Kostní metabolismus u idiopatických střevních zánětů 2

Tomáš Kupka, Pavel Svoboda, Martina Bojková, Martin Blaho, Adam Vašura, Vladimír Hrabovský, Petr Dítě

Oddělení gastroenterologie Interní klinika LF OU a FN Ostrava

Idiopatické střevní záněty (IBD) zahrnují Crohnovu chorobu (CD), která je schopna ovlivnit celý gastrointestinální (GI) trakt, i když obvykle upřednostňuje ileokolickou a perianální lokalizaci, a ulcerózní kolitidu, která je omezena na tlusté střevo. Patofyziologie není zcela známa, ale předpokládá se, že je způsobena složitou souhrou střevní mikroflóry, dysregulací imunitního systému hostitele, genetickou citlivostí a faktory prostředí. Osteopenie a osteoporóza jsou považovány za extraintestinální projevy IBD. Osteoporóza je obvykle diagnostikována kostní densitometrií. Včasné intervence při léčbě aktivních CD a preventivní léčebné postupy ke snížení nadměrného úbytku kostní hmoty mohou být prevencí dlouhodobých následků úbytku kostní hmoty, včetně zlomenin. Imunitní odpověď u IBD zahrnuje zvýšenou produkci různých prozánětlivých cytokinů, jako IL1 β , TNF α , IL6 a IL1, z T-lymfocytů a makrofágů. Ty mají přímé i nepřímé účinky na obrat kostí. Vitamin D je důležitý při udržování pevnosti kostí, mineralizaci a prevenci zlomenin. Vitamin D se také podílí na řadě zánětlivých onemocnění, zejména astmatu, ateroskleróze a autoimunitních onemocněních.

Klíčová slova: idiopatický střevní zánět, kostní minerální denzita (BDM), osteoporóza, vitamin D.

Bone Metabolism in Inflammatory Bowel Diseases 2

Inflammatory Bowel Disease encompasses Crohn's Disease, which is capable of affecting the entire GI tract, although usually favors the ileocolonic and perianal areas, and Ulcerative Colitis, which is limited to the colon. The pathophysiology is not fully understood but is thought to be caused by a complex interplay among gut microbiota, dysregulation of the host's immune system, genetic susceptibility and environmental factors. Osteopenia and osteoporosis are considered to be extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Osteoporosis is usually diagnosed by dual-energy X-ray absorptiometry. Early interventions to treat active CD and preventative treatment strategies to reduce excessive bone loss might prevent long term consequences of bone loss, including fractures. The immune response in IBD includes increased production of variety of proinflammatory cytokines such as IL1 β , TNF α , IL6 and IL1 from T cells and macrophages. These have both direct and indirect effects on bone turnover. Vitamin D is vital in maintenance of bone strength, mineralisation and fracture prevention. Vitamin D's physiological importance has also been implicated in a number of inflammatory diseases, mainly asthma, atherosclerosis and autoimmune disease.

Key words: bone mineral density (BDM), inflammatory bowel disease, osteoporosis, vitamin D.

Je známo, že vitamin D je důležitý při udržování pevnosti kostí, mineralizaci a prevenci zlomenin (1). Vitamin D se také podílí na řadě zánětlivých onemocnění, zejména astmatu, ateroskleróze a autoimunitních onemocněních (2). Pacienti s IBD s deficitem vitaminu D jsou tedy vystaveni zvýšenému riziku zlomenin a nízké hustotě kostí, zejména pokud mají dlouhodobé onemocnění nebo mají dlouhodobou léčbu steroidy (3). Vitamin D hraje klíčovou roli v regulaci metabolismu kostí, protože může podpořit absorpci vápníku a fosforu ve střevech, zvýšit

renální tubulární reabsorpci vápníku a fosforu, inhibovat syntézu a sekreci parathormonu a ovlivnit aktivitu osteoblastů a osteoklastů stimulací růstových faktorů a cytokinů (4).

Vitamin D je rozpustný v tucích a je absorbován v tenkém střevě s obsahem tuku v potravě. Vyskytuje se ve 2 hlavních formách: vitamin D2 neboli ergokalciferol (z rostlin, kvasinek a hub) a vitamin D3 neboli cholekalciferol (z olejnatých ryb a vaječného žloutku). Vitamin D3 je nejvíce fyziologicky relevantní forma vitaminu D a syntetizuje se endogenně v kůži při vystavení

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Kupka, Ph.D., tomas.kupka@fno.cz

Oddělení gastroenterologie Interní kliniky LF OU a FN, Tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): 432–436

Článek přijat redakcí: 7. 12. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 12. 1. 2020

Fultium D₃

10 000 IU/ml • perorální kapky, roztok
coleciferolum (vitamin D₃)

VITAMIN SLUNEČNÍHO SVITU

- Vitamin D₃ stimuluje resorpci vápníku ve střevě, ukládání vápníku do kostní tkáně (osteoidu) a inhibuje jeho vylučování ledvinami
- K prevenci a léčbě deficitu vitaminu D
- Doplněk ke specifické léčbě osteoporózy
- Vhodný k léčbě dětí, mladistvých i dospělých
- Vhodný i pro těhotné a kojící ženy, protože deficit vitaminu D škodí matce i dítěti

Zkrácená informace o přípravku Fultium D₃ 10 000 IU/ml perorální kapky, roztok

Indikační skupina: vitamin D a analoga. **Složení:** jeden ml perorálního roztoku obsahuje coleciferolum 10 000 IU (odpovídá 250 mikrogramu/ml vitaminu D₃). Jedna kapka obsahuje coleciferolum 250 IU (odpovídá 6,25 mikrogramu vitaminu D₃). **Indikace:** prevence a léčba deficitu vitaminu D u dospělých, dospívajících a dětí s identifikovaným rizikem. Doplněk ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficitem vitaminu D nebo s rizikem insuficience vitaminu D. **Dávkování a způsob užívání:** Dospělí – Prevence deficitu vitaminu D a osteoporózy: Doporučená dávka je 2–3 kapky (500 IU–750 IU) denně. Léčba deficitu vitaminu D: Nejvyšší dávky musí být upraveny na základě požadovaných sérových hladin 25-hydroxycholecalciferolu (25(OH)D), závažnosti onemocnění a odpovědi pacienta na léčbu. Denní dávka nemá překročit 4 000 IU (16 kapek/den). **Pediatrická populace** – Prevence: U dospívajících (12 až 18 let) s identifikovaným rizikem se doporučuje dávka 2–3 kapky (500 IU–750 IU) denně. U dětí mladších 12 let není možné dosáhnout doporučeného dávkování podáváním tohoto přípravku. Léčba deficitu u dětí a dospívajících: Dávku je třeba upravit podle požadovaných sérových hladin 25-hydroxycholecalciferolu (25(OH)D), závažnosti onemocnění a odpovědi pacienta na léčbu. Denní dávka nemá překročit 1 000 IU/den u kojenců mladších než 1 rok, 2 000 IU/den u dětí ve věku 1–10 let a 4 000 IU/den u dospívajících > 11 let. Alternativně je možné řídit se při dávkování národními doporučeními pro prevenci a léčbu deficitu vitaminu D. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypervitaminóza D. Nelrolitiáza. Onemocnění nebo stav vedoucí k hyperkalcemii a/nebo hyperkalciurii. Těžká porucha funkce ledvin. **Významné interakce:** fenytoin, barbituráty, glukokortikoidy, digitalis a další srdeční glykosidy, iontoměniče na bázi pryskyřic jako je kolestyramin, laxativa jako je parafinový olej, cytostatikum aktinomycin a imidazolová antimykotika, ketokonazol. **Nežádoucí účinky:** Méně časté: hyperkalcemie a hyperkalciurie, vzácné: pruritus, vyrážka a kopřivka. **Těhotenství a kojení:** Deficit vitaminu D škodí matce i dítěti. Není známo žádné riziko při podávání doporučených dávek vitaminu D, pro embryo/plod. V případě deficitu vitaminu D je možné užívat doporučené dávky přípravku i v období kojení, je však zapotřebí vzít v úvahu veškerý další příjem vitaminu D u dítěte. **Upozornění:** Pacientům s poruchou funkce ledvin je vitamin D možné podávat s opatrností a je zapotřebí monitorovat hladiny vápníku a fosfátů. Je nutné zvážit riziko kalcifikací v měkkých tkáních. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin není vitamin D ve formě cholecalciferolu metabolizován normální cestou a mají se používat jiné formy vitaminu D. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů užívajících léčivé přípravky k léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Během dlouhodobého podávání denní dávky převyšující 10 000 IU vitaminu D musí být monitorovány sérové hladiny vápníku a renální funkce, především u starších pacientů. **Balení na trhu:** perorální kapky, roztok 1×10 ml. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Datum poslední revize textu:** 25. 7. 2019. **Registrační číslo:** 86/593/16-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo.

Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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 obrátu. 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-ahydroxylázy 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 potřeby po vitaminu D, vzhledem k jeho dlouhému poločasu 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, osteocyty 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 osteocyty 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

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 střevo 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 vázající 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 – proteinů 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 příštích tělísek a ledvin (11).

Insuficience fosforu je vzácná, ale měla by být zvažována 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 vážou 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

po podání tohoto léku však FDA navrhl, aby jeho použití bylo omezeno na pacienty, u nichž se předpokládá, že potenciální přínosy převažují nad potenciálním rizikem (tj. pacienti s předchozí anamnézou osteoporotické fraktury, více rizikových faktorů, nebo kteří selhali nebo trpí nesnášenlivostí jiných léčebných postupů), a je kontraindikován u dětí a dospívajících (35).

Denosumab, plně humánní monoklonální protilátka proti receptorovému aktivátoru RANKL, je silně antiresorpční. Byla vysoce účinná při léčbě postmenopauzální osteoporózy a je FDA schválena pro léčbu postmenopauzálních žen s vysokým rizikem zlomenin (11).

Mladí lidé s IBD s vysokou zánětlivou zátěží nebo významnou expozicí kortikosteroidům mohou trpět úbytkem kostních minerálů, což by jim při stárnutí zvýšilo riziko zlomenin. Agresivnější léčba zánětu dříve v průběhu nemoci a rozšířené používání léků šetřících steroidy mají potenciál snížit riziko onemocnění kostí u IBD pacientů (42).

Závěr

Výskyt osteopenie a osteoporózy u pacientů s IBD je vysoký a jejich trvání se zvyšuje s délkou nemoci a počtem hospitalizací. Tento vztah je pravděpodobně výsledkem progresivní povahy onemocnění u pacientů s dlouhodobou anamnézou nemoci (43).

Ošetřující lékař musí rozpoznat intimní vztah mezi ovlivněním IBD a jeho vlivem na zdraví kostí. Je doporučen globální přístup využívající rutinní screening osteoporózy a hodnocení nutriční-

ho stavu. U pacientů s IBD lze úspěšně využít standardní terapie osteoporózy. U většiny pacientů s IBD mohou být použity orální aminobisfosfonáty, s výjimkou těch s onemocněním jícnu. Novější léky, jako je denosumab, musejí být hlouběji prostudovány před zvážením jako rutinní terapie. Novější postupy se mohou zaměřit na specifické protizánětlivé farmakologické přístupy, ale dosud nebyly prokázány (11).

Rostoucí počet epidemiologických, genetických a zvířecích modelových studií podporuje koncepci, že regulace vitamínu D může částečně určit výskyt a průběh IBD, což je důvodem k dalšímu studiu. Klinické studie potvrdily, že u této skupiny pacientů je nedostatek vitamínu D častý. Zůstávají však nezodpovězené otázky. Dosud není jasné, zda je nedostatek vitamínu D kauzálním faktorem pro vznik IBD nebo jen rizikovým faktorem. Mezi pacienty s IBD totiž existuje široká variabilita výsledků. Pro objasnění toho, jaký je význam vitamínu D v léčbě pacientů s IBD, je zapotřebí podrobnějších studií. Zůstávají také otázky, zda vitamin D modifikuje hladiny zánětu nebo jeho vliv na závažnost onemocnění. Je zřejmé, že jsou nezbytné další studie, které by v IBD plně vyhodnotily úlohu vitamínu D. Dokud nebude prokázána přesná úloha vitamínu D v IBD, zdá se být rozumné identifikovat a léčit všechny IBD pacienty s nedostatkem vitamínu D (5).

Práce byla podpořena grantem LF OU SGS02/LF/2018-2019.

LITERATURA

- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96: 53–58.
- Wobke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol* 2014; 5: 244.
- Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4934–4947.
- Tan B, Li P, Lv H, et al. Vitamin D and BMD in Chinese IBD patients. *Journal of Digestive Diseases* 2014; 15: 116–123.
- Bancal AS, Poullis A. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease. *Healthcare (Basel)* 2015; 3: 338–350.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the pathologic consequences. *Science* 1980; 210: 203–205.
- Holick MF. Vitamin D: a millennium prospective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296–307.
- Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 2: 94–111.
- Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, et al. The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Arch Med Sci* 2015; 11: 1028–1032.
- Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 93–101.
- Katz S, Weirman S. The elderly inflammatory bowel disease patient and osteoporosis. *Aging Health* 2012 8: 31–42.
- Palmer MT, Weaver CT. Linking vitamin D deficiency to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2245–2256.
- Horiuchi Y, Shimakura S. Mesalazine and photosensitivity. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3386–3387.
- Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, et al. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients* 2019; 11: 1019.
- Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 308–316.
- Pappa HM, Grand MJ, Gordon CM. Report on vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1162–1174.
- Pludowski P, Kryśkiewicz E. Rules and standards for evaluating supplementation of the body supply of vitamin D in the light of its pleiotropic effect. *Post Nauk Med* 2012; 3: 265–272.
- Cross HS, Nittke T, Kallay E. Colonic vitamin D metabolism: implications for the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 70–79.
- Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 591–595.
- Wang T, Zhang F, Richards JB. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010; 376: 180–188.
- Nagpal S. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Rev* 2005; 26: 662–687.
- Morrison NA, Qi JC, Takita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284–287.
- Simmons JD, Mullighan C, Welsh KI, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. *Gut* 2000; 47: 211–214.
- Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, et al. Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence of autocrine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Bone* 2007; 40: 1517–1528.
- Kogawa M, Findlay DM, Anderson PH, et al. Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption. *Endocrinology* 2010; 151: 4613–4625.
- Ryzko J. Calcium and phosphate metabolism in gastrointestinal physiology and pathology. *Pediatr Wspolcz Gastroenterol Hepatol Żyw Dziecka* 2001; 3: 111–117.
- Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010; 88: 441–450.
- Cantorna TM, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: (Suppl.): 1717–1720.
- Mahon BD, Wittke A, Weaver V, et al. The targets of vitamin D depend of the differentiation and activation status of CD4 positive cells. *J Cell Biochem* 1989; 89: 922–932.
- Schwalfenberg GK. Solar radiation and vitamin D: mitigating environmental factors in autoimmune disease. *J Environ Public Health* 2012; 2012: 619381.
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 has effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974–4980.
- Szczawińska-Popłonyk A, Bręborowicz A. Vitamin D impact on immune functions: implications for preventive strategy or allergic disease? *Postep Derm Alergol* 2012; 3: 176–181.
- Tilg H, Moschen AR, Kaser A, et al. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical research. *Gut* 2008; 57: 684–694.

**Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**