

UV záření (5). Během vystavení se slunečnímu záření 7-dehydrocholesterol přítomný v kůži absorbuje UVB záření s vlnovou délkou 290–315 nm a konvertuje se na previtamin D₃, který je termodynamicky nestabilní a rychle izomerizuje při tělesné teplotě (37 °C) na vitamin D₃ (6). Tato transformace proběhne během prvních 30 min vystavení slunečnímu záření. Syntéza v kůži je ovlivněna mnoha faktory, včetně úhlu dopadu slunečních paprsků (zeměpisná šířka, roční období a denní doba), tloušťky ozonové vrstvy, obsahu melaninu v kůži, věku, tělesné hmotnosti a používání ochranných krémů s anti-UVB filtrem (7). Z kůže je vitamin D navázaný na vitamin D binding protein (DBP) transportován do jater. Vitamin D se nachází pouze v několika potravinách; hlavním zdrojem jsou olejovité ryby a olej z tresčích jater. V mnoha zemích se vitaminem D suplementují běžně dostupné potraviny, jako jsou cereálie, chléb, margarín, mléko a pomerančový džus (8). Absorpce vitaminu D obsaženého v potravinách probíhá v jejunu a terminálním ileu. Z enterocytů přechází vitamin D do cirkulace a pak do jater, kde probíhá hydroxylace na pozici 25 vedoucí k tvorbě 25-hydroxyvitaminu D. Tato transformace je katalyzována skupinou enzymů cytochromu P450. Metabolit jater je pak přeměněn v ledvinách na aktivnější formu vitaminu D (1,25 (OH)₂ D) a (24,25 (OH)₂ D). Celý proces je regulován příslušnými hydroxylázami, jejichž působení závisí na parathormonu, 1,25 (OH)₂ D, vápníku a fosforu (9). Vitamin D je také metabolizován buňkami imunitního systému. Aktivované T-lymfocyty mohou provádět poslední krok konverze 25 (OH) D na 1,25 (OH)₂ D. Nakonec enzym 24-hydroxyláza katabolizuje 1,25 (OH)₂ D na svůj neaktivní metabolit (kyselina kalcitriová), který je vylučován žlučí (10). Proces tvorby je regulován parathormonem a FGF-23. Hlavním účinkem je zvýšení absorpce vápníku a fosforu. Nedostatek vitaminu D může přispět k základním zánětlivým procesům u IBD a nemusí být jen nežádoucím účinkem malabsorpce. Nízká hladina vitaminu D vede k onemocnění kostí prostřednictvím snížení absorpce vápníku, sekundární hyperparatyreózy a zvýšení kostního obratu. Těžší hypokalcemie může vést k osteomalacii (křivici), kde nový kostní protein – osteoid – zůstává nemineralizovaný (11). Existuje řada studií, které ukazují, že hladiny vitaminu D mohou být u pacientů s IBD nízké nebo normální a že nedostatek vitaminu D může být také důsledkem samotného onemocnění. Za prvé, pacienti s IBD mohou mít tendenci trávit více času v interiéru kvůli exacerbacím. Za druhé, pacienti s CD mohou mít malabsorpci vitaminu D a bylo prokázáno, že zánětlivá tkáň exprimuje CYP24A1 a CYP27B1, což vede ke spotřebě 25 (OH) D (12). Za třetí, pacienti mohou zůstat doma v důsledku fotosenzitivity po zahájení léčby, léčivy, jako je mesalazin 13, nebo aby snížili riziko vzniku rakoviny kůže z důvodu užívání azathioprinu, přičemž pacienti jsou poučeni, aby používali ochranu proti slunečnímu záření (14). K dalším příčinám patří narušení enterohepatické recirkulace vitaminu D, downregulace 25-hydroxylázy nebo 1-hydroxylázy nebo kouření (11). Jsou popisovány signifikantně snížené hladiny vitaminu D u pacientů na severní polokouli zejména v zimních měsících, jiné publikace ukazují také sklon ke sníženému vystavení slunečnímu záření v porovnání se zdravou populací (15). Pacienti s IBD mají tendenci vyhýbat se potravinám bohatým na vitamin D (tučné ryby a v menší míře i mléčné výrobky), což může zhoršit jejich příznaky. Pacienti s lézemi v proximální části tenkého střeva mají potíže s trávením laktózy, a proto se často vyhýbají mléku a mléčným výrobkům. Pacienti s IBD mají často poruchy trávení a absorpce lipidů a s tím souvisejícího vitaminu D. Stav po střevních resekcích interferují s enterohepatickou cirkulací

lipidových sloučenin. Lokalizace zánětlivých lézí v terminálním ileu u CD také inhibuje absorpci vitaminu D. Zánětlivá střevní sliznice predisponuje ke ztrátě proteinů včetně DBP (16).

Nedostatek vitaminu D se zdá být celosvětovým problémem. Odhaduje se, že až miliarda lidí může mít významně sníženou sérovou hladinu 25 (OH) D. To je nejpřesnější funkční indikátor, který se používá k hodnocení stupně tělesné poptávky po vitaminu D, vzhledem k jeho dlouhému poločasů rozpadu a závislosti jeho koncentrace na kožní syntéze a střevní absorpci (17). V České republice existuje málo dat o stavu vitaminu D v populaci, vezmeme-li však data ze zemí s podobnou geografickou lokalizací a dobou slunečního svitu v průběhu roku, jsou hladiny vitaminu D spíše nižší, zejména pak v zimních měsících.

Nízká hladina vitaminu D výrazně zvyšuje riziko osteomalacie, která reaguje na suplementaci. Nízká hladina vitaminu D v rozmezí 1015 ng/ml může být přítomna navzdory dostatečnému vystavení slunečnímu záření a perorálním doplňkům (11). Dřívější výzkum zdůraznil potenciální vliv nízké hladiny vitaminu D na stav základního onemocnění IBD (18). Při nedostatku vitaminu D bylo pozorováno spojení mezi imunitní odpovědí vyvolanou aktivovanými T-lymfocyty při porušené střevní slizniční bariéře a zvýšenou mikrobiální infekcí. Doplnění vitaminu D pak zlepšilo střevní slizniční bariéru (19). Deficit vitaminu D u pacientů s IBD je spojován s vyšší četností hospitalizací, relapsů, zvýšeným užíváním steroidů a rychlejší eskalací léčby.

Receptor vitaminu D se skládá z N-terminální DNA-vazebné domény se zinkem a C-terminální vazebné domény ligandu, který je tvořen α-šroubovicí. Po vazbě kalcitriolu na VDR dochází k heterodimerizaci s receptorem retinoidu X (RXR). Dalším stupněm je vazba s regulačními proteiny (aktivačními nebo inhibičními) v promotorech cílových genů, výsledkem je regulace jejich transkripce (20). Vitamin D receptor aktivuje mimo jiné geny osteokalcinu, osteopontinu, kalbindinu a RANKLu a inhibuje geny parathormonu, IL2, IL12, IFNγ a NFκB (21). Gen VDR se nachází na chromozomu 12. Data z literatury popisují 5 známých polymorfismů tohoto genu – BsmI, ApaI, TaqI, FokI a poly A. Čtyři z nich (kromě poly A) hrají důležitou roli v minerální denzitě kostí, osteoporóze a výskytu autoimunitních onemocnění (22). Přítomnost alel TaqI tt v evropské populaci je spojena s vyšším rizikem výskytu CD (23).

Vitamin D působí na kost přímo a nepřímo. Přímo působí na osteoblasty, osteofyty a osteoklasty. 1,25 (OH)₂ D reguluje transkripci genů a diferenciaci a mineralizaci osteoblastů. To má vliv na produkci kolagenu typu I a mnoha nekolagenových proteinů (osteokalcin, osteopontin, kostní sialoprotein BSP1). Osteokalcin a osteopontin jsou zodpovědné za vazbu vápníku a hydroxyapatitu, čímž přispívají k jejich depozici v kostní matrix. Sialoprotein také přispívá k organizaci kostní matrix (24). Pod vlivem vitaminu D osteofyty produkují FGF23 – fosfatonin, který reguluje renální hydroxylaci 1,25 (OH)₂ D, inhibuje reabsorpci fosfátů a redukuje syntézu PTH. Vitamin D je také nezbytný faktor pro řádnou diferenciaci a fungování osteoklastů. Stimuluje preosteoblasty k sekreci macrophage-colony stimulating factoru (M-CSF), který zase aktivuje preosteoklasty k proliferaci a brání jejich apoptóze. RANK nacházející se na membráně preosteoklastů se váže s RANKL uvolňovaným preosteoblasty. To má za následek aktivaci diferenciaci a aktivace osteoklastů, což vede ke vzniku zralé buňky. Osteoprotegerin protein (OPG) z osteoblastů se může vázat na RANKL a inhibovat jeho vazbu s RANK, čímž inhibuje maturationální dráhu osteoklastů. Vitamin D způsobuje