

zvýšenou expresi RANKL v osteoblastech a sníženou expresi OPG, čímž stimuluje osteoklastogenezi (25).

Vitamin D má nepřímý účinek na kosti regulací metabolismu vápníku a fosfátů. Hlavní orgány zapojené do této regulace jsou střeva a ledviny. Vitamin D působí na střevní epitel řadou způsobů, každý z nich stimuluje proces resorpce vápníku ze střev. Absorpce vápníku ze střeva probíhá na bázi transcelulárního a paracelulárního transportu. V proximální části tenkého střeva dominuje transcelulární transport a paracelulární transport v jejunu a terminální části tenkého střeva (lokalizace charakteristická pro CD). Vitamin D reguluje transcelulární transportní procesy, zvyšuje expresi epiteliálního receptoru vápníku (TRPV6), kalbindinu a proteinu vázajícího vápník (CaBP). Čím je více vápníku ve střevním lumen, tím je větší syntéza CaBP. Paracelulární transport probíhá na základě změn v propustnosti membrány enterocytů pro ionty vápníku. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ interaguje s PTH, stimuluje reabsorpci vápníku a fosfátů v ledvinách; to má také stimulační účinek na aktivitu 24-hydroxylázy a inhibiční účinek na aktivitu 1α -hydroxylázy (26).

Mnoho klinických studií prokázalo klíčovou úlohu vitaminu D jako modifikovatelného faktoru autoimunitního onemocnění. Má vliv na imunitní buňky, mezi něž patří mimo jiné T-lymfocyty, B-lymfocyty a dendritické buňky (27). Každý z těchto typů buněk vykazuje expresi VDR a produkuje 1α -hydroxylázu a 24-hydroxylázu, což má vliv na lokální produkci aktivního $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Jejich autokrinní a parakrinní funkce zůstávají pod přísnou kontrolou imunitního systému a závisí na adekvátní dodávce cirkulujícího $25(\text{OH})\text{D}$. T helper lymfocyty (Th) hrají klíčovou roli v antigenně specifické imunitní reakci. Existují 2 populace těchto lymfocytů: Th1 a Th2 lymfocyty, které během „normální“ imunitní reakce zůstávají v rovnováze. Th1 lymfocyty vylučují IFN γ , IL1 a TNF a jejich aktivace je charakteristická pro odpověď hostitele na existenci nádoru nebo intracelulárních patogenů, jako jsou viry. Th2 lymfocyty vylučují IL4, IL5, IL10 a IL13. Signál pro jejich stimulaci je přítomnost extracelulárních patogenů – bakterií nebo parazitů (28). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ působí na obě populace lymfocytů a aktivace CD4+ lymfocytů způsobuje 5násobné zvýšení exprese VDR (29).

Vitamin D inhibuje proliferaci Th1 lymfocytů a snižuje produkci IFN γ a IL2 a působením na Th2 lymfocyty zvyšuje expresi IL4. Při autoimunitních onemocněních jsou Th1 lymfocyty namířeny proti hostitelským proteinům, což má za následek výskyt patologických příznaků (30). Mnoho studií in vivo prokázalo účinnost $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ při potlačování imunitních odpovědí závislých na sekreci IL2 a IL4 (31). Th17 lymfocyty jsou subpopulace CD4+ lymfocytů, které hrají významnou roli při zánětu a které mohou vést k poškození tkání; jejich úloha v patogenezi CD se v současné době široce diskutuje. Vitamin D inhibuje autoimunitní odpověď, a tedy destrukci tkání inhibicí sekrece interleukinů Th17 lymfocytů (32). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ působící na mononukleáry také inhibuje produkci IL1, IL6 a IL12, které patří mezi nejúčinnější prozánětlivé cytokiny, stejně jako stimuluje expresi protizánětlivých sloučenin: cytotoxický T-lymfocytový antigen 4 (CTLA-4), FoxP3, IL10 a TGF β . Vitamin D má také přímý vliv na B-lymfocyty, interferuje jejich diferenciací a produkci imunoglobulinů. Kalcitriol má vliv na zrání dendritických buněk redukcí exprese kostimulačních molekul – proteiny CD40, CD80, CD86 a MHC třídy II (27). U obou typů IBD existují abnormality v regulaci T pomocných lymfocytů. Zánětlivé infiltráty u IBD způsobují především Th1 lymfocyty. Porušená lokální imunitní reakce na bakteriální antigeny u geneticky predisponovaných pacientů byla také zmíněna jako

jeden z etiologických faktorů u IBD. U pacientů s CD deficit vitaminu D není jen důsledkem, ale také příčinou zánětu, který může vést ke ztrátě kostní hmoty prostřednictvím imunitní reakce zprostředkované Th1 lymfocyty. Tilg et al ukázali, že prozánětlivé cytokiny (TNF α , IL1, IL6 a IFN γ), které se účastní zánětlivých procesů ve střevech, mohou také způsobit erozi kostí a ztrátu kostní hmoty a že tyto účinky jsou vyvíjeny osteoklasty (33).

Terapie

Primárním úkolem léčebného programu je terapie základního onemocnění IBD. Důslednou léčbou dojde ke zlepšení BMD (34). Důležitá je změna životního stylu, jako je pravidelné cvičení a ukončení kouření cigaret (35). Ačkoli GCS mohou tlumit aktivitu nemoci, na kosti působí zvýšením úbytku kostní hmoty a rizikem zlomenin, zejména u pacientů s CD (36). Obecně se doporučuje suplementace vitaminu D a vápníku, i když u pacientů s IBD existují minimální prospektivní údaje. Guidelines European Crohn and Colitis Organization (ECCO) doporučují přidávat vápník a vitamin D pacientům na léčbě kortikosteroidy, pokud je trvání léčby pravděpodobně delší než 6 týdnů, a také u ostatních pacientů s rizikem zlomeniny (37).

Benefit a bezpečnost doplňků vápníku a vitaminu D jsou velmi kontroverzní. Mnoho pacientů, zejména po předchozí resekci střev, může potřebovat vyšší dávky po delší dobu. Aktivní analoga vitaminu D, jako je kalcitriol, nejsou obecně nutná, pokud má pacient normální funkci příštítých tělísek a ledvin (11).

Insuficience fosforu je vzácná, ale měla by být zvažena u pacientů s přísnou dietou (38). K suplementaci vitaminu K neexistují žádné prospektivní studie účinnosti nebo bezpečnosti, jak je uvedeno dříve.

Bisfosfonáty jsou nejčastěji užívané třídy léků v prevenci a léčbě všech forem osteoporózy (39). Mají společnou strukturu (P-C-P) podobnou struktuře nativního kostního pyrofosfátu; centrální uhlík nahrazuje kyslík a zabraňuje rychlému metabolismu. Gastrointestinální nežádoucí příhody, včetně ezofagitidy, se mohou příležitostně vyskytnout při perorálním podání kteréhokoliv z těchto léků, což vyžaduje další léčebné alternativy (35). U pacientů užívajících bisfosfonáty je třeba v průběhu léčby kontrolovat renální funkce a hladiny kreatininu, zejména u pacientů s renální insuficiencí. U pacientů s maligním onemocněním nebo dalšími rizikovými faktory se může jako nežádoucí účinek léčby objevit osteonekróza čelisti. Pacienti na dlouhodobé léčbě mají riziko vzniku atypických zlomenin femuru. Bisfosfonáty se liší v bočním řetězci vázajícím se na centrální uhlík (40). Nejstarší léky měly jednoduché postranní řetězce. Novější léčiva mají na postranním řetězci dusík (aminobisfosfonát). Bisfosfonáty se váží na kosti procházející resorpcí. Vstupují do aktivních osteoklastů, adherují ke kosti a osteoklasty pak přestávají produkovat protony nezbytné pro pokračování kostní resorpce a podstupují apoptózu nebo programovanou buněčnou smrt. Aminobisfosfonáty mají odlišný mechanismus účinku a jsou silnější inhibitory kostní resorpce než jednoduché bisfosfonáty. Inhibují enzym farnesylpyrofosfatázu, tím naruší prenylací proteinu a mění klíčové regulační proteiny v buněčné membráně (41). Jednoduché bisfosfonáty jsou metabolizovány osteoklasty, inaktivují ATP jakožto zdroj energie, což vede k apoptóze osteoklastů.

Rekombinantní parathormon nebo teriparatid, pokud se podává subkutánně denně, může významně zlepšit hustotu kostí a snížit riziko zlomeniny. Vzhledem k pozorování osteosarkomů u laboratorních potkanů