

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Vitamin D u dětí s nespecifickým střevním zánětem

Vitamin D in children with inflammatory bowel disease

Miloš Geryk, Eva Karásková

Dětská klinika, Lékařská
fakulta, Univerzita Palackého
v Olomouci a FN Olomouc

Práce byla podpořena grantem
IGA_LF_2023_037 a MZ ČR –
RVO (FNOI, 00098892).

SOUHRN

Geryk M, Karásková E. Vitamin D u dětí s nespecifickým střevním zánětem

Vztah nespecifických střevních zánětů a vitaminu D je intenzivně studován nejen v souvislosti s kostním metabolismem, ale rovněž ve vztahu k imunopatologickým dějům v gastrointestinálním traktu, k střevní mikrobiotě a také efektivitě léčby zánětlivých střevních onemocnění. Ačkoliv je zřejmé, že nemocní s nespecifickým střevním zánětem často trpí deficitem vitaminu D, není dosud plně objasněno, zda jeho substituce vede ke zlepšení klinického stavu či prognózy těchto jedinců.

Klíčová slova: vitamin D, nespecifický střevní zánět, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, děti

SUMMARY

Geryk M, Karásková E. Vitamin D in children with inflammatory bowel disease

The relationship between inflammatory bowel disease and vitamin D is intensively studied, not only in connection with bone metabolism, but also in relation to immunopathological response in the gastrointestinal tract, intestinal microbiota and therapy of underlying disease. Although it is clear that these patients suffer from vitamin D deficiency, it is not yet fully understood, whether vitamin D replacement leads to an improvement in the clinical condition or prognosis of these patients.

Key words: vitamin D, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, children

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Eva Karásková, Ph.D.
Dětská klinika FN Olomouc a UPOL
Zdravotníků 248/7
779 00 Olomouc
eva.karskova@fnol.cz

NESPECIFICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY

Nespecifické střevní záněty (inflammatory bowel diseases, IBDs) jsou celoživotní chronická zánětlivá střevní onemocnění. Řadíme mezi ně Crohnovu chorobu (Crohn's disease, CD), ulcerózní kolitidu (ulcerative colitis, UC) a neklasifikovatelný nespecifický střevní zánět (inflammatory bowel disease unclassified, IBD-U).⁽¹⁾ Incidence IBD u dětí se celosvětově zvyšuje, a to platí i pro Českou republiku.⁽²⁾ Patogeneze IBD není dosud plně objasněna, předpokládá se podíl genetické predispozice, vlivu střevní mikrobioty a faktorů zevního prostředí.⁽³⁾ I přes pokroky v terapii IBD dosáhne dlouhodobé remise méně než polovina pacientů.⁽⁴⁾ Jsou hledány biomarkery, které by napomohly odlišit pacienty, kteří budou vyžadovat intenzifikovanou terapii již od počátku

onemocnění. Dosud nebyl zjištěn žádný konkrétní ukazatel, který by v této souvislosti mohl být použit. Výzkum směřuje k vyhledávání většího počtu biomarkerů a tvorbě prediktivních modelů sestávajících z kombinace těchto ukazatelů. Mezi studovanými molekulami je i vitamin D.

Vitamin D je v tucích rozpustný steroidní hormon, jehož zdroje jsou rostlinné (vitamin D₂, ergokalciferol) nebo živočišné (vitamin D₃, cholekalciferol) potraviny. Kromě kostního metabolismu zasahuje vitamin D do širokého spektra biologických reakcí včetně modulace systémové imunitní odpovědi, slizničních imunitních procesů v gastrointestinálním traktu a udržení střevní bariérové funkce.⁽⁵⁾ V klinické praxi je standardně doporučeno měřit sérový 25(OH)D, který dobře odráží stav zásob v organismu.⁽⁶⁾

POTENCIÁLNÍ ROLE NEDOSTATKU VITAMINU D V PATOGENEZI IBD

Nedostatek vitamínu D (hladina $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/l}$) je u pacientů s IBD běžný. Jeho výskyt se uvádí mezi 16 až 95 %.⁽⁷⁾ Nicméně příčinný vztah mezi deficitem vitamínu D a rozvojem IBD zatím nebyl jednoznačně prokázán a může existovat i vztah opačný, kdy IBD vede k nízkým hladinám vitamínu D. Mnohdy tedy nelze určit, zda deficit vitamínu D je příčinou, nebo následkem IBD.^(8,9) Nicméně lze předpokládat, že jeho přítomnost má na průběh, závažnost a terapeutickou odpověď IBD vliv.⁽⁷⁾

Řadu let byl vitamin D spojován především s metabolismem vápníku, fosforu a správnou funkcí kostní tkáně. Zhruba od 80. let, kdy byly objeveny receptory pro vitamin D (VDR) na periferních mononukleárech,^(10,11) byla též zvažována jeho role při diferenciaci a maturaci leukocytů. Později byly VDR identifikovány v různých hematopoetických buňkách a potenciální zapojení vitamínu D do imunitní regulace bylo také podpořeno prokázáním lokální produkce aktivního metabolitu vitamínu D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ v makrofázích a dendritických buňkách.^(12,13) Vitamin D se může podílet na diferenciaci makrofágů v monocyty, ovlivňuje prezentaci povrchových antigenů a také produkci reaktivních kyslíkových metabolitů a lysosomálních enzymů.⁽¹⁴⁾ V monocitech reguluje expresi Toll-like receptoru, což vede ke snížené imunitní odpovědi na lipopolysacharid (LPS) a potlačení LPS indukované produkce tumor nekrotizujícího faktoru alfa ($\text{TNF-}\alpha$).⁽¹⁵⁾ Vitamin D ovlivňuje také proliferaci a diferenciaci lymfocytů. Zasahuje do diferenciaci a maturace dendritických buněk, což vede k potlačení aktivity alloreaktivních T lymfocytů, a naopak podporuje produkci regulačních T lymfocytů.^(16–18) Vitamin D stimuluje tvorbu protizánětlivého interleukinu (IL-10) a inhibuje syntézu řady prozánětlivých cytokinů.^(7,15,18–20) Jeho působení tak vede různými mechanismy k potlačení reaktivity imunitního systému a nedostatek vitamínu D je spojován s řadou autoimunitních onemocnění včetně IBD.^(5,8,9,21)

In vitro studie a studie na zvířatech ukázaly, že signalizace vitamínu D kromě ovlivnění vrozené i získané imunitní odpovědi hraje klíčovou roli v regulaci slizničního imunitního systému. Zlepšuje integritu epitelální bariéry expresí řady junkčních proteinů, defensinů a mucinů, moduluje zánětlivou odpověď a ovlivňuje složení střevní mikrobioty.^(5,9,21) Vitamin D stimuluje specializované epitelální Panethovy buňky střeva a buňky lamina propria sliznice (B lymfocyty a plazmatické buňky), což vede k omezení přechodu střevních mikroorganismů a jejich produktů do intersticia. V případě bakteriální invaze do lamina propria imunitní buňky (makrofágy, dendritické buňky a T lymfocyty) eliminují patogeny z postižené tkáně. I v této fázi může vitamin D uplatnit své imunoregulační vlastnosti – inhibuje pomocné Th1 lymfocyty, aktivuje T regulační buňky a obnovuje střevní homeostázu. V epitelu se kromě exprese junkčních proteinů vitamin D podílí také na regulaci autofagie a apoptózy, což přispívá k zajištění správné funkce epitelální bariéry.^(9,22)

MIKROBIOTA A VITAMIN D

V poslední době přitahuje velký zájem výzkumných pracovníků střevní mikrobiota. Vitamin D se spolupodílí na modulaci střevní mikrobioty a udržování mikrobiální rovnováhy v gastrointestinálním traktu.⁽²²⁾ Studie, která sledovala možnou souvislost mezi sezónní hladinou vitamínu D v séru a mikrobiálním složením střeva, zjistila u pacientů s IBD sníženou diverzitu střevní mikrobioty. Složení mikrobioty korelovalo se sérovou hladinou vitamínu D, která přímo souvisela se sezónní variabilitou slunečního svitu. V období léto/podzim bylo pozorováno snížení počtu bakteriálních rodů typických pro záněty (*Eggerthella lenta*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Collinsella aerofaciens*, *Helicobacter spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*) a zvýšené množství *Pedococcus spp.*, *Clostridium spp.* a *Escherichia/Shigella spp.*⁽²³⁾ Další studie ukázala, že suplementace vitamínem D u pacientů s IBD byla spojena se zvýšenými hladinami prospěšných bakteriálních druhů (*Roseburia*, *Alistipes*, *Parabacteroides*, *Faecalibacterium*) a nižšími hladinami patogenních bakterií ve srovnání se zdravými jedinci. Účinek suplementace vitamínu D byl však přechodný.⁽²⁴⁾

VZTAH VITAMINU D K AKTIVITĚ IBD

Vzájemná vazba mezi hladinami vitamínu D a klinickými ukazateli IBD není dosud jednoznačně objasněna. Studie přinášejí rozporuplné výsledky. Některé práce poukazují na možný protektivní efekt vyšších hladin vitamínu D snižujících riziko rozvoje IBD.⁽²⁵⁾ Ovšem jiné práce tento efekt nepotvrzují.⁽²⁶⁾ V nedávné metaanalýze bylo zjištěno, že suplementace vitamínem D může redukovat riziko vzniku relapsu IBD, zejména u dospělých pacientů s CD.⁽²⁷⁾ Také v souboru pacientů s UC bylo dokumentováno, že sérové hladiny $25(\text{OH})\text{D} < 35 \text{ ng/ml}$ byly asociovány se zvýšeným rizikem relapsu onemocnění během 1 roku sledování.⁽²⁸⁾

Další práce hodnotily efekt podávání vitamínu D na průběh IBD. Ve studii Lina a kol. zjistili u dospělých pacientů s CD substituovaných vitamínem D signifikantně nižší hladiny C-reaktivního proteinu, nižší index aktivity onemocnění (CDAI skóre) i endoskopickou aktivitu (SES-CD skóre) oproti těm bez suplementace.⁽²⁹⁾ V randomizované placebem kontrolované studii de Bruyn a kol. však nebylo potvrzeno, že by podání vysokých dávek vitamínu D (25 000 IU týdně) působilo preventivně proti rozvoji pooperační rekurence CD po předchozí ileocekální resekci.⁽³⁰⁾ V další práci, která hodnotila efekt a bezpečnost podání vysoké dávky cholekalCIFEROLU (perorální podání 50 000 IU každý 4.–5. týden nebo 100 000 IU každý 6.–8. týden po dobu 1 roku) u dětí a mladých dospělých s IBD, byla zjištěna bezpečnost i dobrá tolerance podávaných dávek vitamínu D, nicméně i přes uvedenou substituci vysokými dávkami celých 63 % pacientů nedosáhlo během ročního sledování sérové hladiny $25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ ng/ml}$. Autoři se domnívají, že pacienti s IBD budou zřejmě vyžadovat vyšší dávkování vitamínem D než běžná populace.⁽³¹⁾ S přibývajícimi studiemi zabývajícími se efektem substituce vitamínu D na průběh IBD množství



Obr. 1: Patofyziologické mechanismy metabolické kostní nemoci u pacientů s nespecifickým střevním zánětem, upraveno podle⁽³⁷⁾

odlišných závěrů bohužel narůstá. Loňská velká metaanalýza hodnotící 22 randomizovaných klinických studií, která zahrnula 1874 jedinců, neprokázala, že by substituce vitamínem D ovlivňovala klinickou odpověď pacientů na léčbu IBD nebo riziko relapsu onemocnění. Závěrem autoři uvádějí, že budou nutné další především prospektivní studie hodnotící tuto problematiku.⁽³²⁾

VITAMIN D A BIOLOGICKÁ LÉČBA

Biologická léčba patří k základním pilířům terapie IBD. V pediatrické populaci jsou nejdéle využívány protilátky proti TNF- α (anti-TNF terapie). Jejich efektivita byla zkoumána i ve vztahu k vitamínu D.

V roce 2021 byla publikována práce amerických autorů hodnotící dopady deficitu vitamínu D ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$) na efekt anti-TNF léčby u dětských pacientů s CD a UC. Byla zjištěna asociace (nikoliv kauzalita) mezi deficitem vitamínu D a časným selháním anti-TNF léčby.⁽³³⁾ Dánská práce ukázala, že podávání vysoké dávky vitamínu D (5mg bolus následovaný sedmítýdenní aplikací v dávce 0,5 mg/den) oproti podání placeba u dospělých pacientů s CD statisticky významně redukovalo potřebu eskalace dávky infliximabu. Tito pacienti měli signifikantně nižší hladiny kalprotektinu ve stolici v týdnu 15 a týdnu 23.⁽³⁴⁾ Naproti tomu recentní rozsáhlá studie britských autorů nepotvrdila u dospělých ani pediatrických pacientů s CD efekt předchozího podání vitamínu D pro terapeutický efekt anti-TNF léčby v týdnu 14 ani v týdnu 54.⁽³⁵⁾ Studován byl rovněž vliv hladin vitamínu D při léčbě vedolizumabem (monoklonální protilátkou proti $\alpha 4\beta 7$ integrinu). Práce Gubatana a kol. ukázala, že hladina vitamínu D před zahájením léčby vedolizumabem může sloužit jako prediktor terapeutické odpovědi na léčbu. Zejména hladiny $25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ ng/ml}$ byly asociovány s vyšší pravděpodobností primární neefektivity léčby a také jejím selháním rok po zahájení.⁽³⁶⁾

Ačkoliv přibývají práce popisující vztah hladin vitamínu D k efektu biologické léčby, není v současné době ani tuto problematiku možné uzavřít a budou třeba další studie ke zpřesnění tohoto vztahu.

METABOLICKÁ KOSTNÍ NEMOC U DĚTÍ S IBD A VITAMIN D

Vitamin D hraje nezastupitelnou roli v regulaci kalcium-fosfatového metabolismu. Dětství je důležité období pro tvorbu a mineralizaci kostí, přičemž pacienti s IBD jsou ohroženi ztrátou kostní hmoty. Etiologie je multifaktoriální, zahrnuje malabsorpci, sníženou fyzickou aktivitu, nesprávnou životosprávu nebo terapii kortikosteroidy (obr. 1).⁽³⁷⁾ Patofyziologie tohoto procesu je komplexní, je inhibován růst i remodelace kostí.⁽³⁸⁾ Prevalence výskytu snížené kostní denzity u pacientů s IBD se liší podle užití metodologie od 5% do 21%.^(39–41) Oproti zdravé populaci bylo zjištěno vyšší riziko kostních fraktur u dospělých pacientů s IBD. U dětí s IBD toto riziko zjištěno nebylo.^(42,43) Substituce vitamínem D se v české studii z roku 2017 ukázala jako efektivní a došlo při ní ke zlepšení parametrů kostní denzity.⁽⁴⁴⁾

DOPORUČENÍ SUBSTITUCE VITAMÍNEM D U DĚTÍ S IBD

Evropská pracovní skupina pro IBD u dětí doporučuje hladiny vitamínu D pravidelně monitorovat a v případě prokázaného deficitu (při $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/l}$) má být zahájena substituce. Dosud není k dispozici standardní dávkování u dětí podle jejich hmotnosti. Odborníci se přiklání k dávkování 2000 IU (0,05mg) denně nebo 50 000 IU (1,25mg) jednou týdně.⁽⁴⁵⁾ Z možných schémat podání je u dětí nad 6 let volena nejčastěji dlouhodobá terapie 2000 IU cholekalciferolu denně.⁽⁴⁶⁾

ZÁVĚR

Je pravděpodobné, že vitamin D kromě ovlivnění systémové imunitní odpovědi hraje důležitou roli v regulaci slizničního imunitního systému, zlepšuje integritu epitelální bariéry a má vliv i na složení střevní mikrobioty. Ačkoliv je k dispozici velké množství studií sledujících souvislost mezi hladinou vitamínu D a rizikem vzniku IBD, rizikem relapsu či odpovědí na léčbu, nelze aktuálně toto téma uzavřít jednoznačným doporučením o vhodnosti či nevhodnosti substituční léčby. Přesto je v klinické praxi v případě prokázaného deficitu vitamínu D u pacientů s IBD substituce podávána. V rámci ČR je nejčastěji používána dávka 2000 IU cholekalciferolu denně. |

LITERATURA

- Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(6): 795–806.
- Jabandziev P, Pinkasova T, Kunovsky L, et al. Regional incidence of inflammatory bowel disease in a Czech pediatric population: 16 years of experience (2002–2017). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70(5): 586–592.
- Karlinger K, Györke T, Makó E, et al. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000; 35(3): 154–67.
- Bamias G, Rivera-Nieves J. Vitamin D levels may predict response to vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2021; 15(12): 1978–1979.
- Vernia F, Valvano M, Longo S, et al. Vitamin D in inflammatory bowel diseases. Mechanisms of action and therapeutic implications. *Nutrients* 2022; 14(2): 269.
- Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr* 2022; 41(6): 1357–1424.
- Nielsen OH, Rejnmark L, Moss AC. Role of vitamin D in the natural history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12(6): 742–752.
- Limketkai BN, Bechtold ML, Nguyen DL. Vitamin D and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18(10): 52.
- Triantos C, Aggeletopoulou I, Mantzaris GJ, et al. Molecular basis of vitamin D action in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2022; 21(8): 103136.
- Provvedini DM, Tsoukas CD, Defos LJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221(4616): 1181–3.
- Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, et al. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(6): 1308–10.
- Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. Synthesis in vitro of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 by interferon-gamma-stimulated normal human bone marrow and alveolar macrophages. *J Biol Chem* 1987; 262(23): 10931–7.
- Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, et al. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood* 2003; 102(9): 3314–6.
- Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood* 1993; 82(4): 1300–7.
- Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2006; 36(2): 361–70.
- Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164(5): 2405–11.
- Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol* 2009; 183(9): 5458–67.
- Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324(1): 23–33.
- Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4T cells. *J Biol Chem* 2011; 286(2): 997–1004.
- Bhalla AK, Amento EP, Krane SM. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human lymphocytes and monocyte/macrophages: inhibition of interleukin-2 and augmentation of interleukin-1 production. *Cell Immunol* 1986; 98(2): 311–22.
- Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, et al. The Role of vitamin D in inflammatory bowel disease: mechanism to management. *Nutrients* 2019; 11(5): 1019.
- Aggeletopoulou I, Marangos M, Assimakopoulos SF, et al. Vitamin D and microbiome: molecular interaction in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Am J Pathol* 2023; 193(6): 656–668.
- Soltys K, Stuchlikova M, Hlavaty T, et al. Seasonal changes of circulating 25-hydroxyvitamin D correlate with the lower gut microbiome composition in inflammatory bowel disease patients. *Sci Rep* 2020; 10(1): 6024.
- Schäffler H, Herlemann DP, Klinitzke P, et al. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J Dig Dis* 2018; 19(4): 225–234.
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142(3): 482–9.
- Hassan V, Hassan S, Seyed-Javad P, et al. Association between serum 25 (OH) vitamin D concentrations and inflammatory bowel diseases (IBDs) activity. *Med J Malaysia* 2013; 68(1): 34–8.
- Valvano M, Magistrini M, Cesaro N, et al. Effectiveness of vitamin D supplementation on disease course in inflammatory bowel disease patients: systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2022; izac253.
- Gubatan J, Mitsuhashi S, Zenlea T, et al. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(2): 240–246.e1.
- Lin X, Wu X, Zhang Y, et al. Effect of vitamin D supplementation on clinical course and T helper 17/ T-regulatory balance in peripheral blood of patients with Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol* 2023; 34(5): 463–471.
- de Bruyn JR, Bossuyt P, Ferrante M, et al. Dutch-Belgian The Effect of Vitamin D3 to Prevent Postoperative Relapse of Crohn's Disease: A Placebo-controlled Randomized Trial Study Group. High-dose vitamin D does not prevent postoperative recurrence of Crohn's disease in a randomized placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(8): 1573–1582.e5.
- Gordon RJ, Wells R, Johansen C, et al. Efficacy and safety of high-dose cholecalciferol in patients with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 74(4): 476–483.
- Wallace C, Gordon M, Sinopoulou V, et al. Vitamin D for the treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 10(10): CD011806.
- Hizarcioğlu-Gülen H, Kaplan JL, Moran CJ, et al. The impact of vitamin D on response to anti-tumor necrosis factor- α therapy in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72(5): e125–e131.
- Bendix M, Dige A, Jørgensen SP, et al. Seven weeks of high-dose vitamin D treatment reduces the need for infliximab dose-escalation and decreases inflammatory markers in Crohn's disease during one-year follow-up. *Nutrients* 2021; 13(4): 1083.
- Chanchlani N, Lin S, Smith R, et al. Pretreatment vitamin D concentrations do not predict therapeutic outcome to anti-TNF therapies in biologic-naïve patients with active luminal Crohn's disease. *Crohn's Colitis* 2023; 17(3): ota026.
- Gubatan J, Rubin SJS, Bai L, et al. Vitamin D is associated with $\alpha 4\beta 7$ immunophenotypes and predicts vedolizumab therapy failure in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2021; 15(12): 1980–1990.
- Olczyk M, Czkwianianc E, Socha-Banasia K, et al. Metabolic bone disorders in children with inflammatory bowel diseases. *Life (Basel)* 2022; 12(3): 423.
- Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(1): 42–50.
- Jin HY, Lim JS, Lee Y, et al. Growth, puberty, and bone health in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Pediatr* 2021; 21(1): 35.
- Masip E, Donat E, Polo Miquel B, et al. Bone mineral density in spanish children at the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Arch Osteoporos* 2021; 16(1): 96.
- Kärnsund S, Lo B, Bendtsen F, et al. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26(35): 5362–5374.
- Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, et al. Risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(5): 1125–30.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133(10): 795–9.
- Hradský O, Souček O, Maratová K, et al. Supplementation with 2000 IU of cholecalciferol is associated with improvement of trabecular bone mineral density and muscle power in pediatric patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23(4): 514–523.
- Miele E, Shamir R, Aloï M, et al. Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease: a position paper on behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(4): 687–708.
- Maratová K, Hradský O, Souček O, et al. Vitamin D a jeho suplementace u dětských pacientů se zánětlivým střevním onemocněním. *Pediatr praxi* 2018; 19(4): 190–194.