

TNF α a IL1 β přispívají ke kostní resorpci (32). TNF α a IL1 β senzitivizují osteoblasty k apoptóze, což snižuje tvorbu kostní hmoty (33). Konečně TNF α inhibuje působení 1,25 (OH) vitamínu D aktivací jaderného inhibitoru, který antagonizuje účinek vitamínu D (34). Naopak bylo prokázáno, že IL12 a IL18 inhibují tvorbu osteoklastů (35). I když lokální produkce cytokinů má největší vliv na metabolismus kostí, systémové IL12 a IL18 mohou také chránit před negativní rovnováhou kostí. Expres IL18 je zvýšena u pacientů s CD (36). TGF β má pozitivní i negativní účinky na diferenciaci osteoklastů (37).

Zvýšil se význam řady cytokinů, zejména těch, které jsou součástí systému osteoprotegerin (OPG) – s-RANKL, který může být modulován IL13, IL4, IL17 a IL1 β (38). Zdá se tedy, že neustálá aktivace kaskády zánětlivých procesů může mít přímý vliv na funkce buněk regulujících metabolismus kostí. Studie v této oblasti však stále chybějí a výsledky některých předchozích analýz jsou nekonzistentní. Kromě toho, co se týče studií týkajících se cytokinového pozadí poruch BMD u IBD, důležitým aspektem, který je třeba vzít v úvahu, je charakteristika a zvláštnosti dané populace. V tomto bodě je třeba zdůraznit, že analýz zaměřených na obyvatele střední a východní Evropy je málo. Celková prevalence osteopenie a osteoporózy u pacientů s IBD se podle různých autorů liší v rozmezí 22–77 % a 5–41 % (39). Co je důležité z praktického hlediska, četnost změn BMD se zvyšuje při déletrvajícím onemocnění CD a u pacientů častěji hospitalizovaných. Z molekulárního hlediska jsou za klíčové procesy podporující metabolické poruchy kostí považovány abnormality v koncentraci jednotlivých prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů, zejména cytokinů zapojených do regulace dráhy RANKL/RANK/OPG (40). RANKL (receptorový aktivátor ligandu jaderného faktoru κ B) je protein, který se podílí na metabolismu kostí, aktivuje osteoklasty patřící do rodiny TNF. OPG je na druhé straně protein z rodiny receptorů TNF. OPG se váže s RANKL, působí jako jeho solubilní receptor, čímž zabraňuje další vazbě RANKL s RANK. Tímto způsobem je inhibováno zrání osteoklastů. Expres genu OPG je zvýšena jednotlivými cytokiny (TNF α , IL1 α , IL18, TNF β), kostními morfogenetickými proteiny, 17 β -estradiolem a mechanickým stresem kostí a je redukována léky (glukokortikoidy, imunosupresiva), parathormonem (PTH), prostaglandinem PGE2 a růstovým faktorem fibroblastů (FGF) (41).

Systémové zvýšení cirkulujících prozánětlivých cytokinů probíhá i u IBD (42), zejména během relapsů. Ačkoli IL10 byl původně popsán jako protizánětlivý cytokin, nedávné studie ukázaly, že jeho imunomodulační účinky jsou komplexní a závislé na tkáni a závislé na kontextu (43). Protože IL10 inhibuje osteoklastogenezi (44), předpokládá se, že zvýšený sérový IL10 může být kompenzační mechanismus, aby se zabránilo nadměrné resorpci kosti. Dalším navrženým mechanismem pro zvýšení kostní resorpcce u IBD jsou změny aktivátoru receptoru ligandu jaderného faktoru κ B (RANKL) a osteoprotegerinu (OPG); oba jsou posledním regulačním krokem při osteoklastogenezi. Je zajímavé, že koncentrace OPG na rozdíl od koncentrace RANKL jsou v séru pacientů s IBD zvýšeny a nepřímo korelují s nízkým BMD (41). Výzkum za poslední desetiletí ukázal, jak osteocyty, kostní buňky vložené do kostní matrix, jsou kritickými regulátory faktorů uvolňujících kostní metabolismus ovlivňujících vývoj a působení osteoblastů i osteoklastů (45). Sklerostin, protein osteocytu, který inhibuje signální dráhu Wnt/ β -kateninu v os-

teoblastech, je upregulován TNF α (46), což naznačuje potenciálně významnou vazbu mezi zánětem a funkcí osteocytů.

U aktivních pacientů s IBD jsou běžné nutriční nedostatky. Na zhoršení kostního onemocnění u IBD se podílejí 3 specifické živiny: vápník, vitamin D a vitamin K. Dále sem můžeme zařadit fosfor, hořčík a dokonce i celkový příjem proteinů (47). K udržení normálního zdraví kostí je potřeba adekvátního příjmu a vstřebávání vápníku a fosforu ve stravě. Změny v příjmu nebo absorpci mohou vést k minerálním deficitům a sekundárním hormonálním reakcím, jako sekundární hyperparatyreóza a zvýšená kostní ztráta. Pacienti s IBD mohou mít nižší příjem mléčných potravin z důvodu laktózy intolerance (48). Snižování absorpcce vápníku může být způsobeno nedostatkem vitamínu D, abnormalitami sliznice nebo z důvodu krátkého střeva po předchozí chirurgické operaci. Mohou se objevit dva procesy: pasivní absorpce, která je důležitější při vysokém příjmu vápníku ve stravě, a aktivní proces závislý na vitamínu D, který je významnější u sníženého příjmu. Aktivní transport vápníku probíhá většinou proximálně, v duodenu a proximálním jejunu. Pasivní difuze paracelulární cestou probíhá v celém tenkém střevě. Tato anatomická lokalizace může pomoci vysvětlit interindividuální variabilitu absorpcce vápníku závislé na příjmu vápníku, stavu vitamínu D a lokalizaci onemocnění (26).

Sérové hladiny fosforu jsou obvykle u pacientů s IBD v normě. Novější porozumění roli FGF-23 na absorpci fosforu ve střevě, renální regulace zacházení s fosforem a produkce 1,25 (OH) $_2$ D může umožnit sofistikovanější analýzu vlivu fosforu na zdraví kostí u pacientů s IBD (49).

Vitamin K zahrnující skupinu sloučenin včetně fylochinonu (vitamin K1) a menachinonu (vitamin K2) je potřebný k odpovídající γ -karboxylaci cílových proteinů, nazývané Gla proteiny (50). Nejznámější jsou faktory srážení, ale kost obsahuje 3 potenciální cíle vitamínu K: osteokalcin, matrix Gla proteinu a periostin. Osteokalcin, který je produkován osteoblasty, je prostudován nejlépe. γ -karboxylace osteokalcinu zlepšuje mineralizaci kosti. U pacientů s CD byla zaznamenána nízká hladina vitamínu K a zvýšená hladina subkarboxylovaného osteokalcinu (51). Nedostatek vitamínu K může být způsoben malabsorpcí nebo v důsledku změny střevní flóry. Existuje několik prospektivních studií vlivu suplementace vitamínu K na kostní denzitu (BMD) nebo riziku zlomenin (52), ale neexistují žádné publikované kontrolované studie u pacientů s IBD.

Léky běžně používané u gastroenterologických pacientů, které mohou ovlivnit zdraví kostí, jsou GCS a inhibitory protonové pumpy (53). GCS má mnoho účinků, přímých i nepřímých, na zdraví kostí (54). Nejdůležitějším se zdá být přímý účinek na remodelaci kostí zvýšením RANKL a snížením OPG (55). To lze pozorovat i při nízkých dávkách (< 10 mg prednisonu za den), což vede k akcelerované osteoklastické aktivitě, která je dále zvyšována supresí osteoblastů s následnou celkovou ztrátou kostní denzitou (26). Navíc kortikoidy inhibují absorpci vápníku ze střeva, zvyšují vylučování vápníku močí, což má za následek zvýšení hladiny parathormonu. Glukokortikoidy také mohou snižovat sekreci hypofyzárních gonadotropinů a pohlavních hormonů, čímž podporují kostní resorpci (56). Vyšší dávka a delší trvání užívání GCS zvyšuje riziko úbytku kostní hmoty a zlomenin. Dobrou zprávou je, že omezení GCS na maximálně 3 měsíce může umožnit obnovu hustoty kostí do normálu. Delší užívání vede k ireverzibilnímu úbytku kostí.