila kostnú hustotu lumbálnej chrbtice +3,97 %. Zdá sa teda, že kombinovaná imunosupresívna liečba, alebo kombinovaná liečba anti TNF plus bisfosfonáty má aditívny efekt na nárast kostnej hustoty u pacientov so zápalovými chorobami čreva.

Počas akútneho vzplanutia choroby, ale aj po navodení remisie, je dôležitá dostatočná substitúcia vitamínom D a vápnikom. Pacienti zriedkavo prijímajú odporúčané kvantitý vitamínu D na úrovni 400–800 IU denne a vápnika 1 500 mg denne. V súčasnosti je odporúčaná suplementačná dávka vitamínu D na úrovni 800–1 000 IU denne, u pacientov s malabsorpciou vitamínu D sú potrebné dávky ešte vyššie. Pokiaľ je koncentrácia vitamínu D v sére nižšia ako 15 ng/ml, tak väčšina autorít odporúča substituovať 50 000 jednotiek týždenne počas 8–12 týždňov a následne opäť skontrolovať sérovú koncentráciu. Cieľom by malo byť udržať koncentráciu nad 30 ng/ml. Substitúcia vitamínom D a vápnikom má kľúčový vplyv u pacientov na antiresorpčnej liečbe. Cvičenie primerané telesnej konštitúcii taktiež zlepšuje kostnú densitu. Fajčenie je v kontexte Crohnovej choroby nežiadúce, pretože je silným spúšťačom zápalovej odpovede v čreve.

Rozhodnutie o pridaní farmakologickej liečby ku substitúcii vitamínom D a vápnikom a ku liečbe choroby čreva je založené na kalkulácii rizika fraktúr. U pacientov s osteoporózou je rozhodnutie založené na kontexte základného ochorenia čreva, výhľade novej remisie alebo operačného riešenia a možnosťou úpravy kostnej hustoty v remisii. Voľba lieku zahŕňa buď antiresorpčnú liečbu alebo osteoanabolickú liečbu. Výber preparátu by mal rešpektovať základné indikačné kritériá pre konkrétny liek, predominantnú lokalizáciu osteoporózy a celkové riziko na základe FRAX skóre [1,19,29,34].

Odporúčané indikácie denzitometrie u pacientov s chorobami tráviaceho traktu sú uvedené v *tabuľke 1*.

Záver

Správna funkcia tráviaceho traktu a pečene je dôležitou podmienkou na fyziologické fungovanie kostného metabolizmu. Pri chorobách pečene sú najčastejšie postihnutí pacienti s chronickou cholestázou pri primárnej biliárnej cirhóze alebo sklerotizujúcej cholangitíde a pacienti s cirhózou pečene. Z chorôb tráviaceho traktu sú prítomné poruchy kostného metabolizmu u pacientov s celiakiou, pri ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe, pri chronickej pankreatitíde a pri stavoch po resekciách žalúdka. Poznanie a predvídanie porúch kostného metabolizmu umožní skoré nasadenie preventívnych opatrení a skorú diagnózu závažnejších porúch kostného metabolizmu. Pacienti, ktorí sú kandidátmi na transplantáciu pečene, sú najviac ohrozenou skupinou. Osteoporotické fraktúry v období po transplantácii pečene sú tak časté, že je ich potrebné aktívne vyhľadávať a liečiť. V súčasnosti existujú odporúčania na skrining porúch kostného metabolizmu u rizikových pacientov s chorobami pečene a tráviaceho traktu. V prvom rade je potrebné liečiť základnú chorobu tráviaceho traktu a pečene

a substituovať kalcium a vitamín D. Už pri tejto liečbe často dôjde ku úprave kostnej denzity. Pri závažnejších prípadoch sa pridáva aj špecifická liečba na úpravu kostného metabolizmu.

Literatúra:

1. Payer J, Killinger Z a kolektív. Osteoporóza, Herba, s. r. o., Bratislava 2012.
2. Rodes J, Benhamou JP, Blei A, Reichen J, Rizzetto M eds. Textbook Of Hepatology, 3. vydanie, Blackwell Publishing Ltd., Oxford 2007.
3. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;3:941–966.
4. Hay JE, Guichelaar MM. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;4:747–766.
5. Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutiérrez Domingo I, García Jiménez R, Sousa Martín JM, Ferrer Ríos MT, Sayago Mota M, Giraldez Gallego A, Gómez Bravo MA. Prevalence and Characteristics of Bone Disease in Cirrhotic Patients Under Evaluation for Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2012; 6:1496–1498.
6. Poupon R. Ursodeoxycholic Acid and Bile-acid Mimetics as Therapeutic Agents for Cholestatic Liver Diseases: An Overview of Their Mechanisms of Action. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2012;S1:S3–12.
7. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;4:1271–1278.
8. Gunañens N, Monegal A, Cerdá D, Muxí A, Gifre L, Peris P, Parés A: A randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:2070–2078.
9. Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12: CD009144.
10. Pereira SP, O'Donohue J, Moniz C, Phillips MG, Abrahá H, Buxton-Thomas M, Williams R. Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;5:563–570.
11. Parés A, Gunañens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006;3:445–453.
12. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, Conwell D. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;12:2680–2686.
13. Monegal A, Navasa M, Gunañens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Rimola A, Rodés J, Muñoz-Gómez J. Osteoporosis and Bone Mineral Metabolism Disorders in Cirrhotic Patients Referred for Orthotopic Liver Transplantation. *Calcified Tissue International* 1997;2:148–154.
14. Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;4: 321–330.
15. Páv I. Celiakia v ambulantnej praxi. *Via pract* 2006;1:22–24.
16. Rios LP, Khan A, Sultan M, McAssey K, Fouda MA, Armstrong D. Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures: multidisciplinary task force report. *Can Fam Physician* 2013;10: 1055–1061.
17. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Waszczuk E, Jakubowska J. Low bone mineral density in adult patients with celiac disease. *Endokrynol Pol* 2012;4: 270–276.
18. Lucendo AJ, García-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: An updated review. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;3:154–162.
19. Katz S, Weinerman S. Osteoporosis and gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010;8:506–517.
20. Dítě P. Chronická pankreatitída. Galen 2002, prvné vydání.
21. Payer J, Killinger Z, Aleryany S, Kratochvíl'ová M, Ondrejka P. Vitamin D deficiency as one of the causes of bone changes in chronic pancreatitis. *Vnitř Lek* 1999;5:281–283.
22. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High Prevalence of Osteoporosis in Patients with Chronic Pancreatitis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;2: 219–228.
23. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2008;6:583–586.
24. Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen JE. The Risk of Fractures Among Patients With Cirrhosis or Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;2:320–326.
25. Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, Blackwood AD, Hollis BW, Hensler MM, Aris RM. Diminished and Erratic Absorption of Ergocalciferol in Adult Cystic Fibrosis Patients. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2001;3:602–606.
26. Aris RM, Lester GE, Renner JB, Winders A, Denene Blackwood A, Lark RK, Ontjes DA. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:941–946.

27. Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood AD, Hensler M, Lark RK, Hecker TM, Renner JB, Guillen U, Brown SA, Neuringer IP, Chalermkulrat W, Ontjes DA. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;1:77–82.
28. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;6: 1282–1291.
29. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;3:795–841.
30. Kim HJ, Hong SJ, Jeon YW, Han JP, Han SH, Kang JH, Tae JW, Lim HS, Kim HK, Ko BM, Lee MS. The early onset of disease may be a risk factor for decreased bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Endosc* 2013;1:71–76.
31. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000;2:176–181.
32. Pazianas M, Rhim AD, Weinberg AM, Su C, Lichtenstein GR. The effect of anti-TNF-alpha therapy on spinal bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:543–556.
33. Krajcovicova A, Hlavaty T, Killinger Z, Miznerova E, Toth J, Letkovsky J, Nevidanska M, Cierny D, Koller T, Zelinkova Z, Huorka M, Payer J. Combination therapy with an immunomodulator and anti-TNF agent improves bone mineral density in IBD patients. *J Crohns Colitis* 2014;12:1693–1701.
34. Bartl R, Frisch B. Osteoporosis, Diagnosis, prevention, therapy, 2. vydanie, Springer-Verlag 2009, Berlin, Heidelberg.
35. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre diagnostiku a liečbu osteoporózy. *Vestník Ministerstva zdravotníctva SR, ročník 54, odsek 24, 1. 3. 2006.*
36. SMOS pracovní skupina. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II. *Osteologický bulletin* 2007;12(1):24–33.