



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Výživa dětí a dospělých

Tereza Veigertová

Deficit vitamínu D při pooperační rekonvalescenci

Vitamin D deficiency in post-surgical recovery

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce:

MUDr. Jan Vachek, MHA

Praha, 2023

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně, a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

Tereza Veigertová

V Praze 28. dubna 2023

Identifikační záznam

VEIGERTOVÁ, Tereza. Deficit vitamínu D v pooperačních stavech. Praha, 2023. 74 s., 1 příl. Diplomová práce (Mgr.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN. Vedoucí práce MUDr. Vachek, Jan MHA

Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá problematikou deficitu vitamínu D, který je nejen v české populaci vysoce prevalentní. Teoretická část shrnuje poznatky o systémovém působení vitamínu D v lidském těle a jeho významu při pooperační rekonvalescenci. Víme o potenciálním vlivu vitamínu D na detoxikaci xenobiotik, redukcii oxidativního stresu, neuroprotekcii a imunoregulaci. Systémové působení vitamínu D je zprostředkováno nitrobuňčnými receptory pro vitamín D přítomnými skoro v každé tkáni.

Cíle práce: Hlavním cílem práce bylo prokázat rozdíl v množství pooperačních komplikací a délce hospitalizace u pacientů s deficitem vitamínu D a pacientů bez deficitu vitamínu D. Dále výzkum usiluje o popsání vztahu vitamínu D a pooperační rekonvalescence; zhodnocení významu suplementace vitamínu D při předoperačním deficitu 25(OH)D.

Metody: Praktická část využívá retrospektivní údaje z databáze Klatovské nemocnice o pacientech sledovaných v interní a osteologické ambulanci. Kritéria pro výběr pacientů byla provedení operačního výkonu a změřená sérová hladina 25(OH)D. U pacientů se hodnotily pooperační komplikace. Při hodnocení se vzal v potaz věk pacientů typ provedeného operačního výkonu. Pacienti byli rozděleni na základě sérových hladin 25(OH)D do 4 skupin a výsledky praktické části byly porovnány s dosavadním zjištěním o rozdílu ve zotavení pacientů po operaci dle toho, zda před výkonem byli či nebyli v deficitu vitamínu D.

Závěr: Data z praktické části nasvědčují tendenci k horší pooperační rekonvalescenci při nedostatku vitamínu D. Nebylo však možné prokázat příčinnou souvislost mezi těmito dvěma faktory. Vitamín D zůstává stále spíše indikátorem zdraví. Nemáme dostatečné údaje pro potvrzení užítu suplementace vitamínu D v perioperačním období. S přihlédnutím k prevalenci deficitu vitamínu D v populaci a u skupin s deficitem vitamínu D v praktické části práce je ovšem možné suplementaci doporučit.

Klíčová slova: Vitamín D, cholekalciferol, ergokalciferol, rekonvalescence, pooperační komplikace, deficit vitamínu D

Abstract

This diploma thesis pursues the topic of vitamin D deficiency, which is rather prevalent in the Czech population. The theoretical part summarizes findings about the systemic function of vitamin D in the human body and its importance in postoperative recovery. We know about vitamin D's impact on xenobiotic detoxification, reduction of oxidative stress, neuroprotection, and immunoregulation. Ubiquitous intracellular vitamin D receptors mediate the extraskeletal effects of vitamin D.

Objectives: The principal aim of the thesis was to demonstrate the difference in the number of postoperative complications and lengths of hospitalization in patients with vitamin D deficiency and patients without vitamin D deficiency. Furthermore, the research aims to discover the relationship between vitamin D and postoperative recovery and evaluate the importance of vitamin D supplementation in preoperative deficiency.

Methods: The practical part uses retrospective data from the database of the Klatovská nemocnice on patients monitored in the internal and osteological outpatient department. The criteria for the selection of patients were performed surgery and measured serum level of 25(OH)D. Postoperative complications were evaluated. The evaluation took into account the patients' age and type of operation. Patients were divided on the basis of serum 25(OH)D levels into 4 groups and the results of the practical part were compared with previous findings on the difference in the recovery of patients after surgery according to whether or not they were deficient in vitamin D before the procedure.

Conclusion:Data from the practical part indicate a tendency for worse postoperative recovery in vitamin D deficiency. However, a causal relationship between the two factors could not be established. Vitamin D remains more of an indicator of health. We do not have sufficient data to confirm the benefit of vitamin D supplementation in the perioperative period. However, taking into account the prevalence of vitamin D deficiency in the population and groups with vitamin D deficiency in the practical part of the work, it is possible to recommend supplementation.

Keywords: Vitamin D, cholecalciferol, ergocalciferol, recovery, post-surgical complications, vitamin D deficiency

Poděkování

Ráda bych touto cestou vyjádřila své upřímné poděkování vedoucímu práce, panu doktoru Vachkovi, za veškerý čas, který mi věnoval a jeho vstřícnost, trpělivé vysvětlování a ochotu při vedení mé diplomové práce. Jeho odborné vedení mi umožnilo tuto práci realizovat a bude mi inspirací pro budoucí studium.

Obsah

Úvod	9
1. Struktura	11
2. Syntéza a aktivace	12
2.1. Syntéza	12
2.2. Transport	14
2.3. Aktivace	14
3. Dietární zdroje	17
4. Suplementace	19
4.1 Suplementace dle věkových skupin	19
4.2 Korekce deficitu D	21
4.3 Suplementace a obezita	21
4.4 Hypervitaminóza D	22
5. Prevalence deficitu	23
6. Skeletální účinky	25
7. Extraskeletální účinky	26
7.1. Buněčná signalizace	26
7.2. Diferenciace a proliferace kožních buněk	27
7.3. Onkologická onemocnění	27
7.4. Renální a kardiovaskulární funkce	28
7.5. Metabolické funkce	29
7.6. Imunologické funkce	29
7.7. Centrální nervová soustava	33
7.8. Kosterní svalstvo	35
8. Rekonvalescence	38
8.1. Pooperační svalová síla	39
8.2. Mortalita, morbidita	39
8.3. Pneumonie	40
8.4. Metabolismus glukózy	41
8.5. Hojení ran	42
8.6. Kvalita spánku	44
8.7. Poruchy nálad	45
9. Metodika sběru a zpracování dat	46
10. Výsledky	47
10.1. Charakteristika výzkumného souboru	47
10.2. Perioperační stav	52
11. Diskuze	54
11.1. Vyhodnocení cílů a hypotéz	54

12. Závěr	57
Použitá literatura	59
Seznam zkratk	67
Seznam grafů	70
Seznam tabulek	71
Seznam obrázků	72
Seznam příloh	73

Úvod

Vitamíny jsou látky, které musíme přijímat z externích zdrojů a slouží coby biokatalyzátory různých reakcí. Vitamín D (VD) patří mezi vitamíny, ale je také považován za vcelku unikátní hormon, neboť si ho naše tělo dokáže syntetizovat po expozici UV-B (ultrafialové záření, ultraviolet rays). Příjem VD stravou bývá často omezený a nedostatečný. Ať už je VD přijatý *per os* či syntetizován v kůži, vyžaduje aktivaci hydroxylací. Aktivní forma VD se nazývá 1 α ,25-dihydroxyvitamín D (1,25(OH) $_2$ D), či také kalcitriol. (Furková & Dobrovanov, 2020; Rochel & Molnár, 2017)

VD se chová jako endokrinní hormon, jehož primárním úkolem je udržovat rovnováhu hladin vápníku a fosfátu v těle. Lokálně vyprodukovaný 1,25(OH) $_2$ D má zároveň parakrinní a autokrinní funkce. Bohužel se zdá, že vysoký podíl populace má nižší hladiny VD, než je nezbytné pro jeho optimální systémové i skeletální působení. Celosvětově slouží jako hlavní zdroj VD expozice slunečnímu záření, konkrétně tedy UV-B. Nicméně, UV-B také způsobuje poškození DNA a ve snaze chránit se před tímto poškozením se mnoho lidí nevystavuje slunečnímu záření v dostatečné míře. Kromě toho mohou míru expozice UV-B záření ovlivnit zeměpisná poloha, kulturní zvyky ohledně oblékání, roční období a klimatické podmínky. Samozřejmě nelze opomenout ani zdravotní problémy spojené se sníženými sérovými hladinami 25-hydroxyvitamínu D (25(OH)D). Konkrétně se jedná o patologie v gastrointestinálním traktu, ledvinách a játrech. Je na místě se zaměřit na suplementaci tohoto vitamínu, zejména u dětí a seniorů. (Bouillon, 2017; Kennel et al., 2010; Rochel & Molnár, 2017)

Tato diplomová práce se zaměřuje na extraskeletální účinky VD. Ty jsou pravděpodobně zprostředkovány extrarenální syntézou 1,25(OH) $_2$ D, který ve tkáních působí autokrinně a parakrinně. 1,25(OH) $_2$ D se váže na receptory v nitrobuněčných strukturách a ovlivňuje důležité procesy, jako je například proliferace a diferenciací buněk, vrozená i adaptivní imunita, a podle některých teorií v konečném důsledku také komplexní patologické procesy, které budou dále rozebrány. (Gil et al., 2018; Lajdová et al., 2016)

Na základě dosavadních zjištění o extraskeletálních účincích VD zkoumá teoretická část práce souvislost deficitu VD s horším zotavováním po operaci, a také mechanismy, kterými VD ovlivňuje pooperační zotavení. Tato zjištění budou použita ke zhodnocení výsledku praktické části, která analyzuje data o rekonvalescenci pacientů z Klatovské nemocnice, kteří podstoupili operační výkon. Cílem je prokázat rozdíl v množství pooperačních komplikací a rozdíl v době potřebné pro zotavení pacientů s deficitem VD

oproti pacientům bez deficitu VD. Výstupem bude mimo jiné zhodnocení, zda může být suplementace VD před operací užitečná u pacientů s jeho nedostatkem.

Teoretická část

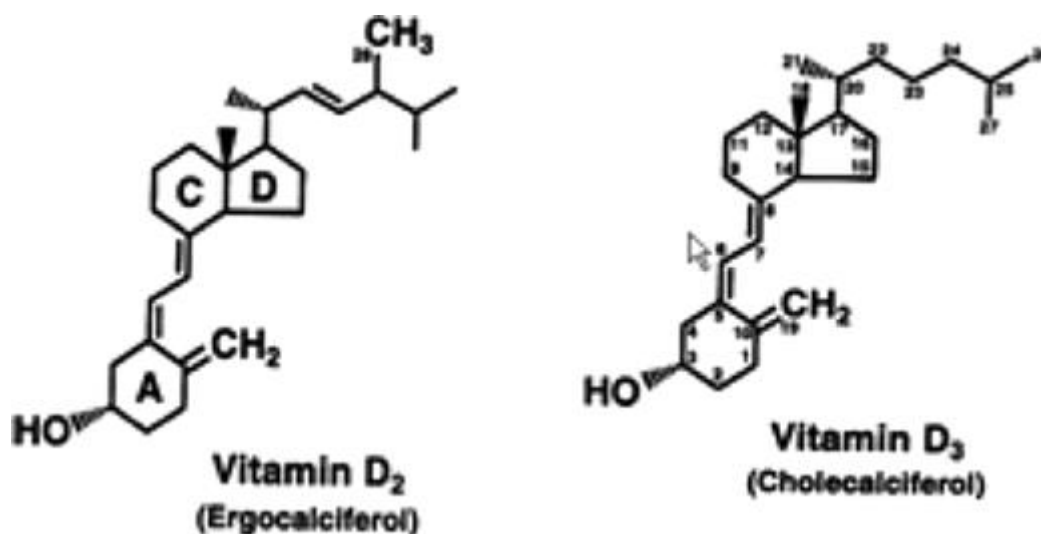
1. Struktura

VD je souhrnný název pro skupinu lipofilních látek. Rozeznáváme dvě hlavní varianty, D2 a D3. Tyto dva vitamíny mají podobnou strukturu.

- D2 (ergokalciferol) se sumárním vzorcem $C_{27}H_{44}O$ a molekulární hmotností 396,75 g/mol
- D3 (cholecalciferol) se sumárním vzorcem $C_{28}H_{44}O$ a molekulární hmotností 284,64 g/mol.

Účinky těchto dvou forem vitamínu v lidském těle se významně neliší. (EFSA NDA Panel, 2016; Nigwekar et al., 2012)

Obrázek č. 1: Chemická struktura ergokalciferolu a cholecalciferolu (Holick et al., 2011)



VD řadíme mezi sekosteroidy, tedy steroidy s jedním neuzavřeným cyklem (cyklem B) cyklopentanoperhydrofenantrenového skeletu. Ergokalciferol má oproti cholecalciferolu jednu methylovou skupinu a dvojnou vazbu navíc. I když se D2 a D3 liší v postranním řetězci, účinky těchto dvou forem vitamínu v lidském těle jsou téměř totožné a jejich metabolismus se moc neliší. (Kulda, 2012)

2. Syntéza a aktivace

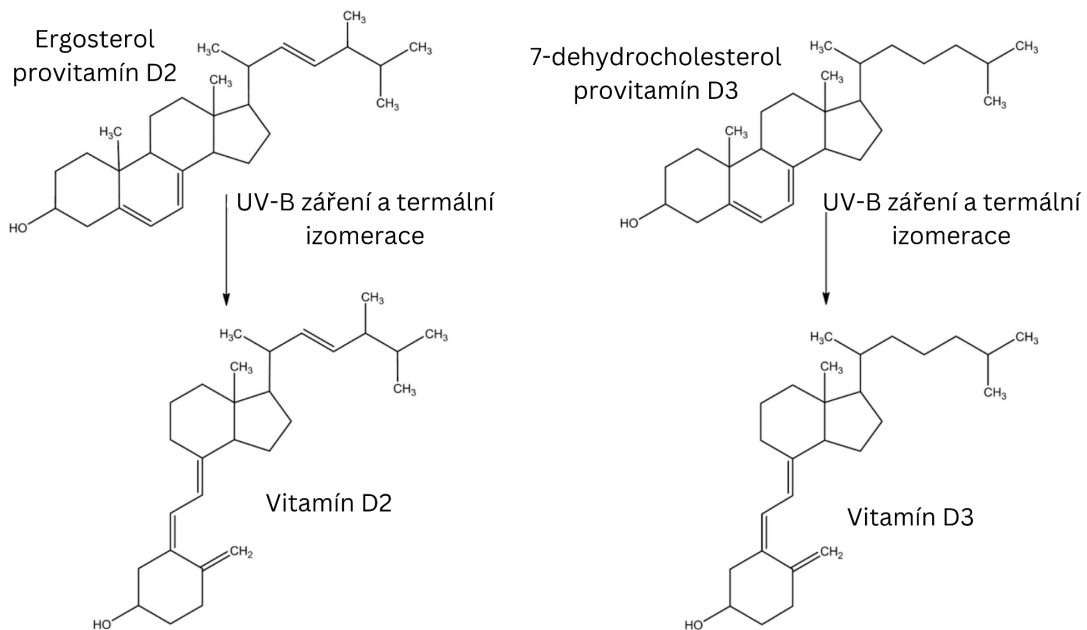
2.1. Syntéza

D2 se vyskytuje jen u hub a vyšších rostlin. D3 produkují pouze vyšší živočišné organismy z přirozeného meziprojektu syntézy cholesterolu, tedy 7-DHC (7-dehydrocholesterolu). 7-DHC najdeme hojně v kůži, konkrétně v epidermis (65 %) a v dermis (35 %). Přibližně 80 % kožního 7-DHC je soustředěno v buněčných membránách a 20 % v cytosolu. Hladina 7-DHC je udržována enzymem nazývaným 7-DHC NADPH reduktáza, který obousměrně katalyzuje přeměnu mezi cholesterolem a 7-DHC. (Kulda, 2012)

Syntézu VD v kůži ovlivní mnoho faktorů, včetně délky a kvality expozice slunečnímu záření, ročního období, denní doba, zeměpisné šířky, dostupnosti 7-DHC v kůži a pigmentace kůže. Kromě toho i sama kůže dokáže regulovat syntézu VD. (Gil et al., 2018; Holick, 2018; Kulda, 2012)

Fotolýza 7-DHC (previtamín D3) se odehrává v plazmatické membráně kožních buněk. Po expozici UV-B záření o vlnové délce 208-310 nm se 7-DHC nejprve konvertuje na previtamín D3 (prekalciferol), který se v kůži termálně izomeruje na cholekalciferol. V opačném případě může být previtamín D3 fotokonvertován na jeho neaktivní formy, jako jsou tachysterol a lumisterol, nebo přeměněn na neaktivní produkty, jako jsou suprasterol a 5,6-trans-vitamín D3. Nadměrná expozice slunečnímu záření má tedy za následek přeměnu previtamínu D3 na biologicky neaktivní izomery a dlouhý pobyt na slunci nás tak neohrožuje hypervitaminózou D. (Gil et al., 2018; Holick, 2018; Kulda, 2012)

Obrázek č. 2: *Syntéza D2 a D3* (EFSA NDA Panel, 2016)



V kůži dospělé osoby v plavkách vystavené minimální erytérové dávce UV-B záření, tedy dávce, která způsobí lehké zrudnutí pokožky po 24 hodinách, vzniká množství VD, které se vyrovná 10 000 až 25 000 IU (mezinárodní jednotka, international unit) VD přijatého per os. Asi 50 % previtamínu D3, tedy produktu z fotolýzy 7-DHC, je konvertováno na D3 během 2 hodin. Jakmile D3 pronikne do extracelulárního prostoru, je vázán DBP v kapilárách a pokračuje do krevní cirkulace. Koncentrace VD v krevním oběhu dosáhne maxima asi po 24 - 48 hodinách od vystavení UV-B. Hladiny opět klesají v závislosti na poločasu rozpadu. (Holick et al., 2011; Mostafa & Hegazy, 2015)

Syntéza VD v našich podnebných podmínkách postupně ustupuje od konce srpna. V listopadu v lidské kůži již nevzniká téměř žádný previtamín D3 a tento stav trvá až zhruba do poloviny března. V létě se 7-DHC konvertuje zhruba od 7:00 do 17:00. Na jaře a na podzim se tento časový interval zužuje přibližně na 9:00 až 16:00. (Holick, 2018)

30 minutový pobyt na slunci umožňuje syntézu 10 - 12 000 IU VD (1 μg = 40 IU). Pokožka s vyšší pigmentací potřebuje delší expozici UV záření než pokožka s nižší pigmentací, aby dosáhla srovnatelné míry syntézy VD. Dokonce i nízký ochranný faktor opalovacího krému dokáže snížit produkci VD až o 95 %. Správně aplikovaný opalovací krém s ochranným faktorem 30 (SPF, sun protection factor) může pohltit až 97,5% UV-B záření a snížit tvorbu VD v kůži o stejné procento. I když opalovací krémy snižují tvorbu VD, děti a mladí jich obvykle neaplikují dostatek v potřebných intervalech. U těchto věkových skupin tak není třeba se obávat deficitu VD tolik jako u

starších lidí, kteří se podle některých studií častěji snaží pečlivěji chránit před sluncem.. (Furková & Dobrovanov, 2020; Holick, 2018)

Aktuálním problémem zůstává, že jakákoliv expozice UV-B záření má svá rizika a nežádoucí účinky. Tyto účinky se pohybují od kožního erytému až po poškození DNA tvorbou pyrimidinových dimerů, což může vést k výskytu kožních nádorů. Ačkoliv používání opalovacích krémů blokuje negativní účinky UV-B záření, blokuje také jeho pozitivní účinky. (Kulda, 2012)

2.2. Transport

D3 syntetizovaný v membránách buněk epidermis je krví transportován většinou na VD vázajícím proteinu (DBP, vitamin D binding protein). DBP byl dříve známý také jako Gc-globulin (skupinově specifický složkový globulin, group-specific component). Malé procento VD transportuje albumin a α -fetoprotein. DBP, tedy hlavní transportní protein pro metabolity VD, má bílkovinný charakter s malou molekulovou hmotností, přibližně 58 kDa (kiloDaltonů) a je tvořen v játrech. Jeho poločas rozpadu je přibližně 3 dny a naše tělo produkuje okolo 10 mg/ kg DBP za den. Při onemocnění jater či malnutrici může docházet k nižší produkci DBP. Při nefrotickém syndromu dochází navíc ke ztrátám tohoto transportního proteinu. Naopak užívání estrogenů nebo těhotenství mohou vést ke zvýšení koncentrace DBP. Nejvyšší afinitu k DBP má 25(OH)D, nejnižší afinitu má 1,25(OH)2D. Funkci VD umožňují intracelulární receptor VD (VDR, vitamin D receptor). K VDR má nejvyšší afinitu účinná forma tohoto vitamínu 1,25(OH)2D, nízkou afinitu má 25(OH)D. (Bikle & Christakos, 2020; Kulda, 2012; Vilorio et al., 2022)

Dietární VD (D2, D3) se obvykle vstřebává spolu s tuky v tenkém střevě. Přítomnost tuků v lumen střeva indukuje sekreci žluči, což vede k emulzifikaci tuků a tvorbě micel, které jsou následně absorbovány enterocyty. Tento proces je důležitý pro hydrofilní a hydrofobní interakce tuků a pro správné vstřebávání lipidů v gastrointestinálním traktu. V enterocytech je exogenní VD zabudován do chylomikronů vstupujících do lymfatického systému a následně do žilní krve. Část VD může být z chylomikronů vstřebána tukovou tkání nebo kosterními svaly. Jakmile se chylomikrony dostanou do jaterní tkáně, VD je z nich uvolňován lipoproteinovou lipázou. DBP umožňuje vstup VD do hepatocytů a transport do ostatních tkání - například do kostí, střev, ledvin, pankreatu, mozku a kůže. Po uvolnění z DBP se VD váže nitrobuněčně na VDR. (EFSA NDA Panel, 2016; Furková & Dobrovanov, 2020; Gil et al., 2018)

2.3. Aktivace

VD, ať už pochází z potravy nebo z kůže, je biologicky neaktivní a musí být hydroxylovaný. Nejprve je VD v játrech hydroxylován na 25-hydroxyvitamin D (neboli kalcidiol) a následně v ledvinách a v dalších tkáních na aktivní formu

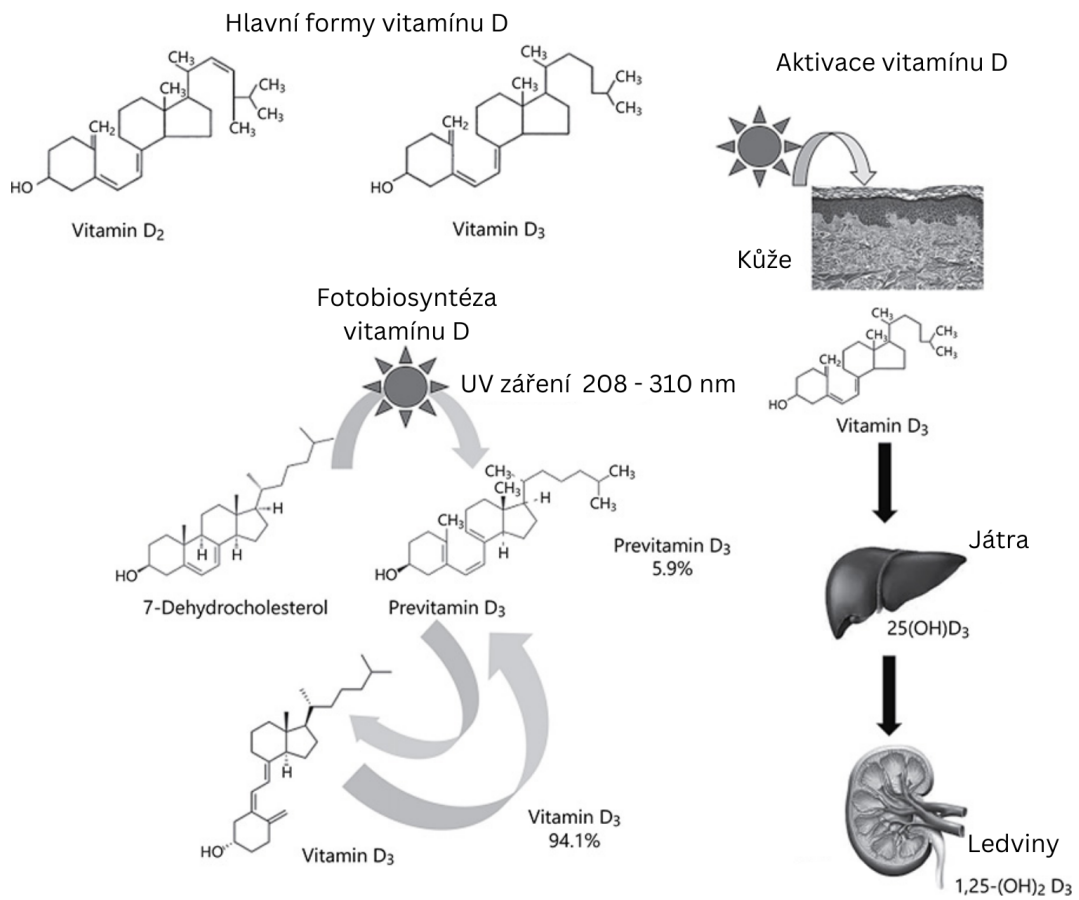
1 α ,25-dihydroxyvitamin D (neboli kalcitriol). (Gil et al., 2018; Holick et al., 2011; Rochel & Molnár, 2017)

Když VD vstoupí do krevní cirkulace z kůže či z lymfy, je vychytán játry nebo jinou tkání v rámci několika hodin. První fáze zpracování VD se nazývá hydroxylace, kdy dochází k navázání hydroxylujícího enzymu cytochromu P450 (konkrétně CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4) na uhlík 25. Tento proces hydroxylace není regulován. Následně se VD vázán na DBP přenáší se do krve. Poločas rozpadu 25(OH)D3 a 25(OH)D2 v séru se liší, obvykle trvá několik dní až 3 týdny. Poločasem rozpadu se liší dokonce i mezi kalcidiolem a kalcitriolem. Aktivní forma VD vytrvá v séru pouze pár hodin. (Gil et al., 2018; Holick et al., 2011; Jones et al., 2014; Rochel & Molnár, 2017)

Když tělo potřebuje kalcitriol kvůli nedostatku kalcia nebo fosfátu, ledviny vychytávají 25(OH)D endocytózou v proximálním tubulu pomocí megalinu. Poté dochází v ledvinách k hydroxylaci 25(OH)D na prvním uhlíku. Pro katalyzaci hydroxylace na 1. uhlíku slouží enzym CYP27B1. K tomuto kroku dochází v mitochondriích buněk proximálního tubulu nefronů. Druhá hydroxylace je přísně regulována koncentrací kalcia a fosfátu v krvi za pomoci parathormonu a fibroblastového růstového faktoru 23. 1,25(OH)2D navíc funguje jako supresor CYP27B1. 1,25(OH)2D ovlivní i svůj vlastní rozklad podporou exprese 25-hydroxyvitamin D-24-OHázy, což indukuje metabolizaci 25(OH)D a 1,25(OH)2D na hydrofilní inaktivní sloučeniny. (Furková & Dobrovanov, 2020; Gil et al., 2018; Holick et al., 2011; Rochel & Molnár, 2017)

VD se ukládá do jisté míry do tukové tkáně a kosterní svaloviny. VD uložený v tukové tkáni je funkčně neaktivní, jeho poločas rozpadu se prodlužuje asi na 2 měsíce. K uvolňování VD z tukové tkáně nedochází dle potřeb organismu, není v případě nedostatku touto cestou dostupný. Narůstající frekvence obezity v populaci tedy přispívá k problémům s deficitem VD, neboť množství uloženého vitamínu je přirozeně vyšší u osob s nadváhou než u jedinců s BMI (body mass index, index tělesné hmotnosti) v normě. (Gil et al., 2018; Furková & Dobrovanov, 2020; Mostafa & Hegazy, 2015)

Obrázek č. 3: *Syntéza a aktivace vitamínu D* (Gil et al., 2018)



3. Dietární zdroje

Mezi nejlepší dietární zdroje VD řadíme tučné ryby, játra, maso a žloutky. Předpokládáme, že u ryb se přirozeně kumuluje VD díky potravnímu řetězci začínajícímu u mikrofytů. Podle některých měření by tučné mořské ryby mohly obsahovat až 45 µg VD/ 100 g a játra těchto ryb až 3 mg VD/ 100 g. Nejvyšší koncentrace VD byly zaznamenány u uzených ryb (makrela, sled'...), jednalo se v průměru o množství 11,1 µg VD na 100 g potravin. Samozřejmě vysoká koncentrace mikronutrientů vděčí hlavně charakteru přípravy uzených potravin. (Bischofová et al., 2019; EFSA NDA Panel, 2016)

Vejce a mléčné výrobky považujeme za dobré zdroje VD i pro frekvenci, se kterou je běžná populace konzumuje, jsou vcelku běžnou součástí jídelníčku. Koncentrace D3 ve vejcích se významně odvíjí od obsahu D3 v krmivu slepic a jejich expozici UV-B. Podobně tomu bude i u masných výrobků. Dalším bohatým zdrojem VD jsou díky fortifikaci margaríny s hodnotami okolo 8,2 µg VD/ 100 g. (Bischofová et al., 2019; EFSA NDA Panel, 2016)

Naší pozornosti by neměla uniknout ani možnost degradace D2 a D3 v potravinách při tepelné úpravě. Vejce, pečivo a margarín si udrží mezi 40 % a 88 % původní koncentrace VD. (EFSA NDA Panel, 2016)

Po sečtení všech dietárních zdrojů přijímá česká populace běžně jen asi 2,5 - 5,1 µg VD/ den (100 - 200 IU), což je zhruba 1/3 - 1/4 doporučeného denního příjmu. EFSA (Evropský úřad pro bezpečnost potravin, European Food Safety Authority) doporučuje dospělým jedincům přijímat 10 µg (400 IU) za předpokladu, že jejich denní aktivity umožňují endogenní syntézu VD po vystavení slunečnímu záření. (Bischofová et al., 2019; EFSA NDA Panel, 2016).

Potraviny, které přirozeně obsahují vitamín D, jsou například tyto:

Tabulka č. 1: *Potraviny obsahující vitamín D*

Potravina	Obsah vitamínu D
Losos (volně žijící)	600 - 1 000 IU/ 100 g
Losos (chov)	100 - 250 IU/ 100 g
Houby Shitake	100 IU/ 100 g
Žloutek	20 IU/ ks

(Holick et al., 2011)

Fortifikované potraviny mohou dosahovat přibližně těchto hodnot:

Tabulka č. 2: *Potraviny fortifikované vitamínem D*

Fortifikovaná potravina	Obsah vitamínu D
Mléko	100 IU/ 235 ml
Pomerančový džus	100 IU/ 235 ml
Margarín	56 IU/ 100 g

(Holick et al., 2011)

4. Suplementace

Jako suplementy máme k dispozici ergokalciferol (D2) i cholekalciferol (D3). Užívání lipofilního VD preferujeme v kombinaci s pokrmem obsahujícím tuk, abychom přispěli k jeho maximální možné absorpci. D3 v doplňcích stravy se vytváří syntézou z prekursoru 7-DHC získaného z lanolinu. Rozdíl v účinnosti mezi D2 a D3 není zatím dostatečně objasněn, obě varianty VD se zdají mít stejnou účinnost v prevenci a zotavení z chorob. Odlišnost pozorujeme v poločase rozpadu D2 a D3, tedy i v jejich odlišném dávkování. Dávka 50 000 IU obou variant VD má za následek podobné zvýšení sérových hladin 25(OH)D. Kvůli kratšímu poločasu rozpadu D2 je třeba jeho frekventnější podávání. (Holick et al., 2011; Kennel et al., 2010)

Jako příklad si můžeme uvést výsledky studií, ve kterých měli všichni účastníci na začátku normální hladiny 25(OH)D. Studie každodenní suplementace D2 a D3 v dávce 1 000 IU neukázala žádný rozdíl v hladinách 25(OH)D v séru. Stejně tak studie obnášející podávání 1 600 IU/ den nepřišla na žádný zásadní rozdíl mezi D2 a D3. Ovšem při, nutno zmínit ne zcela běžném, dávkování VD 1krát/ měsíc při dávce 50 000 IU se jeví D3 jako vhodnější volba z důvodu zmíněného delšího poločasu rozpadu. D3 upřednostňujeme před D2 obzvláště v případech, kdy je užívání doplňku stravy méně frekventní. (Holick et al., 2011; Kennel et al., 2010)

Ideální koncentrace VD v séru je stále předmětem debat. Sérové hladiny u osob, které tráví dostatečný čas na slunci, se pohybují okolo 120 - 175 nmol/l (48 - 70 ng/ml). Takových sérových koncentrací VD není možné dosáhnout čistě perorální suplementací, pokud nepřekročíme doporučenou denní dávku. Jako ideální cílová sérová koncentrace při suplementaci VD se jeví přibližně 50 nmol/l (20 ng/ml). Deficit VD je velice obtížné napravit čistě dietární intervencí bez suplementace. (EFSA NDA Panel, 2016; Furková & Dobrovanov, 2020; Kennel et al., 2010)

Nedostatek VD se v běžné populaci vyskytuje často a je významným faktorem pro rozvoj různých chronických onemocnění. Doporučení dietárního příjmu VD pacientům v riziku často nevycházejí z dostatečně podložených zdrojů. Jedná se o kombinaci názoru expertů, konsensu, závěrů ze základních klinických experimentů a nekomparativních nebo komparativních pozorovacích studií. (Holick et al., 2011; Lajdová et al., 2016)

4.1 Suplementace dle věkových skupin

Při stanovení suplementačních dávek VD musíme nahlížet mimo jiné na věk jedince. Ani ženy s dostatečným příjmem VD nepokryjí mateřským mlékem potřeby příjmu VD kojence. Kojící ženy mívají v mléce 1 µg VD/L, ovšem záleží na jejich vlastních

sérových hladinách 25(OH)D. Je nutné dětem do 1 roku podávat VD o dávce okolo 500 IU/ den. Do dvou let věku se doporučuje suplementovat 800 IU. (EFSA NDA Panel, 2016)

Metaanalýzy klinických studií ukazují, že suplementace VD v dávce větší než 400 IU/ den snižuje riziko neobratlových zlomenin o 20 %. Dospělí mezi 50 až 70 lety potřebují 600 IU VD/ den a lidé nad 70 let by měli mít minimální příjem VD 800 IU/ den. Minimální dávka 600 IU/ den se udává pro těhotné a kojící ženy. Započatá suplementace VD již během těhotenství koncentraci tohoto vitamínu v mateřském mléce zvyšuje, i když nikterak významně. (Holick et al., 2011; Hrdý & Novosad, 2015)

Holick et al. (2011) tvrdí, že obézní děti a dospělí, pacienti užívající antikonvulziva, glukokortikoidy, antifungální léčiva a léky pro AIDS by měli užívat dávky VD alespoň 2-3 násobné, než je minimální dávkování pro jejich věkovou skupinu. (Holick et al., 2011)

U pacientů s progresivně stoupající koncentrací parathormonu se doporučuje léčba kalcitriolem namísto nativním VD (ergokalciferol, cholekalciferol). (Lajdová et al., 2016)

Vzhledem ke skutečnosti, že každodenní suplementace VD do 2 000 IU (50 µg) není asociovaná s nežádoucími účinky a nejnižší dávka se zjištěnými zdravotními benefity je 800 IU/ den (20 µg), můžeme doporučit denní dávku VD mezi 800 - 2 000 IU. Dávka 800 IU/ den dokáže udržet sérové hladiny 25(OH)D přibližně na 50 nmol/l (20 ng/ ml) u zdravých jedinců, což je zmíněná hranice pro optimální prevenci rizik. 2 000 IU/ den dosahuje sérových hladin 30 ng/ ml. (Amrein et al., 2020)

Horní hranice příjmu VD bez lékařského dohledu jsou následující:

Tabulka č. 3: *Horní hranice příjmu vitamínu D*

Věk [roky]	Dávka vitamínu D [IU/den]
0,5	1 000
0,5 - 1	1 500
1 - 3	2 500
4 - 8	3 000
8 +	4 000

(Holick et al., 2011)

4.2 Korekce deficitu D

Pro korekci deficitu VD je zapotřebí přijímat ve věku 0 - 1 rok 2 000 IU/ den, 1 - 18 let 4 000 IU/ den, 19+ let 10 000 IU/ den. (Holick et al., 2011)

Hypovitaminóza D narušuje absorpci vápníků ve střevě, vede k sekundární hyperparatyreóze a riziku úbytku kostní tkáně. Absorpce kalcia ve střevě dosahuje svého maxima při sérových hladinách 25(OH)D mezi 75 - 100 nmol/l (30 - 40 ng/ ml). Při suplementační dávce v rámci doporučených hodnot není třeba kontrolovat vápník v moči a v séru či renální funkce. (Amrein et al., 2020; Kennel et al., 2010)

4.3 Suplementace a obezita

Doporučené dávky suplementovaného VD u obézních osob byly získány na základě naměřených koncentrací 25(OH)D v séru. Například světová společnost Endocrine society navrhuje dávky 6 000 - 10 000 IU/ den pro udržení hladiny 25(OH)D na 30 ng/ml. Doporučení pro střední Evropu zastávají 1 600 - 4 000 IU/ den. Přesné sérové hladiny 25(OH)D ke kterým cílíme jsou stále předmětem debat. Nicméně mají tendenci se pohybovat v rozmezí 20 - 40 ng/ ml séra. (Bassante et al., 2019)

Dle Bassante et al. (2019) 100 IU/ den zvyšuje sérový 25(OH)D přibližně od 0,5 - 1,5 ng/ ml. Vyšší dávky mají paradoxně nižší účinnost, zvyšují sérový VD přibližně o 0,4 - 0,7 ng/ ml za každých 100 IU.

Redukce tukové hmoty může mít za následek zvýšení sérové koncentrace 25(OH)D. VD se v tomto případě uvolňuje z tukové tkáně. Klinicky významný nárůst 25(OH)D (> 3 ng/ml) nastane při redukci alespoň 10 % tělesné hmotnosti. Nabízí se zaměřit se primárně na redukci hmotnosti pro řešení zdravotních potíží souvisejících s VD místo navýšení jeho suplementace. Redukce hmotnosti není ovšem dostatečnou intervencí a určitá suplementace VD je stále zapotřebí. (Bassatne et al., 2019)

4.4 Hypervitaminóza D

Neexistuje zatím žádný mezinárodní konsensus na nejvyšší bezpečné množství VD pro suplementaci. EFSA (European Food and Safety Authority) ovšem doporučuje nepřekračovat 4 000 IU/ den (100 µg). Studie neprokázaly, že by podávání 50 000 IU VD obtýden (tedy 3 571 IU/ den) po dobu několika let způsobilo hyperkalcémie nebo jiné symptomy hypervitaminózy D. Výsledky studií se suplementací 10 000 IU/ den se již rozcházejí. Zatímco některé studie neobjevily žádné nežádoucí účinky u zdravých dospělých, jiné hovoří o narušené kostní denzitě. Nadměrná suplementace VD sice může vést k hyperkalcémii, avšak případy toxicity VD jsou velice vzácné a objevují se jen při závažném a dlouhodobém překračování doporučené suplementace VD. Závažným překročením bezpečných dávek myslíme užívání megadávek VD, které překračují doporučenou denní dávku VD více než 50krát. Dlouhodobé užívání znamená v tomto případě období několika měsíců. Toxická dávka je 40 000 IU/ den. Nejnižší hladina 25(OH)D asociovaná s toxicitou u pacientů bez primární hyperparatyreózy a s normální renální funkcí je 80 ng/ml. Obvykle ovšem s toxickými účinky spojujeme hladinu 150 ng/ml. (Amrein et al., 2020; Furková & Dobrovanov, 2020; Kennel et al., 2010)

Toxické množství VD nemůže být určeno pouze na základě zvýšené hladiny 25(OH)D. Rozeznáváme ho ve spojitosti se syndromem hypervitaminózy D a hyperkalcémií, občas i s hyperfosfatemií a hyperkalciurií (polyurie, ledvinové kameny). Symptomy hyperkalcémie jsou nauzea, dehydratace a zácpa. Samotná hypervitaminóza D bez hyperkalcémie není přímo naléhavý případ, i přesto se snažíme nalézt etiologii. (Kennel et al., 2010)

5. Prevalence deficitu

Optimální hladiny VD v séru jsou stále předmětem debat. Pohybují se mezi 25 - 80 ng/ml (60 - 200 nmol/l). Insuficiencí se obvykle nazývá koncentrace < 30 ng/ml (75 nmol/l) a deficitem < 20 ng/ml (50 nmol/l). Vyskytují se ovšem i názory, že nejnižší suficientní hladina VD je pouze 15 ng/l (38 nmol/l). Sérová hladina 25(OH)D je považována za nejvhodnější marker stavu VD a spolehlivě odráží volné frakce metabolitů VD. (Amrein et al., 2020; Kennel et al., 2010; Mostafa & Hegazy, 2015)

Deficit VD jako klinický syndrom je způsobený nízkou hladinou cirkulujícího 25(OH)D. Obvykle jej můžeme rozpoznat na základě následujících symptomů: nízká exkrece vápníku (měřeno po dobu 24 hodin), zvýšená koncentrace parathormonu, zvýšená koncentrace fosfátů, nízká sérová koncentrace vápníků, osteopenie či osteoporóza, fraktura způsobená mírným traumatem. (Holick et al., 2011; Kennel et al., 2010)

Kennel et al. (2010) zkoumali prevalence deficitu VD u různých skupin pacientů ve střední zeměpisné šířce. Deficit si definovali jako sérové hladiny 25(OH)D pod 25 ng/ml. U klientů domova seniorů (s průměrným věkem 81) pozorovali prevalenci deficitu 25 - 50 %. U ambulantních pacientek starších 80 let byla prevalence 44 %. U žen s osteoporózou (70 - 79 let) 30 %. U dospělých hospitalizovaných pacientů (průměrně 62 let) 57 %. (Kennel et al., 2010)

Deficity nutrientů jsou obvykle výsledkem nedostatečného příjmu, narušené absorpce či metabolismu, zvýšené potřeby a zvýšeného vylučování. Typické skupiny s vysokou prevalencí hypovitaminózy D jsou pacienti se selhávajícími orgány zasahujícími do metabolismu VD. Typicky tedy pacienti s chronickým renálním selháním, po renální transplantaci, onemocněním jater nebo po transplantaci jater. Deficit VD se u těchto jedinců pohybuje mezi 85 až 99 %. (Amrein et al., 2020; Mostafa & Hegazy, 2015)

Indikace pro měření hladiny 25(OH)D jsou například osteomalácie, osteoporóza, rachitidy, chronická choroba ledvin, selhání jater, malabsorpční syndromy (cystická fibróza, nespecifické střevní záněty, bariatrická operace, radiační enteritida), hyperparathyroidismus, tuberkulóza, sarkoidóza, lymfomy... Zvýšenou pozornost VD bychom měli věnovat i při užívání následující farmakoterapie: protizáchvatová léčba, glukokortikoidy, léky proti AIDS, antifungální léčba, cholestyramin... Blíže budeme obecně kontrolovat těhotné a kojící ženy, seniory s historií pádů, seniory s netraumatickými zlomeninami, obézní děti a dospělé (BMI > 30 kg/m²). (Holick et al., 2011)

V současnosti je skupina dospělých ve věku 19 - 50 let v riziku deficitu VD z důvodu nižší frekvence venkovních aktivit a úzkostlivější ochrany před sluncem. Sérové hladiny VD jsou obecně nízké u velké části testované populace středního zeměpisného pásu. Nedávné studie ukazují, že přibližně 40 % Evropanů má nedostatečné hladiny VD a 13 % trpí závažným deficitem. (Amrein et al., 2020; Holick et al., 2011; Matějovská et al., 2016)

Problematika VD úzce souvisí s obezitou. VD je lipofilní látka, jejíž dostupnost se snižuje při nadbytku tukové tkáně u jedince. Existují studie, které naznačují, že by mohl existovat vztah mezi hladinou VD a incidencí *Diabetu Mellitu* (DM) typu I. i II. typu. Byla pozorována nepřímá úměra mezi intolerancí glukózy a hladinou VD. (Hrdý & Novosad, 2015)

Deficit VD je u obézních osob běžný a doporučené dávky VD pro suplementaci jsou u těchto jedinců vyšší. Od roku 1957 se prevalence obezity na celém světě ztrojnásobila. V roce 2016 mělo 39 % dospělých nadváhu a 13 % bylo obézních. Samozřejmě jsou oblasti, kde se s obézními jedinci setkáme častěji a oblasti, kde je obezita vzácnější. (Bassatne et al., 2019)

Deficit VD je u obézních lidí multifaktoriální. Na jedné straně stojí nevhodné stravovací návyky, nižší tendence k suplementaci VD, méně času stráveného na slunci. Na druhé straně se uvažují změny v aktivitě a expresi enzymatických cest zapojených v metabolismu VD. Konkrétně tedy dochází například k snížení exprese hydroxylačních enzymů v tukové tkáni. Tuk uložený v játrech způsobí úbytek 25-hydroxylázy a vyšší degradaci 25(OH)D pomocí 24-hydroxylázy. A samozřejmě ve větším těle je VD distribuován do znatelně většího objemu, koncentrace v přepočtu na ml séra tedy vyjde nižší. S tímto souvisí ukládání VD do tukové tkáně, kde se stává nevyužitelným. Naopak nebylo pozorováno omezenější množství globulinů vázajících VD u obézních osob. (Bassatne et al., 2019)

6. Skeletální účinky

Škodlivý vliv hypovitaminózy D na muskuloskeletální systém byl jeden z prvních podnětů pro pozorování působení VD na lidské tělo. 1,25(OH)₂D se váže na nitro-buněčný receptor přítomný v tenkém střevě, ledvinách a jiných tkáních. Stimuluje absorpci vápníku. Bez VD je vstřebáno asi jen 15 % vápníku přijatého stravou a 60 % fosfátů. Míru vstřebaného vápníku ovlivní pozitivně například pH prostředí, fyzická aktivita zvyšující prokrvení splanchnické oblasti. Negativně pak kompetice s hořčíkem a deficit laktázy. S VD se dostane absorpce vápníku na 30 - 40 % a fosfátů na 80 %. Účinnější vstřebávání samozřejmě znásobí hladinu vápníku v séru, kterou potřebujeme pro mineralizaci kostí za zvýšené aktivity osteoblastů. 1,25(OH)₂D také interaguje s receptorem v osteoblastech a stimuluje tím expresi aktivátoru nukleárního faktoru κ B ligandu. To má za následek indukci nezralých monocytů, které se diferencují na osteoklasty. Osteoklasty jsou schopné mobilizovat vápník a další minerály kostní tkáně. V ledvinách 1,25(OH)₂D podporuje reabsorpci vápníku z glomerulárního filtrátu. (Amrein et al., 2020; Furková & Dobrovanov, 2020; Holick et al., 2011; Hrdý & Novosad, 2015)

Patologie charakterizovaná poruchou popsaného mechanismu je osteoporóza. Osteoporózu určujeme dle snížené denzity kostního materiálu, která má tendenci korelovat se sérovými hladinami VD. Metaanalýzy klinických studií ukazují, že suplementace VD v dávce větší než 400 IU/ den snižuje riziko neobratlových zlomenin o 20 %. Sérové koncentrace 25(OH)D asociované s redukcí zlomenin se pohybují okolo 74 nmol/l. (Hrdý & Novosad, 2015; Sozen et al., 2017)

Dle Holick et al. (2011) potřebují dospělí jedinci ve věku 19 - 50 let pro maximalizaci kostní a svalové funkce přijímat alespoň 600 IU VD/ den. Ovšem pro permanentní udržení hladin 25(OH)D nad 30 ng/ml je zapotřebí příjem alespoň 1 500 - 2 000 IU/ den. Není jasné, jestli tato minimální suplementace je dostatečná i pro extraskeletální účinky VD.

V některých případech se při prevenci osteoporózy doporučují užívat preparáty kombinující VD a vitamín K₂ (K₂). K₂ má schopnost umožňovat modifikaci určitých proteinů, což jim umožní na sebe navázat a přenášet vápník. Tím tedy K₂ nepřímo podporuje využití vápníku kostmi a kosterní svalovinou namísto jeho ukládání v měkkých tkáních. Existují studie, které tvrdí, že suplementace K₂ může zpomalit progresi kalcifikace arterií u pacientů s chronickým renálním onemocněním. (Karpiński et al., 2017)

7. Extraskelální účinky

Současný náhled na vlivy VD se pomalu rozvíjí mnoha směry. Zahrnuje detoxikaci xenobiotik, redukci oxidativního stresu, neuroprotektivní funkce, ochranu proti mikroorganismům, imunoregulaci, protizánětlivé či dokonce antikarcinogenní působení a kardiovaskulární benefity. (Gil et al., 2018)

25(OH)D je možné hydroxylovat na 1,25(OH)₂D nejen v ledvinách, ale také v dalších tkáních, jako je například epidermis, kostní tkáň a placenta. Kalcitriol vytvořený extrarenální cestou známe pro jeho mimokostní účinky. Pro tvorbu kalcitriolu v těchto tkáních je však potřeba dostatečná zásoba kalcidiolu v játrech. (Furková & Dobrovanov, 2020)

Mechanismus působení kalcitriolu je zprostředkován jaderným receptorem pro VD. Po vstupu do buňky se 1,25(OH)₂D váže na VDR. VDR tvoří heterodimer s X receptorem kyseliny retinové (RXR, retinoid X receptor), který se dále přesouvá do jádra buňky. Dimer VDR-RXR se dále váže na VDRE (element odezvy na vitamín D, vitamin D responsive element) v promotorové oblasti cílového genu. Exprese tohoto genu je regulována negativně či pozitivně. (Furková & Dobrovanov, 2020; Gil et al., 2018)

7.1. Buněčná signalizace

Role VD v homeostatické signalizaci je rozsáhlá. VD inhibuje několik cest souvisejících se záněty a buněčnou proliferací, například: (Christakos et al., 2013)

- aromatázu, tedy enzym pro přeměnu testosteronu na estrogen
- COX 2 (cyklooxygenáza 2), enzym katalyzující přeměnu kyseliny arachidonové na prostaglandiny. COX 2 má zásadní roli v reakci na virové infekce a reguluje expresi mnoha sérových proteinů. Napomáhá k rozvoji zánětu, horečky a bolestivých vjemů. (Baghaki et al., 2020; Tremi et al., 2021)
- prostaglandinové receptory
- NF-κB (jaderný faktor kappa, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), transkripční faktor regulující aktivaci genů a podílející se na imunitní odpovědi a buněčně diferenciaci. (Hayden & Ghosh, 2011)
- HIF-1 (hypoxií indukovaný faktor-1, hypoxia induced factor-1), protein aktivovaný v prostředí s nízkou koncentrací kyslíku, regulační geny pro diferenciaci buněk, angiogenezi a buněčnou adaptaci na nízký kyslík. (Ke & Costa, 2006)
- VEGF (Vaskulární endoteliální růstový faktor, vascular endothelial growth factor), protein podílející se na růstu cév a angiogenezi (Goel & Mercurio, 2013; Christakos et al., 2013)

Stimuluje:

- IGFBP-3 (protein vázající růstové faktory podobné inzulinu 3, insulin-like growth factor binding protein 3), protein regulující aktivitu IGF (růstový faktor podobný inzulinu), podílí se na růstu a diferenciaci buněk. (Cai, et al., 2020)
- Epiteliální kadherin, transmembránový protein podílející se na adhezi epiteliálních buněk. Podílí se na udržování tvaru epitelu a komunikaci mezi buňkami. (Christakos et al., 2013; Wong et al., 2018)

7.2. Diferenciace a proliferace kožních buněk

Efekt VD na buněčnou signalizaci již byl krátce zmíněn. Tyto pochody se uplatňují i při regulaci diferenciace kožních buněk. 1,25(OH)₂D indukce expresi involukrinu, transglutamináz, lorikrinu a filagrinu a podporuje tvorbu zrohovatělého obalu keratinocytů za současné inhibice jejich proliferace. Za tyto funkce vděčíme schopnosti VD indukovat kalciové receptory. (Mostafa & Hegazy, 2015)

7.2.1. Fotoprotekce

Některé studie, převážně *in vitro* a studie provedené na myších, testovaly topickou aplikaci 1,25(OH)₂D na pokožku před jejím vystavením UV záření. VD údajně snižuje poškození DNA, erytém a apoptózu způsobenou UV zářením. Mechanismy účinku VD nejsou v tomto případě zcela jasné. Nicméně se předpokládá, že fotoprotektivního účinku dosahuje VD kombinací genomické a negenomické cesty. (Mostafa & Hegazy, 2015)

7.2.2. Kožní deriváty

VD může mít vliv na průběh vlasového cyklu. Pár studií zkoumalo roli VD ve vývoji alopecie vyvolané chemoterapií s nadějí na její zmírnění. V buňkách mezodermálních papil a keratinocytech vnější epidermální pochvy vlasových folikulů probíhá exprese VDR v různé míře v závislosti na fázi vlasového cyklu. Topické použití kalcitriolu podle některých výzkumů chrání vlasy proti alopecii při probíhající chemoterapeutické léčbě (konkrétně při léčbě paclitaxelem a cyklofosfamidem). Tyto výsledky jsou však závislé na použité chemoterapeutické látce a dávce aplikovaného VD. (Mostafa & Hegazy, 2015)

7.3. Onkologická onemocnění

Spekuluje o dopadu VD v odvětví onkologie. 1,25(OH)₂D řadíme k iniciátorům diferenciace a apoptózy maligních buněk, v některých případech inhibuje proliferaci buněk. Výzkum byl proveden například u kolorektálního karcinomu, karcinomu štítné žlázy a prostaty. Snížení úmrtnosti na karcinom se u pacientů podrobených studii pohybovalo okolo 29 % při zvýšení hladiny 25(OH)D o 25 nmol/l. Jako příčinu snížení

úmrtnosti vědci označili snížení invazivity, angiogeneze a následně i metastatického potenciálu nádoru. Tato data ovšem nejsou dostatečná pro objektivní uznání VD jako determinantu úmrtnosti. (Furková & Dobrovanov, 2020; Hrdý & Novosad, 2015)

7.4. Renální a kardiovaskulární funkce

VD se ukazuje jako důležitý pro regulaci proteinurie a snížení aktivity renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Dále se zkoumá vliv deficitu VD na prevenci vaskulární kalcifikace, hypertrofii srdce a progresi kongestivního srdečního selhání. Nedostatek VD může také přispívat k ukládání kolagenu a zvýšené tuhosti arterií. Tyto teorie jsou stále ve fázi výzkumu. (Christakos et al., 2013; Furková & Dobrovanov, 2020; Hrdý & Novosad, 2015)

Randomizovaná kontrolovaná studie zkoumala dopad korekce deficitu VD na potřebu erythropoetinu (EPO) u hemodialyzovaných pacientů. Ukázalo se, že nedostatek 25(OH)D vedl ke zvýšení lokálního zánětu u pacientů s renálním selháním, kterým poté anémie snižuje kvalitu života a zvyšuje mortalitu. Buňky imunitního systému disponují mechanismy potřebnými k přeměně 25(OH)D na 1,25(OH)2D a tato lokální produkce má imunomodulační vlastnosti. Nedostatek 25(OH)D může teoreticky omezit lokální hydroxylaci a zvýšit lokální zánět. (Christakos et al., 2013; Kumar et al., 2011)

U pacientů se selháním ledvin na hemodialýze je deficit 25(OH)D obvyklý, hlášen je u více než 80 % případů. Běžně se jim podává 1,25(OH)2D3 pro prevenci sekundární hyperparatyreózy a ztráty kostní hmoty. Nicméně již méně obvyklá je suplementace 25(OH)D a dopad nedostatku sérového 25-hydroxyvitamínu D zatím není zcela objasněn. (Christakos et al., 2013; Kumar et al., 2011)

Ve studii, která proběhla v letech 2018 až 2019 a zahrnovala 69 dětských pacientů s koronární chorobou, byla zkoumána souvislost mezi perioperačními hladinami VD a zdravotním stavem po operaci s kardiopulmonálním bypassesem. Zdravotníci odebrali vzorky krve pacientů před operací, okamžitě po operaci a 24 hodin po operaci. U 34 jedinců byl před operací deficit D, po operaci u 63 jedinců. Průměrně se zjistil 42% pokles hladiny 25(OH)D okamžitě po operaci. Změny koncentrace ionizovaného vápníku byly spojeny s protichůdnými změnami koncentrací parathormonu. Nižší hladiny 25(OH)D po operaci souvisely s vyšším maximálním skóre vazoaktivního ionotropu (VIS, vasoactive ionotropic score) v prvních 24 hodinách po operaci. Vysoké VIS signalizuje horší rekonvalescenci. Nižší hladiny 25(OH)D po operaci obvykle znamenají vyšší potřebu inotropní podpory po operaci. (Dohain et al., 2020; Gaies et al., 2014)

Přestože VD má nejspíše své obecné benefity v rámci kardiovaskulární soustavy, nezdá se, že by suplementace VD zlepšovala krevní tlak, tuhost arterií či centrální

hemodynamiku. Data z dosavadních studií jsou ovšem nedostatečná. (Veloudi et al., 2017; Hiemstra et al., 2019)

7.5. Metabolické funkce

Role VD v energetice nebyla dostatečně prozkoumána. Víme, že VDR jsou vysoce koncentrovány v kristách vnitřní membrány mitochondrií. Nedávný výzkum ukázal, že hladina VD souvisí s maximálním příjmem kyslíku, a že doplňování VD zvyšuje fyzickou zdatnost sportovců. (Christakos et al., 2013)

7.5.1. Metabolismus glukózy

Observační studie ukazují souvislost mezi deficitem VD a vznikem metabolického onemocnění *diabetes mellitus 2. typu* (DMII), který se stává globálním problémem. Na světě jím trpí miliony jedinců. Hypovitaminóza D je také rizikovým faktorem pro rozvoj jaterní steatózy. Aktivace jednoho z významných metabolických enzymů glukózy je na VD částečně závislá, a snížená aktivace AMP-kinázy zhorší inzulínovou rezistenci v játrech. VD také nepřímo ovlivňuje účinek inzulínu skrze regulaci intracelulární koncentrace vápenatých iontů, které musí být v inzulín-dependentních tkáních udržovány v optimálním rozmezí. Změny koncentrace vápenatých iontů vedou k poruše přenosu inzulínového signálu a snížení aktivity transportéru glukózy 4. (Pithová, 2017; Li et al., 2018)

VD může zároveň ovlivňovat citlivost k inzulínu prostřednictvím RAAS, neboť potlačuje tvorbu reninu a působí na RAAS i přímo v pankreatických ostrůvcích. 1α -hydroxyláza, přítomná v β -buňkách Langerhansových ostrůvků, aktivuje 25(OH)D a přispívá tak k zvýšení syntézy inzulínu. Vznik diabetu je často spojen s geny kódujícími proteiny nezbytné pro normální funkci β -buněk a imunitního systému. VD zvyšuje expresi calbindin-D28k, která zlepšuje tok extracelulárního vápníku do β -buněk, což následně stimuluje sekreci inzulínu. Kromě toho calbindin-D28k inhibuje tvorbu volných radikálů a chrání β -buňky před apoptózou. Vzhledem k tomu, že větší operační výkony způsobují metabolický stres a hyperglykémii, může být přítomnost VD u pacientů podstupujících operaci klíčová pro zachování normální hladiny inzulínu a minimalizaci stresu na β -buňky. Je však třeba mít na paměti, že v současné době se jedná spíše o asociaci než o prokázanou kauzalitu. (Furková & Dobrovanov, 2020; Li et al., 2018; Pithová, 2017)

7.6. Imunologické funkce

VD má v imunitním systému řadu důležitých účinků, a to jak lokálních, tak i celkových. Jeho hlavní funkce v imunitním systému si můžeme rozdělit na imunoprotektivní a imunomodulační. Imunoprotektivní funkce zahrnují podporu aktivity monocytů a makrofágů (včetně stimulace makrofágového katelicidinu - endogenního

antimikrobiálního endotoxin vázajícího peptidu), které jsou důležité pro boj s infekcemi a snížení produkce prozánětlivých cytokinů, které mohou poškodit tkáň, i když jsou do jisté míry pro naše tělo esenciální. Imunomodulační funkce zahrnují schopnost VD ovlivňovat aktivitu T a B-lymfocytů a snižovat produkci interleukinů. (Amrein et al., 2020; Furková & Dobrovanov, 2020; Holick et al., 2011)

Cytokiny produkované různými T-lymfocyty amplifikují i utlumují (VD zprostředkovanou) produkci katelicidinu. Dokonce se zdá, že i produkce cytokinů monocyty může být klíčová pro samotný metabolismus VD v těchto buňkách. Navíc se domníváme, že 1,25(OH)₂D inhibuje za určitých okolností funkci antigen prezentujících buněk (makrofágů, dendritických buněk) a tím podporuje toleranci T-lymfocytů vůči antigenům. (Mostafa & Hegazy, 2015)

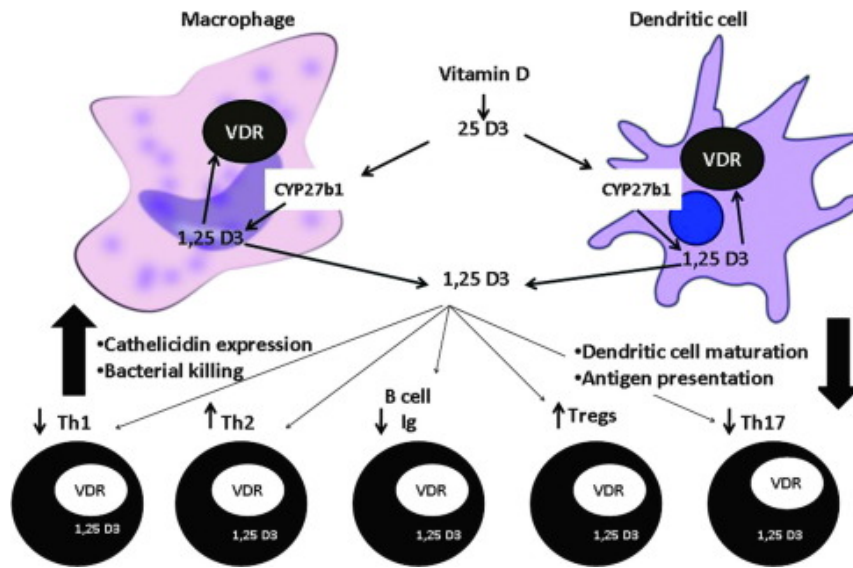
Imunomodulační funkce VD jsou svým způsobem zřetelné například u pacientů s autoimunitními chorobami, jako například roztroušená skleróza, autoimunitní encefalitida, idiopatické střevní choroby a *lupus erythematoses*. U uvedených chorob je často pozorována nízká hladina 25(OH)D ve srovnání se zdravou populací. Tento trend se dle epidemiologických dat projevuje silněji směrem od rovníku k pólům, kde je deficit VD i autoimunitní onemocnění prevalentnější. (Hrdý & Novosad, 2015)

VD je v průběhu imunitních reakcí vcelku pevně ukotven, a proto se domníváme, že obranyschopnost organismu proti infekci bude záviset na dostupném množství 25(OH)D. Obranyschopností se v tomto kontextu myslí podpora reakce proti infekčnímu agens i prevence přehnané imunitní reakce. (Mostafa & Hegazy, 2015)

7.6.1. Kožní bariéra

1,25(OH)₂D reguluje metabolismus glukosylceramidů, které se podílí na kožní bariéře. Dále VD indukuje TLR2 (receptor podobný genu toll, toll-like receptor 2) a jeho koreceptory CD14 (diferenciační skupina 14, cluster of differentiation 14). TLR2 a CD14 jsou receptory, které rozpoznávají specifické struktury, a tím se podílí na mechanismech vrozené imunity. Aktivací TLR2 a CD14 se spouští sekvence reakcí, která vede k syntéze genového produktu CYP27B1 a následně také k produkci katelicidinu, který je zodpovědný za usmrcení mikroorganismů. Studie provedené na myších, kterým chyběl buď VDR nebo CYP27B1, prokázaly poruchu kožní bariéry a vrozené imunitní reakce. Podobně studie na lidech s deficitem VD ukázaly horší TLR2 zprostředkovanou indukci katelicidinu u monocytů. (Mostafa & Hegazy, 2015)

Obrázek č. 4: *Působení vitamínu D na imunitní systém* (Mostafa & Hegazy, 2015)



T a B lymfocyty jsou již součástí adaptivní imunity, která se vyvíjí během života organismu jako odpověď na specifické patogeny. VDR se vyskytuje v těchto buňkách a jeho exprese má imunologické funkce pouze u proliferujících se buněk. To znamená, že VD je aktivní pouze u dělících se buněk. Domníváme se, že by 1,25(OH)₂D mohl mít antiproliferativní účinky na některé tyto buňky imunitního systému. Jedním z hlavních cílů 1,25(OH)₂D pro supresi by mohly být Th (pomocné T lymfocyty, T helper lymphocytes). (Mostafa & Hegazy, 2015)

In vitro pokusy demonstrovaly inhibici Th1 cytokinů a stimulaci Th2 cytokinů VD. Při pokusech na myších VD také inhiboval Th17 a tím zapříčinil nižší produkci IL-17 (interleukin 17). Tyto zmíněné cytokiny a jejich poměry jsou základem pro přiměřenou a rovnovážnou imunitní odpověď. (Mostafa & Hegazy, 2015)

Treg (regulační T lymfocyty) ovlivňuje VD přímo i nepřímo. Nepřímo skrze působení na výše popsané APC (antigen prezentující buňky, antigen presenting cells). I samotné APC pak zprostředkují konverzi 25(OH)D na 1,25(OH)₂D, který se stává součástí přímé parakrinní působnosti VD na Treg. Přímý autokrinní vliv se děje uvnitř Treg buněk. Treg vystavené vyšším hladinám kalcitriolu se za určitých podmínek dělí rychleji a produkují více cytokinů. Studie ukazují, že vyšší hladiny VD mohou znásobit počet Treg buněk v těle, což může pomoci regulovat imunitní odpověď a redukovat riziko autoimunitních onemocnění. (Mostafa & Hegazy, 2015)

U B-lymfocytů se po delší dobu zdálo, že VD se dotýká jejich proliferace a produkce imunoglobulinů pouze nepřímo skrze Th. Dnes již známe jisté přímé působení 1,25(OH)₂D na homeostázu B-lymfocytů, včetně inhibice plazmatických buněk a diferenciacie paměťových buněk. (Mostafa & Hegazy, 2015)

7.6.2. Plicní záněty

I v plicích jsou pravděpodobně imunomodulační i protiinfekční funkce významné. Suplementace VD u pacientů s deficitem tohoto vitamínu může mít přímý protizánětlivý účinek. Například u pacientů s akutním respiračním selháním způsobeným komunitními infekcemi nebo u pacientů s *astmatem bronchiale*, kteří trpěli těžkým deficitem VD, došlo při korekci deficitu VD ke snížení zánětlivého procesu v plicích. Imunomodulační účinky VD pramení primárně z následujících faktorů:

- lokální inhibice aktivity nukleárního faktoru- κ B (transkripční faktory regulující imunitní odpověď)
- inhibice mitogenem aktivované proteinkinázy (enzymy ovlivňující expresi genů, proliferaci a apoptózu)
- snížení sekrece zánětlivých cytokinů a chemokinů zapojených do zánětlivého procesu v plicích
- extravaskulární sekrece interleukinů - například IL-1, IL-6, IL-8
- podpory proliferace monocytů a makrofágů

1,25(OH)₂D se také podílí na snižování oxidativního stresu inhibicí anti-proteázové aktivity a působením na NRF2 (jaderný transkripční erytematózní faktor 2, Nuclear erythroid 2-related factor 2), tedy faktor regulující transkripci většiny antioxidantních genů. (Amrein et al., 2020)

V neposlední řadě inhibuje 1.25(OH)₂D expresi několika metaloproteinů v buňkách hladké svaloviny dýchacích cest a v alveolárních makrofázích. Tímto procesem se VD podílí na remodelaci tkáně pomocí regulace aktivace hladké svaloviny a ukládání fibroblastů do extracelulární matrix. (Amrein et al., 2020)

Vědci z Nizozemí se zaměřili na studii spojitosti mezi plazmatickými hladinami 25(OH)D a funkcí plic u pacientů trpících CHOPN (chronickou obstrukční plicní nemocí). CHOPN je charakterizována přetrvávajícím omezením průtoku vzduchu a souvisí s lokální zánětlivou odpovědí. Vedle poškození plic se CHOPN stává stále více uznávaným systémovým onemocněním, spojeným s komorbiditami, jako jsou osteoporóza, kardiovaskulární choroby, poškození ledvin a psychické poruchy. Nizozemská studie ukázala, že 58% pacientů s CHOPN trpělo deficitem VD, což může být způsobeno nevhodnou stravou, nedostatečnou expozicí slunečnímu záření, rychlejším stárnutím kůže kvůli kouření, funkčními poruchami ledvin a léčbou kortikosteroidy. Nedostatek VD může mít vliv na muskuloskeletální soustavu těchto pacientů, na jejich výkon při cvičení a zvyšovat riziko exacerbací onemocnění plic. Výzkum také naznačil, že koncentrace sérového VD pozitivně působí na plíce zdravé populace, což se projevuje větším maximálním výdechem a vyšší kapacitou plic.

Výzkum ovšem mohl být zkreslen jinými faktory a vlivy VD nebyly dostatečně prozkoumány u chronických plicních chorob. (Christakos et al., 2013)

7.6.3. Seps

Seps je závažná systémová komplikace, charakterizovaná generalizovaným zánětem, často vedoucím k orgánovému selhání a vysoké úmrtnosti. U pacientů v sepsi byl často naměřen deficit VD, což vedlo k růstu zájmu o roli VD v kontextu infekcí, obzvláště ve spojitosti s expresí VDR v buňkách vrozené a adaptivní imunity. VD slouží jako spoj mezi aktivací Toll-like receptorů (TLR) a antibakteriální odpovědi imunitního systému. *In vivo* bolusová suplementace megadávkami VD (400 000 IU/ 1 bolus) v raném stupni sepsy vedla k bezpečnému a rychlému nárůstu sérových hladin VD a také katelicidinu. Tato zjištění byla potvrzena významnou redukcí IL-1 β a IL-6, které hrají důležitou roli v časně fázi zánětlivé odpovědi. (Amrein et al., 2020)

7.7. Centrální nervová soustava

7.7.1. Kognitivní funkce

Dlouhodobý deficit 25(OH)D je asociován s úbytkem kognitivních funkcí na základě schopnosti VD působit na nervové synapse po navázání se na své receptory v mozku. Spekuluje se o možných rolích VD v etiologii neurologických a neuromuskulárních poruchách. (Furková & Dobrovanov, 2020; Gil et al., 2018; Hrdý & Novosad, 2015)

Metabolity VD volně prostupují hematoencefalickou bariérou až k nervovým a gliovým buňkám. Mikroglie syntetizují kalcitriol *in situ*. Kalcitriol inhibuje syntézu syntázy oxidu dusnatého, což vede k pozitivní regulaci glutathionu. Tento proces by mohl vést k neuroprotekcí či neuromodulaci. Syntéza kalcitriolu nemusí probíhat v dostatečné míře při nízkých hladinách 25(OH)D. (Gil et al., 2018)

Další mechanismy, které by mohly vysvětlit jevy spojené s neurologickým poškozením jsou:

- Tvorba a agregace β -amyloidu
- Dysregulace GABAergní aktivity
- Dysregulace NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptoru, tedy glutamátového receptoru na povrchu nervových buněk sloužícího k přenosu informací mezi neurony. NMDA receptor se podílí na plasticitě mozku - na učení a paměti - a na regulaci neurodegenerativních procesů. (Babaei, 2021)
- Zvýšený vstup vápníku do neuronů
- Vazoprotekce (Christakos et al., 2013)

S nízkými hladinami 25(OH)D by teoreticky mohla souviset patologie deprese, roztroušené sklerózy, mrtvice, demence a jiných kognitivních poškození u starších osob.

Dle statistických údajů byli lidé ve Velké Británii ve věku nad 65 let s deficitem VD až třikrát náchylnější ke kognitivním poruchám než jedinci s hladinami 25(OH)D v normě. Je ovšem pravděpodobné, že tento deficit byl spíše důsledkem progresu onemocnění než jeho příčinou. Zatím neexistují žádné prokázané pozitivní účinky suplementace VD na tuto problematiku. Důkazy o neuroprotektivních účincích VD máme zatím spíše z *in vitro* zvířecích studií. (Brouwer-Brolsma et al., 2013; Christakos et al., 2013)

Alzheimerova choroba je v současné době opředená mnoha nepotvrzenými domněnkami. Jedna z nich je asociace s polymorfismem neurálního receptoru pro D, který způsobuje sníženou afinitu k VD. Existuje zároveň potenciální spojení mezi VD a Parkinsonovou chorobou. V *substantia nigra* se vyskytuje ve vysokém množství VDR i 1 α -hydroxyláza. Tyto enzymy potřebujeme pro produkci kalcitriolu. Nemůžeme ovšem říci, že narušení produkce kalcitriolu v *substantia nigra* závisí hlavně na dostupnosti 25(OH)D. (Hrdý & Novosad, 2015; Gil et al., 2018)

Stav kognitivních funkcí seniorů má samozřejmě spojitost s rizikem pádů. Důsledkem pádu u křehkých seniorů bývá častěji přítomna fraktura femuru. Nízké hladiny 25(OH)D se ale převážně podílí na riziku pádů a následcích z pádů plynoucích svým vlivem na sarkopenii a osteoporózu. (Hrdý & Novosad, 2015)

S přibývajícím věkem kůže ztrácí schopnost syntetizovat VD, ledviny hůře hydroxylují 25(OH)D a střeva vstřebávají méně vápníku na podnět 1,25(OH)2D. Proto je tematika VD u starší populace aktuální. (Christakos et al., 2013; Veldurthy et al., 2016)

7.7.2. Úzkost a deprese

Deprese a úzkost jsou poruchy nálad narušující naše zdraví a kvalitu života. Jedna z hypotéz tvrdí, že jejich patofyziologie spočívá v oxidativním stresu a zánětu. Proto se výzkumy zaměřují na antioxidanty včetně VD, který také do jisté míry dokáže bojovat proti oxidativnímu stresu. Vyplývají na povrch asociace mezi deficitem VD a symptomy deprese a úzkosti. (Akpınar & Karadağ, 2022)

Již výše bylo zmíněno, že VD dokáže prostupovat hemoencefalickou bariérou. VDR nacházíme v prefrontálním kortexu, hipokampu, cingulárním kortexu, hypotalamu a *substantia nigra*. Enzym 1 α -hydroxyláza (CYP27B1) je hojně přítomen v různých typech buněk mozku, obzvláště pak v amygdale a gliových buňkách hypotalamu. (Akpınar & Karadağ, 2022)

Kalcitriol se pravděpodobně podílí na regulaci syntézy neurotransmiterů, jmenovitě serotoninu, dopaminu, neradrenalinu a adrenalinu, které jsou s patologií poruch nálad spojovány. Regulace syntézy by se mohla uskutečnit pomocí regulace exprese tyrosi-hydroxylázového enzymu. Zároveň VD chrání serotonergní neurony svým neurotrofním účinkem a podporuje syntézu serotoninu. Uvádí se také účast VD v metabolismu neurotransmiterů a omezení jejich degradace. Další teorií spojující

depresi a VD je vyrovnaní dysbalance mezi vápníkem a kyselinou γ -aminomáselnou. (Akpınar & Karadağ, 2022)

O podobných hypotézách se dočteme i v souvislosti s úzkostí. V mnoha případech se jedná spíše o pouhou asociaci deficitu VD s afektivními poruchami. Výsledky studií na toto téma jsou ovšem protichůdné. Nejednotnost výsledků se přičítá lišícím se faktorům, jako je závažnost příznaků poruch nálad, dávka suplementace, doba trvání suplementace, odlišné počáteční hladiny 25(OH)D a rozdílné pokusné skupiny. (Akpınar & Karadağ, 2022; Bicikova et al., 2015; Casseb et al., 2019)

7.8. Kosterní svalstvo

Populace vyspělých zemí obecně stárne a délka dožití jedince se prodlužuje. S vyšším věkem se stává relevantním pojem geriatrické křehkosti neboli fragility. Jedná se o nestabilní a rizikový stav, kdy senior potřebuje pomoc při běžných denních aktivitách. Takoví pacienti bývají silně omezeni v pohybu. K příznakům fragility patří nezáměrný pokles hmotnosti (včetně svalové hmoty), zpomalená motorická aktivita, snížená výkonnost a svalová slabost. Geriatrická křehkost je teoreticky reverzibilní proces. Naším hlavním cílem by v takovém případě byla náprava sarkopenie. (Hrdý & Novosad, 2015)

Deficit VD bývá spojován s patogenezí a klinickou progresí chronických onemocnění vysoce prevalentních u seniorů. Obecně deficit VD spojujeme se snížením pohyblivosti a ztrátou soběstačnosti. Otázku, zda VD zpomaluje stárnutí, nelze snadno zodpovědět. Jak již bylo zmíněno, data z literatury naznačují, že VD může ovlivnit změny ve složení těla, nerovnováhu mezi příjmem a výdejem energie a ztrátu neuronů a neurální plasticity. (Christakos et al., 2013)

Několik metaanalýz popsalo redukci pádů spojenou s intervencí deficitu VD. Byla popsána nižší svalová síla, svalová hmota a nižší fyzická zdatnost u pacientů s nízkou hladinou 25(OH)D v séru. VD by měl mít pozitivní vliv na rozvoj a regeneraci svalové hmoty. Úbytek svalové hmoty, zvláště pak svalových vláken 2. typu, ovlivňuje soběstačnost staršího pacienta. Nižší svalová síla a zvýšené riziko pádů u seniorů se ukazuje při sérové koncentraci 25(OH)D pod 30 nmol/l (12 ng/ml). (Furková & Dobrovanov, 2020; Holick et al., 2011; Hrdý & Novosad, 2015; Matějovská et al., 2016)

Myopatie, jakožto součást syndromu deficitu VD, zahrnuje proximální svalovou slabost a difúzní bolest svalů. U některých postižených se tyto potíže projeví kulhavou chůzí. Suplementace s efektem zvýšení svalové síly u seniorů se pohybuje v rozmezí 700 - 1 000 IU/ den. Usilujeme o sérové koncentrace alespoň 60 nmol/l (24 ng/ml). K seniorům přistupujeme z nutričního hlediska komplexně, chceme předcházet či napravit kachektický stav. Nedílnou součástí je samozřejmě rehabilitace, jejíž úspěšnost může

nutriční podpora významně ovlivnit. (Furková & Dobrovanov, 2020; Holick et al., 2011; Hrdý & Novosad, 2015; Matějovská et al., 2016)

Jedna z provedených randomizovaných dvojitě zaslepených studií ukázala, že denní dávka 800 IU VD navyšuje po 2 - 12 měsíční intervenci u osob starších 65 let svalovou sílu či funkci dolních končetin o 4 - 11 %, rovnováhu těla o 9 - 28% a snižuje pády až o 72 %. Tyto výsledky ukazují, že VD může snížit riziko zlomenin díky svému vlivu na svalovou sílu a prevenci pádů. Naopak suplementace VD spíše nemá vliv na výsledky grip testu. (Brouwer-Brolsma et al., 2013; Holick et al., 2011)

V minulosti provedené studie zaměřující se na účinky VD na naše tělo často zahrnovaly i jedince, kteří nebyli před počátkem studie v deficitu. Je třeba si uvědomit, že vitamíny nejsou léky a jejich účinky jsou omezené. Vitamíny nedokáží naše zdraví podpořit za určitou hranici a pouze pomáhají udržet pochody organismu v normě. Není tedy překvapivé, že studie nezohledňující hladiny VD před začátkem intervence mají smíšené výsledky. Mezi další typické problémy, které mohou ovlivnit výsledky studií účinků VD, patří příliš malý vzorek pacientů, což může ovlivnit statistickou výpovědní hodnotu výsledků. Dále se často nestanovují individuální potřeby suplementace VD, což může způsobit, že všichni účastníci studie dostávají stejné dávky tohoto vitamínu, i když jejich organismy mají odlišné požadavky na příjem VD. (Amrein et al., 2020)

7.8.1. Mechanismus působení

Svalová slabost a atrofie jsou běžným příznakem nedostatku VD. 1,25(OH)₂D by měl regulovat růst a vývoj svalů, včetně proliferace a růstu svalových buněk, vyvoláním dlouhodobých i krátkodobých účinků. Konkrétně se vlivem VD pravděpodobně navyšuje procentuální zastoupení svalových vláken 2. typu. Tyto účinky zahrnují cestu genomickou, která vede k proteinové syntéze skrze VDR ve svalu, a tu negenomickou, která je založena na regulaci vápníkového mediátorového systému. (Brouwer-Brolsma et al., 2013; Christakos et al., 2013)

Pro lepší pochopení přenosu signálu 1,25(OH)₂D v kosterní svalovině se můžeme v krátkosti podívat na jeho mechanismus konkrétněji. (Christakos et al., 2013)

Genomické

Jak již bylo zmíněno, genomické působení VD spočívá ve stimulaci proliferace a diferenciaci svalových buněk prostřednictvím aktivace genové transkripce. VD se váže na VDR v myocytech a aktivuje transkripci genů regulujících růst a diferenciaci svalových buněk. Dochází k nárůstu syntézy DNA myoblastů a následně k indukci svalově specifických proteinů vázajících myosin a vápenaté ionty. Tuto cestu lze potvrdit pomocí specifických protilátek proti VDR. Ovšem některé výzkumy využívající specifické protilátky zpochybňují výskyt VDR ve svalech, a tím i teorii o principu stimulace proteinové syntézy. (Christakos et al., 2013)

Je zajímavé, že exprese VDR ve svalové hmotě s věkem slábne. A hladiny VD silně korelují s kvalitou svalové tkáně a nízkou infiltrací svalů tukem. Občas se objevující teorie o funkci VD v prevenci obezity jsou pravděpodobně silně zkresleny rozpustností VD v tucích. Snížení či zvýšení hladin 25(OH)D jsou spíše následkem změny procentuálního zastoupení tuku. Nízké hladiny VD a vysoké hladiny parathormonu jsou silnými nezávislými rizikovými faktory pro ztrátu svalové síly a svalové hmoty. (Christakos et al., 2013)

Negenomické

Negenomické účinky VD se podílejí na rychlé regulaci kalciového mediátorového systému a regulaci signálních transdukčních drah souvisejících s růstem v buňkách kosterního svalstva. Alterace procesů s vápenatými ionty by mohla přispět ke svalové slabosti, vzhledem k jejich klíčovému postavení v procesu svalového stahu. (Christakos et al., 2013)

Interakce 1,25(OH)₂D s membránovým receptorem vede k aktivaci několika kaskád, například s počátkem u adenylycyklázy, PLC (Fosfolipáza C, phospholipase C) a IP3 (inositol-1-4-5-trifosfát). (Christakos et al., 2013)

- Adenylycykláza aktivuje syntézu cAMP (cyklický adenosinmonofosfát, Cyclic adenosine monophosphate), který poskytne podnět pro PKA (proteinkináza A), aby fosforylovala cílové proteiny.
- PLC štěpí PIP₂ (fosfatidylinositol 4,5-bisfosfát, Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) na IP₃ a DAG (diacylglycerol).
- IP₃ otevírá intracelulární vápníkové kanály, což vede k přílivu Ca²⁺ do buněk.
- DAG aktivuje PKC (proteinkináza C).
- PKC je klíčová pro řadu fyziologických procesů, jako je proliferace buněk, diferenciací, apoptóza atd. Tyto enzymové systémy se podílejí také na regulaci iontových kanálů, signalizace G-proteinů. (Christakos et al., 2013)

Vědci také zjistili, že VD urychluje přesun VDR z jádra do plazmatické membrány, a že existuje souvislost mezi VDR a TRPC3 (kanál s přechodným receptorovým potenciálem C3, transient receptor potential C3 channel). Tato souvislost naznačuje, že VDR hraje roli v aktivaci CCE (kapacitní vstup vápníku, capacitive Ca²⁺ entry). Jako důkaz využili antisense nukleotid VDR, který při jejich pokusu inhiboval VD dependentní CEE. (Holda et al., 1998, Christakos et al., 2013)

8. Rekonvalescence

Tato kapitola se zabývá vlivem nedostatku VD na rekonvalescenci v období po operačním výkonu. Navazuje na kapitolu 7, která se podrobněji věnovala mechanismu systémového působení VD a již se v ní blíže podíváme na konkrétní dopady deficitu VD na rekonvalescenci pacientů. Výzkumy ukazují zajímavé souvislosti mezi hladinami VD a pooperačním stavem pacientů, které mohou přispět k vylepšení léčby a zkrácení doby potřebné pro zotavení. Nicméně výsledky těchto studií jsou různorodé a v některých případech dokonce kontroverzní. Přestože je trend řady studií pozitivní a ukazuje na pozitivní asociaci mezi VD a dobrým pooperačním stavem pacientů, je třeba si uvědomit, že jednotlivé výsledky mohou být ovlivněny mnoha faktory.

Při zkoumání vztahu mezi hladinami VD a pooperačním stavem pacientů byla pozorována vysoká prevalence deficitu VD u pacientů v kritickém stavu. Několik studií také ukázalo, že nízké hladiny 25(OH)D jsou asociované s delší hospitalizací a vyšší mortalitou v pooperačních stavech. Nicméně není jasné, zda jsou závažnější onemocnění a polymorbidita příčinou nedostatku VD nebo zda existuje nějaká přímá souvislost.

V metaanalýze zkoumali Iglar a Hogan (2015) 31 studií zaměřených na pooperační stav pacientů a deficit VD. Ve výsledcích 26 studií vyšel alespoň jeden sledovaný faktor hůře u pacientů s nedostatkem VD. Pět studií však nenašlo žádnou asociaci mezi hypovitaminózou D a horším pooperačním stavem pacientů. (Amrein et al., 2020)

Režimy dávkování VD mohou mít různé účinky na klinické výsledky. Každodenní podávání vede k stabilním hladinám různých metabolitů VD, což může vysvětlit, proč mnoho studií s bolusovými dávkami mělo negativní výsledky. V minulosti byly bolusové dávky VD oblíbené kvůli jejich praktičnosti a compliance, ale dnes se již příliš nepoužívají kvůli vysokému riziku nežádoucích účinků. Pro demonstraci tohoto tvrzení si můžeme uvést metaanalýzu provedenou Martineau et al. (2017), která ukázala prospěšný vliv denní či týdenní suplementace VD pacientům s akutním respiračním onemocněním. Delší intervaly mezi podáváním suplementu neměly stejný účinek. U pacientů na jednotkách intenzivní péče ovšem bývá čistě pravidelné dávkování neúčinné. Pro upravení sérových hodnot je zapotřebí první bolusová dávka následovaná pravidelnou každodenní dávkou VD. (Amrein et al., 2020)

Tyto a další podněty jsou inspirací pro navazující výzkum na poli hypovitaminózy D.

8.1. Pooperační svalová síla

Samotná pooperační rekonvalescence může být často komplikována sníženou svalovou silou a funkcí, což může vést k prodlouženému hospitalizačnímu pobytu a zvýšenému riziku pro pacienta. Sérové hladiny VD jsou pravděpodobně úzce spojeny se svalovou funkcí a mobilitou u seniorů. Při sérové koncentraci 25(OH)D pod 30 nmol/l se ukazuje nižší svalová síla a zvýšené riziko pádů u geriatrických pacientů. Abychom rizikům předcházeli, podáváme seniorům VD v rozmezí mezi 700 - 1 000 IU/ den pro dosažení sérové hladiny cca 60 nmol/l. (Hrdý & Novosad, 2015)

Další studie prokázaly pozitivní vliv VD na funkční schopnosti seniorů. Matějovská et al. (2016) tvrdí, že u hospitalizovaných geriatrických pacientů pozorovali těsnou pozitivní závislost mezi sérovými hladinami VD a vstupními i výstupními výsledky testů ADL (aktivity denního života, activities of daily living) a MMSE (krátký test kognitivních funkcí, mini mental state exam). Nemocní s vyšší vstupní hladinou VD údajně vykazovali rychlejší obnovu soběstačnosti po proděláním akutní zdravotní komplikace.

Vliv VD na svalovou sílu a funkci se ovšem zkoumá u populací s různými parametry. Častými cílovými skupinami bývají sportovci a pacienti s chronickými chorobami. Existuje několik studií, které tento vliv potvrzují, ale výsledky nejsou zcela konzistentní. Kombinace suplementace VD a silového tréninku by mohla zlepšovat svalovou sílu a funkci u zdravých dospělých jedinců. Vliv VD na svalovou sílu závisí na výchozích hladinách VD v těle. Některé studie prokázaly větší míru zlepšení svalové funkce po suplementaci u osob s hypovitaminózou D. Poznatky o této problematice by do budoucna mohly ovlivnit náš náhled na podstatu korekce deficitu VD při rehabilitaci. (Antoniak & Greig, 2017; Dubnov-Raz et al., 2015; Książek et al., 2019)

8.2. Mortalita, morbidita

Hao a spol. (2020) provedli studii s cílem zjistit, zda existuje souvislost mezi koncentrací 25(OH)D v séru a vyšší mírou úmrtnosti nebo sníženou schopností seniorů samostatně chodit po operaci fraktury krčku femuru. Tato zlomenina je u seniorů asociovaná s velkou mírou úmrtnosti a nedokonalou rekonvalescencí. Studie byla provedena v severní Americe. Mortalita a morbidita se hodnotily po 30 dnech a 60 dnech od operace. Pacientům byly změřeny hodnoty sérového albuminu, 25(OH)D a hormonů příštítných tělísek. Pacienti byli rozděleni do 4 skupin dle hodnot 25(OH)D v séru: 1. < 12 ng/ ml; 2. 12 - 20 ng/ ml; 3. 20 - 30 ng/ ml; 4. > 30 ng/ ml. U pacientů se zohlednil také obecný stav výživy dle skutečnosti, jestli se jedinci vyskytovali ve vyšším riziku, nižším riziku či dobrém nutričním stavu. Celkem 73 % z 290 pacientů byly ženy, 27 % muži. Pacienti ve skupinách 2-4 častěji dosáhli samostatné chůze po 30 dnech rehabilitace, zatímco skupiny s nižšími hodnotami 25(OH)D vykazovaly i po 60 dnech vyšší míru morbidity. (Hao et al., 2020)

Také Lim et al. (2021) provedli studii, která se zaměřila na rekonvalescenci seniorů po operaci fraktury krčku femuru. Celkový počet seniorů, na kterých byla studie provedena, čítal 1 029, z nichž bylo 243 mužů a 785 žen. U 702 pacientů z tohoto počtu byla zjištěna hypovitaminóza D, tedy hladina 25(OH)D nižší než 20 ng/ml. Jako hodnocení zotavení využili údaje o délce hospitalizace, pooperačních komplikací (delirium, pneumonie, tromboembolie) a KOVAL skóre, tedy standardizované hodnocení závislosti na pomůckách při chůzi. Délka hospitalizace byla významně kratší u skupiny pacientů s hladinami VD v normě. Skupinu s normálními hladinami VD charakterizovala výrazně kratší doba hospitalizace než skupinu s deficitem VD ($2,9 \pm 11,8$ dní vs. $27,7 \pm 17,8$ dní). Deficit VD byl asociován s vyšším rizikem komplikací, jakými jsou delirium a pneumonie. (Lim et al. 2021)

Existuje vícero studií, které spojily problematiku pooperačního deliria a nedostatku VD, například práce Torbergsen et al. (2019) a Ingstad et al. (2021). Mechanismus, jakým VD dle některých teorií ovlivňuje vznik deliria, zahrnuje chronický stres a zánětlivou reakci v mozku. VD a jeho receptory hrají důležitou roli při potlačování zánětlivé reakce a při poskytování ochrany proti oxidačnímu stresu v mozkové kůře a hipokampu. Tyto oblasti jsou zodpovědné za kognici a regulaci neuroimunitního systému. (Lim et al. 2021)

Antikancerogenní účinky vykazované VD jsou stále předmětem zkoumání. Suplementace VD po operaci rakoviny jícnu může podporovat kvalitu života po operaci a prodlužovat přežití bez relapsu. Nicméně neprokázala se přímá souvislost suplementace s celkovou délkou přežití. Tyto výsledky byly získány na základě pozorování pacientů, kteří převážně neužívali doplňky stravy s VD. Pouze 16 % z nich pravidelně suplementovalo dávky 200 - 400 IU VD/ den. (Wang et al., 2016)

8.3. Pneumonie

Pneumonie je častou pooperační komplikací, která může vést k prodloužení hospitalizace, zvýšené mortalitě a nákladům na zdravotní péči. Níže uvedené studie naznačují, že by mohla existovat spojitost deficitu VD s rozvojem či průběhem pneumonie. Další výzkumy by mohly potvrdit či vyvrátit přímou souvislou deficitu VD s touto pooperační komplikací a zdokonalit nutriční péči o rizikové pacienty.

Zhou et al. (2019) spojili ve svém systematickém přehledu deficit VD s pneumonií, konkrétně tedy s komunitní nákazou přerůstající v zápal plic. Studii založili celkem na 8 výzkumech s celkem 20 966 účastníky. Deficientní pacienti ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ ng/ml) byli častěji v riziku komunitní pneumonie s poměrem šancí výskytu 1,64. Ovšem jsou potřeba další výzkumy pro zjištění efektu suplementace VD pro redukci rizika nákazy. Je pravděpodobné, že VD deficientní pacienti měli i jiné předpoklady pro horší zdravotní stav. (Zhou et al., 2019)

Dle Manaseki-Holland et al. (2010) a Yang et al. (2021) mohou bolusové megadávky VD zkrátit dobu hospitalizace a omezit recidivu pneumonie. Výzkum se soustředil primárně na děti ve významném deficitu VD. Přesto některé studie (Choudhary & Gupta, 2012; Das et al., 2023; Gupta et al., 2016) tuto hypotézu spíše popírají. Významné negativní důsledky řízené bolusové suplementace nebyly dosud popsány.

Pooperační pneumonie může být způsobena několika faktory. Mezi ně patří anestezie, mechanická ventilace, poranění průdušek a oslabení imunitního systému. Anestezie a mechanická ventilace mohou narušit dýchací cesty a snížit funkčnost plic s následným hromaděním tekutin a hlenu v plicích s vyšším rizikem bakteriální či virové infekce. Osoby s oslabeným imunitním systémem mají zvýšené riziko infekce pneumonií. Obrannoschopnost organismu zhoršují i onemocnění, jako je cukrovka, rakovina a užívání imunosupresivních léků. Je důležité zdůraznit, že pneumonie může zpomalit rekonvalescenci a prodloužit délku hospitalizace. Je v našem zájmu se pokusit předcházet i této pooperační komplikaci. (Baba et al., 2020; Chughtai et al., 2017; Sachdev & Napolitano, 2012)

8.4. Metabolismus glukózy

Správný metabolismus glukózy a kompenzace diabetu jsou klíčové faktory pro úspěšnou rekonvalescenci po operaci. V posledních letech se stále více hovoří o vlivu VD na glukózový metabolismus a jeho možném terapeutickém využití v léčbě DMII. Studie provedené *in vitro*, na zvířecích modelech i klinické studie naznačují, že deficit VD může narušovat glukózový metabolismus a mít vliv na vývoj či kompenzaci diabetu DMII. Nicméně, role VD v léčbě diabetu zatím není pevně ukotvena a nepoužívá se v klinické praxi. V této kapitole se budeme zabývat souvislostí mezi VD a glukózovým metabolismem, a zda může VD hrát nějakou roli při pooperační rekonvalescenci. (Cavalier et al., 2011; Dawson-Hughes et al., Fenteany et al., 2017; 2020; Talaei et al., 2013)

Inzulinovou rezistenci spojujeme s četnými patologickými stavy včetně hydrolázového deficitu. U osob s inzulinovou rezistencí často pozorujeme deficit sérového VD. Choroby spojené s inzulinovou rezistencí mají tendenci ke zlepšení při korekci nedostatku VD. Fenteany et al (2017) provedli studii na pacientech s DMII., kteří trpěli infekcí dolních končetin, nízkou sérovou koncentrací VD a zvýšenými hladinami hormonu 17-OH-progesteronu. Pacientům vědci podávali týdně 50 000 IU VD a pozorovali zvýšení hladin 25(OH)D o 32 % a snížení 17-OH-progesteronu o 87 % (Fenteany et al., 2017)

V observačních studiích byla pozorována asociace mezi korekcí hladin VD v séru a naměřenými hodnotami HbA1c. U pacientek s gestačním diabetem byla zaznamenána horší kompenzace DM při nízkých hladinách 25(OH)D. Ovšem data na vlivu suplementace pro zlepšení kompenzace diabetu nejsou jednotná. (Pithová, 2017)

Wu et al. (2017) se zaměřili na randomizované kontrolované studie pro posouzení účinnosti suplementace VD při redukcí glykovaného hemoglobinu A1c a hladiny glukózy nalačno u pacientů s DMII. Zjistili, že suplementace VD byla asociována s nižšími hladinami hemoglobinu A1c, a že suplementace by mohla potenciálně vést ke zlepšením kompenzace diabetu ve smyslu omezení výkyvů glykémie u neobězných pacientů s DMII. (Wu et al., 2017)

Perioperační péče o diabetiky je komplexní tematika, která je zásadní při plánování operačního výkonu. Perioperační mortalita diabetiků je bohužel o polovinu vyšší než u pacientů s dobrým metabolismem glukózy. Proto je nutné pacienty s DM na operační výkon pečlivě připravit. Větší operační výkony způsobují metabolický stres a hyperglykémii. V počáteční fázi dochází k inhibici sekrece inzulínu a následně i inzulínovou rezistencí vyžadující vyšší dávky exogenního inzulínu. To může vést k nadměrné produkci glukózy v játrech a ketolátek v tukové tkáni. (Šmahelová, 2015)

8.5. Hojení ran

Správné hojení ran, nejen pooperačních, má zásadní význam pro rekonvalescenci pacienta, omezení pooperačních komplikací a snížení finančních nákladů na léčbu. Proces hojení ran je komplexní a zahrnuje různé druhy buněk. Porušení kůže či sliznice aktivuje akutní zánětlivou reakci. (Bikle & Christakos, 2020; Oda et al., 2016)

1,25(OH)₂D reguluje expresi katelicidinu, antimikrobiálního proteinu, který pravděpodobně zprostředkovává vrozenou imunitní reakci v kůži tím, že podporuje hojení ran a opravu tkání. Některé *in vitro* a *in vivo* studie na lidech objevily posílenou expresi katelicidinu v raných fázích hojení ran. Katelicidin by měl regulovat zánětlivou reakci, podporovat angiogenezi a re-epitelizaci. Další výzkumy by mohly pomoci objasnit, zda suplementace VD *per os* nebo topicky pomáhá při hojení chirurgických ran. (Mostafa & Hegazy, 2015)

Buňky vrozené imunity chrání naše tělo před mikroorganismy a zároveň podporují průnik dalších zánětlivých buněk do poškozené oblasti. Buňky imunitního systému produkují cytokiny a růstové faktory které stimulují proliferaci a migraci dermálních a epidermálních buněk k ráně. Signálizace β -cateninů a vápníku jsou důležité pro tento proces aktivace. Pokusy ukázaly, že myši postrádající VDR a krmené nízkovápňkovou dietou měly prodloužené hojení ran, což bylo spojeno se sníženou transkripční aktivitou β -cateninů a proliferací buněk v ráně. Naopak Oda et al. (2016) nezaznamenali zásadní rozdíl v době hojení u myší bez VDR receptorů, které měly jinak dostatek vápníku ve stravě. Zároveň rány u myší s VDR a nízkovápňkovou dietou se hojily bez komplikací. Pro fyziologickou rekonvalescenci potřebujeme s největší pravděpodobností VDR i vápník a tyto dva faktory se zdají mít schopnost zastoupit se při vzájemné absenci. (Bikle & Christakos, 2020; Oda et al., 2016)

8.5.1. Fibrotizace tkáně

V roce 2020, kdy byla péče o pacienty s onemocněním COVID-19 na svém počátku, se Evans & Lippman zaměřili na imunologické účinky VD v kontextu ochrany plic před fibrotizací. Tvrdí, že deficit VD a omezená schopnost aktivovat VDR mohou zhoršit respirační syndrom tím, že podní fibrotizující reakci alveolárních stelátních buněk. VD by podle nich měl chránit plicní tkáň regulací nadbytečné produkce cytokinů. (Evans & Lippman, 2020)

Tematika fibrotizace se objevuje i v dalších studiích. Konkrétně ve spojitosti s popáleninami a nehojícími se vředy. TGF β (transformující růstový faktor β , transforming growth factor β) se podílí na mnoha aspektech buněčného růstu a proliferace, účastní se hojení ran a tvorby jizev. Nejvíce toho víme o TGF β 1, z jeho funkcí u člověka byly popsány angiogeneze, proliferace fibroblastů, syntéza kolagenu a granulační tkáně a re-epitelizace. TGF β 1 je zároveň chemoatraktant monocytů. Pacienti s extenzivními popáleninami a chronickými vředy jsou typicky dlouho hospitalizováni, což se odráží na jejich hodnotách VD v těle. Data z *in vitro* pokusů ukázala, že VD má sice minimální efekt sám o sobě, dokáže ale podpořit působení TGF β 1. Důležitá je i rovnováha těchto zmíněných látek. Vysoké koncentrace VD spolu s nízkými koncentracemi TGF β 1 podpoří hojení ran. Vysoká koncentrace obou látek přispívá k omezení fibrotizace. (Ding et al., 2016)

8.5.2. Chronické rány u diabetiků

Kapitoly 7.4. a 8.4. se krátce zmiňují o možnosti kompenzace diabetu pomocí normálních sérových hladin VD a významem této kompenzace při rekonvalescenci. Razzaghi et al. (2017) se podívali na účinek suplementace VD při hojení bércových vředů u pacientů s DM. Studie se účastnilo 60 pacientů, z nichž první skupina (30 pacientů) dostávala po dobu 12 týdnů 50 000 IU VD každé 2 týdny, zatímco druhé skupině bylo podáváno placebo. U jedinců se hlídal nejen stav hojení vředů, ale i glykémie. Výsledky studie ukázaly, že suplementace VD podpořila homeostázu glukózy a tím nepřímo urychlila hojení ran. (Razzaghi et al., 2017)

Na druhé straně Yuan et al. (2018) na základě svých experimentů na myších tvrdí, že hojení diabetických ran může být podporováno i přímo imunomodulačními vlastnostmi VD. Poranění u diabetiků je charakteristické perzistujícím zánětem a poškozením volnými kyslíkovými radikály. Yuan et al. (2018) konkrétně uvádějí, že u myší, kterým byl podáván VD, zaznamenali rozdílné hladiny TNF- α (tumor nekrotizující faktor α), IL-6, IL-1 β a nižší aktivaci cest NF- κ B (nukleární faktor - κ B). Kromě toho VD přispívá k hojení zvýšením sérových hladin vápníku, a tedy podporou angiogeneze. (Yuan et al., 2018)

8.6. Kvalita spánku

Kvalitní spánek má klíčový význam pro zotavení po operaci. Během spánku dochází k obnově tkání a buněk, což pomáhá v hojení ran a regeneraci organismu. Navíc se během spánku snižuje hladina stresových hormonů, které mohou brzdit proces hojení. Pokud pacient trpí poruchami spánku, může to vést k prodloužení doby hojení a zvýšenému riziku komplikací. Je samozřejmostí, že kvalita spánku bývá narušena mnohými faktory. Tato kapitola se blíže podívá na faktor nedostatečného příjmu VD. (Sipilä & Kalso, 2021)

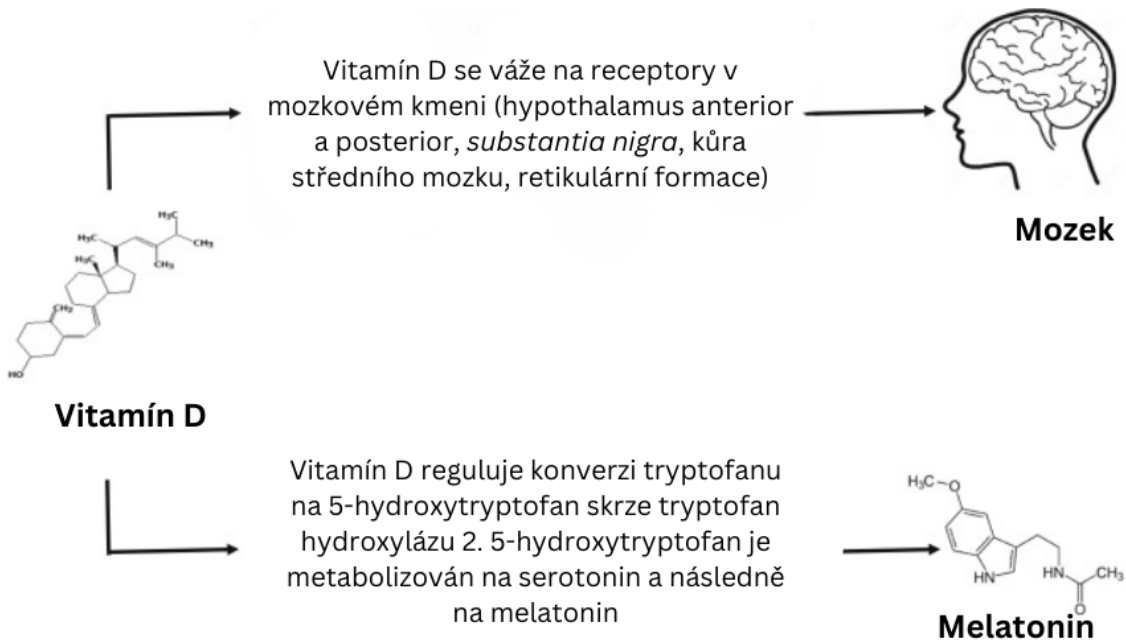
Epidemiologické studie naznačují existenci spojitosti mezi deficitem VD a rizikem poruch spánku. Dospělí jedinci by měli spát přibližně 6-8 hodin/ den. Spánek je regulován cirkadiánními rytmy, různými neurony, hormony produkovanými v hypotalamu a signály z prostředí (například světlo a tma). Poruchy spánku jsou častým problémem a o jejich dopadu na naše zdraví se stále učíme. (Gao et al., 2018)

Deficit VD by mohl dle dostupných informací zvyšovat riziko poruch spánku, ovšem nedokážeme zatím říci, jestli suplementace VD zlepšuje kvalitu či délku spánku. (Gao et al., 2018; Majid et al., 2017; Romano et al., 2020)

Mechanismus působení VD na spánek není zcela objasněn. Studie ukazují, že VD receptor (VDR) je přítomen v oblastech mozku kmene, kde jsou buňky, které mají důležitou roli v první fázi spánku a udržování spánku. Kromě toho VD podporuje syntézu neurotrofinů, jako jsou nervový růstový faktor, neurotrofin 3 a neurotrofický faktor z gliální linie, zatímco syntéza neurotrofinu 4 je snížena. Tento proces může potenciálně ovlivňovat vývoj spánku pomocí několika smyček. (Muscogiuri et al., 2019)

Massa et al. (2015) zjistili pozitivní souvislost mezi nízkými hladinami VD a krátkou dobou spánku u mužů ≥ 65 let. Podobné výsledky byly zaznamenány i u jiných věkových skupin. Některé studie uvádějí zlepšení spánkových parametrů po několika měsících suplementace VD. (Muscogiuri et al., 2019)

Obrázek č. 5: *Působení vitamínu D na délku a kvalitu spánku* (Muscogiuri et al., 2019)



8.7. Poruchy nálad

V perioperativní péči by mělo být v našem zájmu udržet pacienta v dobrém psychickém stavu. Záleží nám na jeho motivaci rehabilitovat, spolupráci s procesem rekonvalescenci i na nízké úrovni stresu. V této spojitosti bychom rádi prozkoumali možný vliv deficitu VD na vznik či závažnost poruch nálad, který je v současné době nejistý. Jak zmiňuje kapitola 6.7.2., podněty k suplementaci VD před operací pro podporu psychického stavu jsou četné, i když mnohdy protichůdné.

Psychická pohoda se považuje za silný určující faktor hojení ran po operaci, ovšem studie na toto téma nejsou rozsáhlé a jednoznačné, neexistují proto jasné důkazy. Podle Ghoneim & O'Hara (2016) může spojení deprese a anestezie ústit ve vyšší morbiditu a mortalitu pacientů. Rodrigues et al. (2018) zas zjistili u pacientů po operaci srdce asociaci mezi preoperativní úzkostí a hemodynamickou nestabilitou v pooperačním období. Spojili také symptomy deprese s nauzeou, agitovaností a dobou intubace po operaci. (Britteon et al., 2017)

Praktická část

Cíle práce

Primární cíl:

- Prokázat rozdíl v množství pooperačních komplikací a délce hospitalizace u pacientů s deficitem vitamínu D a pacientů bez deficitu vitamínu D.

Sekundární cíle:

- Zjistit vztah vitamínu D a pooperační rekonvalescence
- Zhodnotit význam suplementace vitamínu D při předoperačním deficitu 25(OH)D

Hypotéza

Pacienti s nekorigovaným deficitem vitamínu D v předoperačním období mají, ve srovnání s pacienty s hladinami vitamínu D v normě, pomalejší pooperační rekonvalescenci s více komplikacemi.

9. Metodika sběru a zpracování dat

Data pro diplomovou práci byla získána z databáze Klatovské nemocnice v období mezi 3.1.2023 - 31.3.2023, zahrnují pacienty sledované v interní a osteologické ambulanci. Veškeré údaje byly před analýzou anonymizovány a každému jedinci bylo přiřazeno identifikační číslo. Celkem se hodnotilo 167 pacientů a jejich parametry od roku 2022 do roku 2023. Do studie byli zařazeni pacienti, u kterých se stanovila sérová hladina 25(OH)D a kteří podstoupili operační výkon. Došlo k vyřazení pacientů s vážnou poruchou funkce ledvin, z důvodu pravděpodobného zkreslení výsledků studie.

Hodnotily se údaje o sérové hladině 25(OH)D, typu operačního výkonu a způsobu hojení operačních ran. Pacienti byli rozděleni na základě sérových hladin 25(OH)D do 4 skupin a výsledky praktické části byly porovnány s dosavadním zjištěním o rozdílu v zotavení pacientů po operaci dle toho, zda před výkonem byli či nebyli v deficitu VD.

Jako limitaci je třeba uvést skutečnost, že šlo o preselektované dobře spolupracující pacienty, kteří byli sledováni i stran osteoporózy či poruchy kalciofosfátového metabolismu, a případný deficit vitamínu D u nich byl korigován. Z toho důvodu v souboru nejsou reprezentativně zastoupeni pacienti s extrémně nízkými hodnotami vitamínu D, protože takový deficit byl předem korigován.

Kvantitativní data jsou níže statisticky zpracována pomocí tabulek a grafů za použití Google Tabulek a vyjádřena jako medián, průměr, minimum a maximum. Procenta byla v textu zaokrouhlena na celá čísla.

10. Výsledky

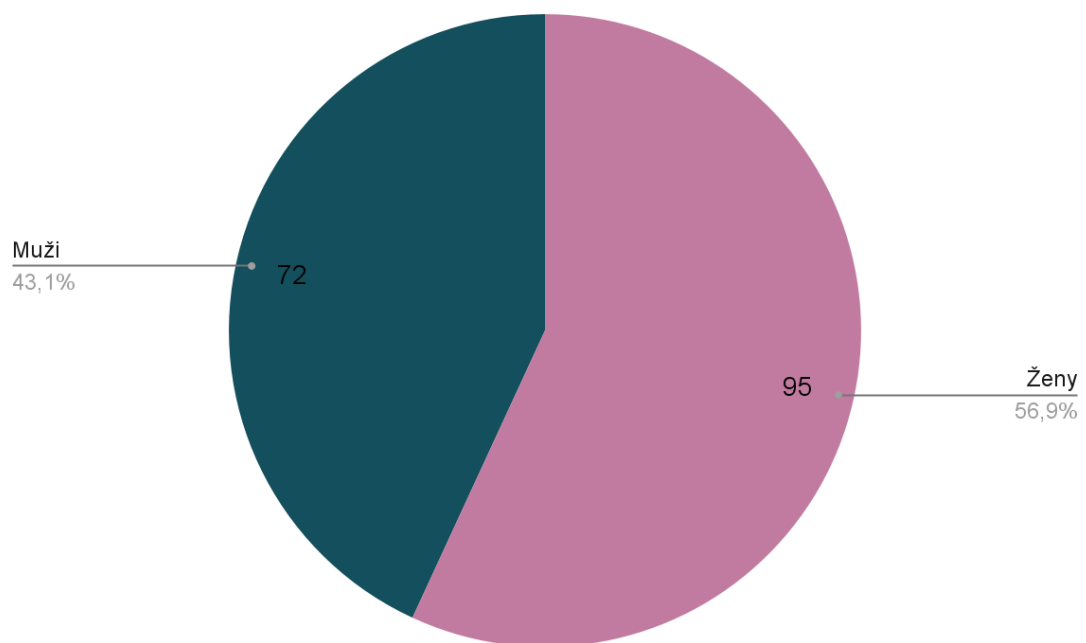
10.1. Charakteristika výzkumného souboru

10.1.1. Věk

Věkové rozpětí pacientů se pohybovalo mezi 23 a 92 roky. Průměrný věk činí 75 let a medián 69 let. Jednalo se převážně o seniory.

10.1.2. Pohlaví

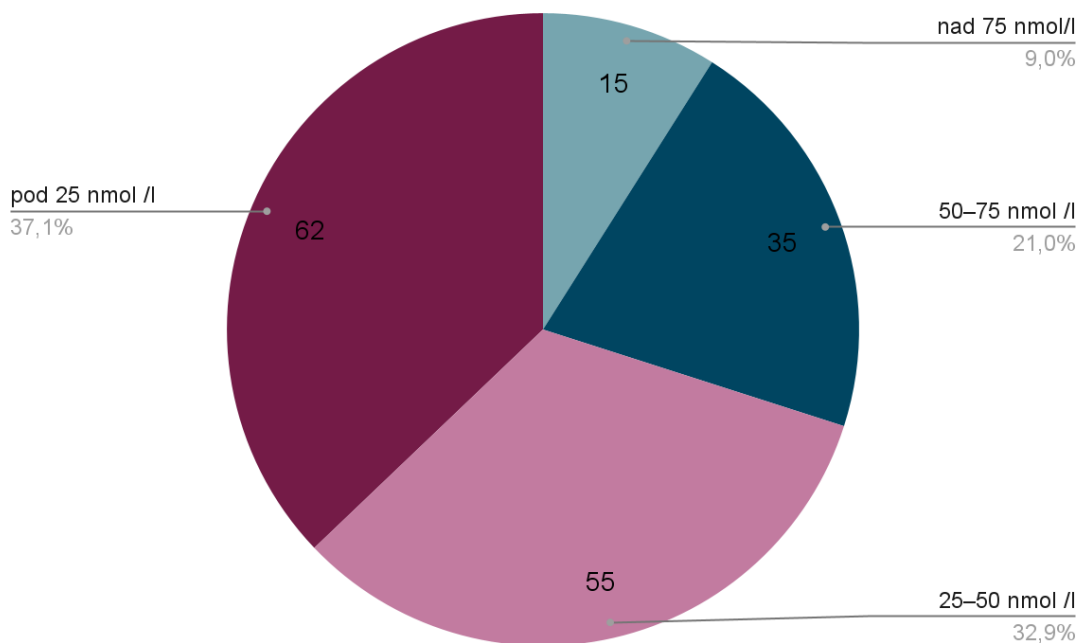
Graf č.1: *Procentuální zastoupení žen a mužů ve studii*



Výzkum zahrnuje 95 žen (57 %) a 72 mužů (43 %). Tento poměr lze považovat za relativně vyrovnaný s přihlédnutím k nevyváženému poměru obou pohlaví v celé populaci České republiky.

10.1.3. Sérové hladiny 25(OH)D

Graf č. 2 *Rozdělení pacientů dle sérových hladin 25(OH)D*



Celkových 167 pacientů bylo rozděleno do 4 skupin dle naměřených sérových hladin 25(OH)D.

1. Skupina: Normální hladina. Stanovena nad 75 nmol/l (30 ng/ml)

Jedná se o nejméně početnou skupinu o pouhých 15 jedincích, tzn. 9 % z celkového počtu. Žádný pacient v této skupině netrpěl onkologickým onemocněním.

2. Skupina: Insuficience VD. Stanovena mezi 50 - 75 nmol/l (20 - 30 ng/ml)

Tato skupina zahrnovala 35 pacientů, tzn. 21 %. 5 jedinců (14 % skupiny) podstoupilo operační výkon z důvodu onkologického onemocnění.

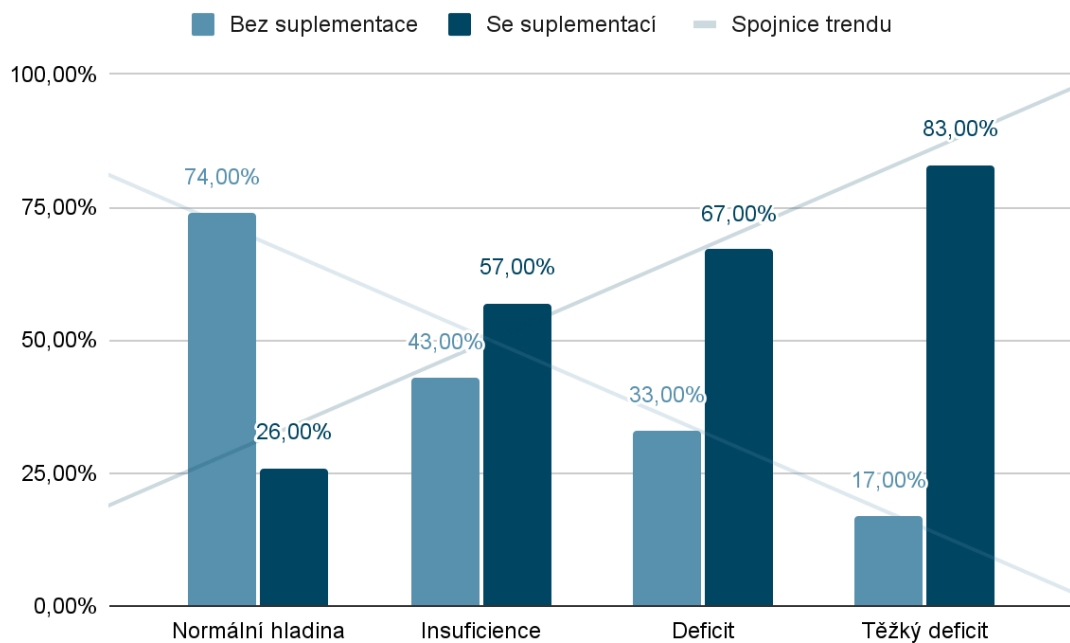
3. Skupina: Deficit VD. Stanovena mezi 25 - 50 nmol/l (10 - 20 ng/ml)

Do 3. skupiny řadíme 55 jedinců, tzn. 33 %. U 18 (33 % skupiny) z nich byl proveden operační výkon z důvodu onkologického onemocnění či se vyskytovalo onkologické onemocnění jako komorbidita.

4. Skupina: Těžký deficit VD. Stanovena pod 25 nmol/l (10 ng/ml)

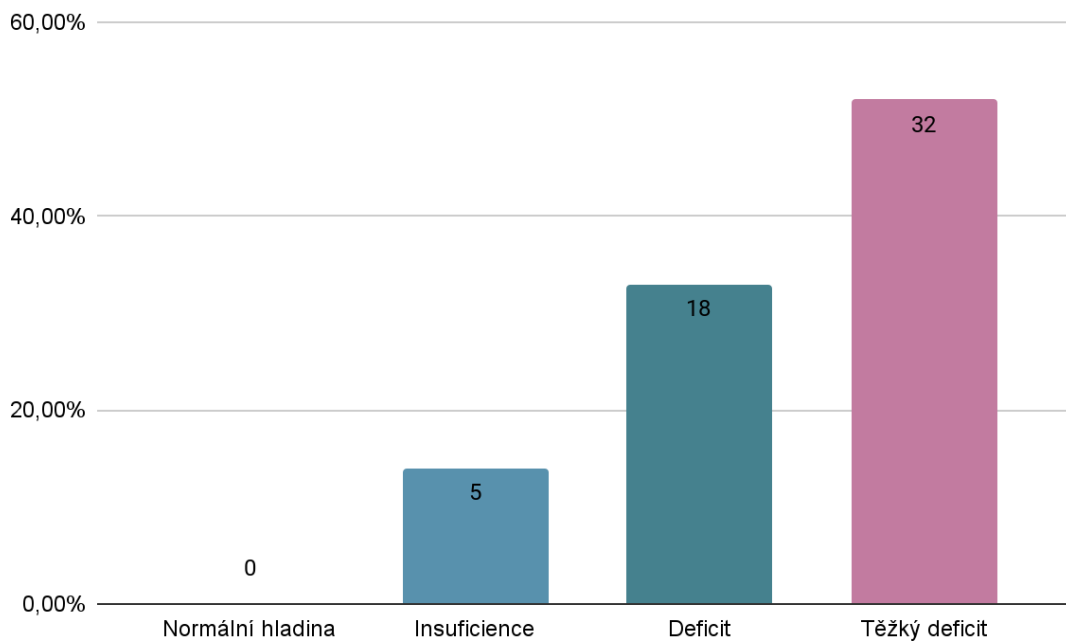
V těchto hodnotách se pohybovalo největší množství pacientů studie, tedy 62, tzn. 37 %. 32 jedinců (52 % skupiny) podstoupilo operativní výkon z důvodu onkologického onemocnění, či u nich evidujeme onkologické onemocnění jako vedlejší diagnózu.

Graf č. 3 Poměr pacientů užívajících/ neužívajících preparáty s VD



Tento graf popisuje, jaké procento pacientů z jednotlivých skupin, rozdělených dle sérových hladin 25(OH)D, užívalo či neužívalo preparáty s VD. V první skupině VD suplementovalo 11 jedinců (74 %), v druhé skupině 15 jedinců (43 %), ve třetí skupině 18 jedinců (33%), v poslední a nejpočetnější skupině už jen 11 jedinců (17 %). Na grafickém zobrazení jasně vidíme spojitost mezi frekvencí suplementace ve skupině a sérovými hladinami 25(OH)D.

Graf č. 4 *Procento pacientů trpících onkologickým onemocněním*



Tento graf popisuje počty a procenta pacientů z každé skupiny, kteří trpěli onkologickým onemocněním. V první skupině nebyl evidován žádný pacient, v druhé skupině 5 pacientů (14 % skupiny), ve třetí skupině 18 pacientů (33 % skupiny), ve čtvrté skupině 32 pacientů (52 % skupiny).

Tabulka č. 4 *Přehledová tabulka*

Přehledová tabulka						
	Celý soubor	Pohlaví		Typ operace		
		Muži	Ženy	Ortopedické	Gynekologické	Břišní
Počet pacientů	167	72	95	53	55	59
Hmotnost [kg]						
minimum	54	62	54	58	54	55
maximum	132	132	98	101	132	122
průměr	74	76	72	75	76	79
medián	78	78	74	78	79	82
Věk [roky]						
minimum	23	24	23	25	27	23
maximum	92	90	92	92	82	92
průměr	75	76	74	76	72	71
medián	69	70	69	74	68	69
Sérová hladina 25(OH)D [nmol/l]						
minimum	10	12	10	10	10	10
maximum	220	220	196	196	220	196
průměr	56	58	52	56	39	38
medián	34	35	33	33	37	34

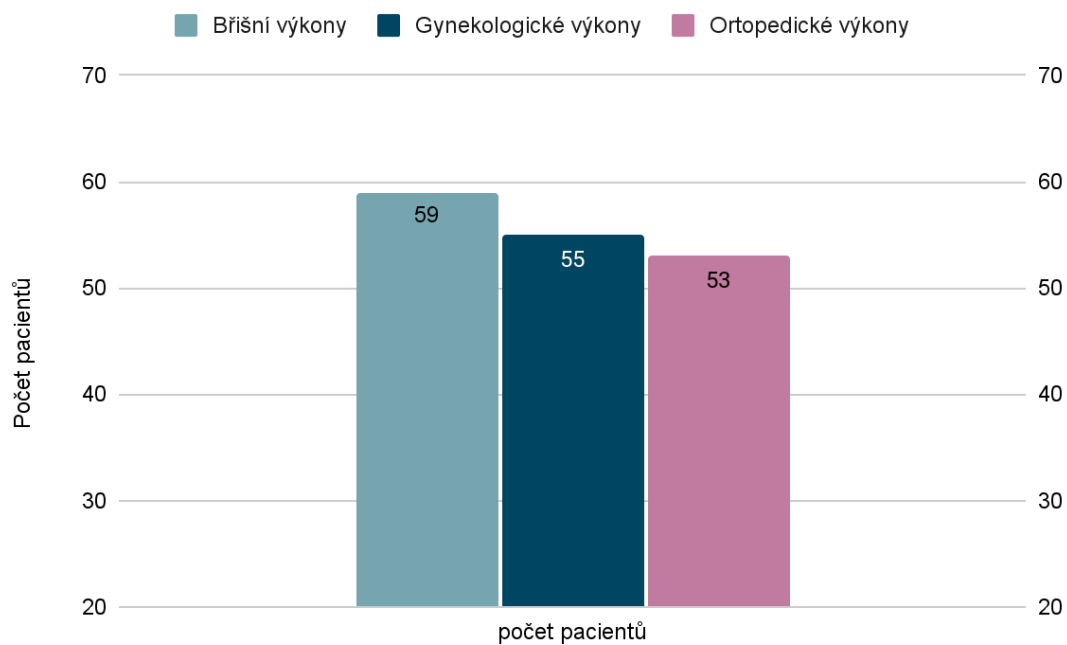
Přehledová tabulka blíže popisuje výzkumný soubor. Hmotnost pacientů se pohybovala mezi 54 až 132 kg, průměrně 74 kg a medián 78 kg. Věkové rozmezí, pohlaví, typ operace a sérové hladiny 25(OH) jsou také blíže popsány výše.

Z gynekologického oddělení byl reportován věk, z ostatních oddělení rok narození. Věk pacientů byl dopočten a údaje zaokrouhleny na celá čísla. V některých případech byly hodnoty VD získány z jiných laboratoří, a proto jsou v tabulce uvedeny zaokrouhlené na celá čísla. Tito pacienti byli zohledněni jen tehdy, byl-li k dispozici originální výsledkový list či pokud byl výsledek zaslán elektronicky do Klatovské nemocnice.

10.2. Perioperační stav

10.2.1. Typ operačního výkonu

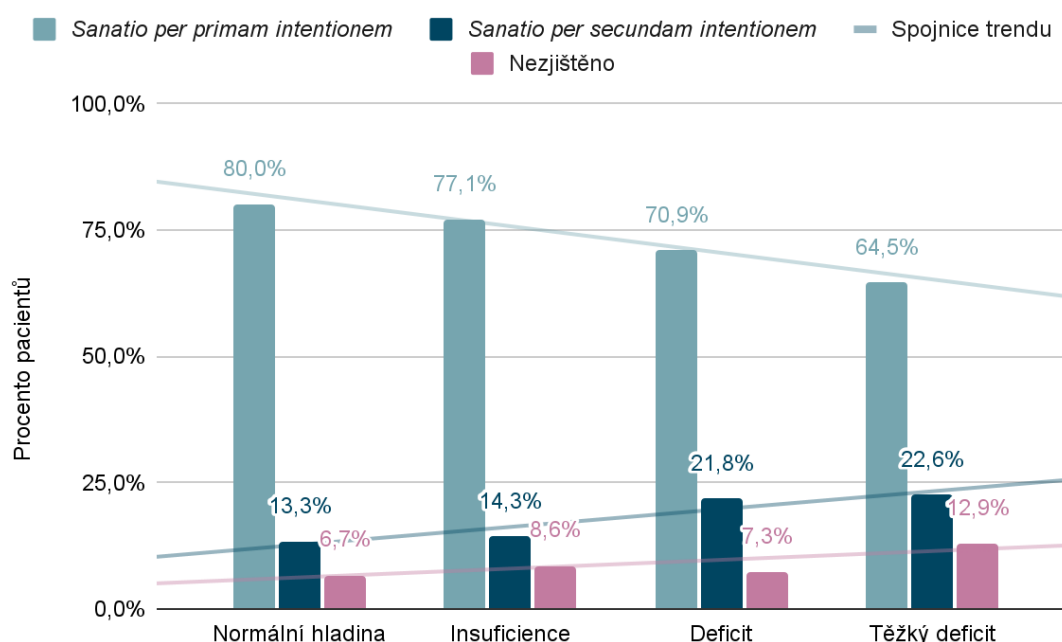
Graf č. 5 *Typ operačního výkonu*



Graf č. 4 popisuje operační výkony, které účastníci studie podstoupili. Jednalo se v 53 (32 %) případech o břišní výkony, v 56 (33 %) případech o gynekologické výkony a v 60 (35 %) případech o ortopedické výkony.

10.2.2. Způsob hojení ran

Graf č. 6 Hojení ran



Tento graf zobrazuje spojitost sérových hladin 25(OH)D se způsobem hojení ran. Pro tento účel byly využity skupiny „normální hladina“, „insuficience“, „deficit“, „těžký deficit“, které jsou definovány výše v kapitole 5.1.3.

U skupiny s „normální hladinou“ se rány hojily 12 pacientům (80 %) *per primam*, 2 (13 %) *per secundam*, 1 (7 %) nezjištěno. U skupiny s „insuficiencí“ máme 27 (77 %) *per primam*, 5 (14 %) *per secundam*, 3 (9 %) nezjištěno. U skupiny s „deficitem“ 39 (71 %) *per primam*, 12 (22 %) *per secundam*, 4 (7%) nezjištěno. A u skupiny s „těžkým deficitem“ 40 (64 %) *per primam*, 14 (23 %) *per secundam*, 8 (13 %) nezjištěno.

Můžeme si všimnout klesajícího trendu (s hodnotou spolehlivosti, $R^2 = 0,972$) hojením *per primam* spolu s klesající hladinou 25(OH)D. Lehce stoupající trend ($R^2 = 0,573$) se vyskytuje u hojení *per secundam* spolu s klesajícími hladinami 25(OH)D. U 16 pacientů nebyl způsob hojení zjištěn.

11. Diskuze

11.1. Vyhodnocení cílů a hypotéz

Cíl 1: Prokázat rozdíl v množství pooperačních komplikací a délce hospitalizace u pacientů s deficitem vitamínu D a pacientů bez deficitu vitamínu D.

Primární záměr považuji za naplněný. Získaná data ukazují spojitost mezi sérovými hladinami 25(OH)D a způsobem hojení ran, což naznačuje, že pacienti s deficitem VD mají větší riziko výskytu pooperačních komplikací. Komplikace a horší hojení znamenají v mnohých případech delší hospitalizaci v porovnání s pacienty bez deficitu VD. (Correia et al., 2017)

Tvrzení o častějších pooperačních komplikacích odvozujeme z pozorovaného klesajícího trendu hojení *per primam* spolu s klesající hladinou 25(OH)D a lehce stoupajícího trendu hojení *per secundam* spolu s klesajícími hladinami 25(OH)D. Poukazuje se zde pouze na výskyt asociace a nikoli na kauzality. Na základě definovaného výzkumného vzorku je zřejmé, že pacienti s nižšími hladinami 25(OH)D byli i v obecně horším zdravotním stavu, který je vyjádřen například přítomností onkologického onemocnění. Není tedy jasné, do jaké míry mohl deficit VD přispět k horšímu zdravotnímu stavu.

Z dostupných dat bylo možné dohledat jen statistické záznamy rozlišující hojení *per primam* a *per secundam intentionem*. Protože zde vstupuje do hry celá řada dalších komplikací, které se někdy vyskytly až při navazující hospitalizaci na rehabilitačním oddělení či oddělení typu léčebny dlouhodobě nemocných, často mimo Klatovskou nemocnici. Tato data nejsou pro vysoké riziko významného zkreslení v práci rozebrána, přestože rekonvalescenci by bylo vhodné hodnotit vícero faktory.

Cíl 2: Zjistit vztah vitamínu D a pooperační rekonvalescence.

V rámci této studie byla prokázána a popsána pozitivní asociace mezi deficitem VD, horšími pooperačními výsledky a pomalejším procesem rekonvalescence. Teoretická část diplomové práce hovoří o mechanismech působení VD a jeho vztahu ke zotavení pacienta či vzniku patologického stavu. Výsledky praktické části jsou v souladu s těmito zjištěními a podporují například teorie z metaanalýzy Amrein et al. (2018). Praktická část samotná ovšem není schopna prokázat přímý vliv VD na zotavení jedince. Data naznačují, že hladiny VD mohou být markerem zdraví a rekonvalescence. K podobným závěrům dochází například i Lee (2011) a Christopher (2016). Výsledky studií ovšem není možné zobecnit na celou populaci.

Konkrétní data o délce hospitalizace nejsou v praktické části rozebrána, protože se možnost zjištění osudu pacientů (překlad na rehabilitaci, rehospitalizace) ukázala jako limitující faktor. Dále nebylo možné spolehlivě rozlišit intenzitu rehabilitace, tedy jestli probíhala ošetrovatelská rehabilitace časně při operaci v pátek či o víkendu, nebo docházelo k rehabilitaci prováděné fyzioterapeutem, či operační výkon podstoupili mladší pacienti bez nutnosti rehabilitace atd.

Cíl 3: Zhodnotit význam suplementace vitamínu D při předoperačním deficitu 25(OH)D.

Cíl považuji za naplněný, neboť teoretická část této práce, shrnující výsledky proběhlých studií, demonstrovala vysokou frekvenci výskytu nedostatku VD u pacientů před operací. Obdobná data vyplývají i z praktické části, kdy 70 % pacientů trpělo deficitem VD (sérové hladiny pod 50 nmol/l). Nejen z finančních důvodů nedochází ke zjišťování hladin VD u všech pacientů. Limitem praktické části této práce je tedy skutečnost, že se sérové koncentrace 25(OH)D zjišťovaly pravděpodobně u jedinců, u který se deficit předpokládal. Na druhou stranu, pokud se u pacientů měřila sérová koncentrace 25(OH)D, můžeme předpokládat, že u nich bylo také vynaloženo větší úsilí na doplnění VD než u běžné populace. Už samotná vysoká prevalence deficitu tohoto esenciálního mikronutrientu podporuje význam suplementace VD nejen před operací. Nicméně obzvláště jedinci ve špatném zdravotním stavu obvykle nedodrží dostatečnou expozici UV-B záření, na což bychom měli při jejich delší hospitalizaci nebo upoutání na lůžko pamatovat.

Hypotéza: Pacienti s nekorigovaným deficitem vitamínu D v předoperačním období mají, ve srovnání s pacienty s hladinami vitamínu D v normě, pomalejší pooperační rekonvalescenci s více komplikacemi.

Na základě statistického hodnocení dat 167 pacientů v praktické části je možné konstatovat, že se u těchto pacientů hypotéza potvrdila. Výsledky jsou v souladu s dřívějšími observačními studii a metaanalýzami, jako je souhrnná studie Autier et al. (2014).

Dále z praktické části diplomové práce vyplývá, že pacienti bývají v deficitu VD i přes užívání doplňků stravy. Nicméně na grafu č. 3 si můžeme všimnout, že nejvyšší procento pacientů suplementovalo VD ve skupině s "normální hladinou" 25(OH)D, nejnižší procento suplementujících pacientů je pak ve skupině s "těžkým deficitem". Obdobná problematika je zřejmá i u řady intervenčních studií zmíněných v části teoretické. Obvykle jsou všem subjektům studií podávány stejné dávky VD bez ohledu na jejich potřeby. Je otázkou, jestli k suplementaci před operací obecně dochází dostatečně dlouho, podávají se adekvátní dávky a jestli jsou jedinci dostatečně motivováni a poučeni o způsobu užívání preparátů s VD.

Limitací k zohlednění suplementace VD se stala neúplná dokumentace, kdy často nejsou uvedeny preparáty, které pacient užívá. Jako neřešitelná se ukázala častá diskrepance mezi naordinovanou dávkou VD a skutečným užíváním (např. při noncompliance) a naopak situace, kdy pacient spontánně užíval výživové doplňky či volně prodejné léky s obsahem VD.

Výsledky této práce neprokázaly z důvodu metodologie statisticky významný přímý vliv suplementace VD na pooperační rekonvalescenci, a tedy pozitivní účinek intervence na lepší zotavení pacientů. Závěry plynoucí z výzkumu jsou v souladu s některými studiemi s tematikou rekonvalescence, například Das et al. (2023), Quraishi et al. (2014) a Falkiewicz et al., (2009). Avšak například Unnanuntana et al. (2013) a Lee et al. (2013) nenašli žádnou spojitost mezi deficitem VD a zotavováním pacientů. Rozdílné výsledky bychom mohli přičítat rozdílné definici deficitu VD (doposud neexistuje standardizovaná sérová hladina 25(OH)D, kterou považujeme za deficit) a rozdíl v náročnosti zkoumaných operačních výkonů.

Ve studii nebyli rovnoměrně zařazeni pacienti z různých věkových skupin. S věkovým průměrem 75 let a mediánem 69 let se jednalo spíše o seniory. Výsledky mohou být zkreslené díky častějšímu výskytu deficitu VD u těchto generací nebo kvůli běžné horší rekonvalescenci oproti mladším jedincům, kteří z tohoto výzkumu nebyli vyřazeni.

Sérové hladiny 25(OH)D mohou jít ruku v ruce i s celkovým stavem výživy. Pro posouzení stavu výživy byl zvažován jako marker například albumin. Ovšem nedošlo k vyšetření albuminu u všech pacientů. U pacientek ASA (anesteziologické riziko) I-II na gynekologickém oddělení a u pacientů přijímaných akutně na chirurgické oddělení byl k dispozici jen parametr celková bílkovina, v případě pacientů v alterovaném stavu by nebyla hodnota složení celkových bílkovin vypovídající vůči celkovému stavu před výkonem. Proto s ohledem na tyto praktické limitace nebylo v další analýze pokračováno. Není tedy možné posoudit souvislost mezi podvýživou, VD a rekonvalescencí a jestli se deficit VD vyskytuje častěji v horším stavu výživy.

Podstatným faktorem pro zohlednění by byly i komorbidity pacientů. Vzhledem k relativně malému počtu pacientů a rozdělení do zastřešujících kategorií, jakož i složitému dohledávání v dokumentaci bylo ustoupeno od dalších analýz současného onemocnění. Rozdělení pacientů dle komorbidit by nebylo statisticky vypovídající.

Pooperační rekonvalescence je komplexní tematika, kterou ovlivňuje řada neeliminovatelných faktorů. Pro potvrzení kauzality mezi deficitem VD a horší pooperační rekonvalescencí bychom potřebovali rozsáhlejší intervenční studii, která by vyloučila primární vliv ostatních faktorů.

12. Závěr

VD je důležitý pro řadu procesů v lidském těle a jeho nedostatek je v populaci velmi běžný. Tato diplomová práce se zaměřila na možné souvislosti mezi deficitem VD a pooperační rekonvalescencí.

Hypotéza tvrdí, že pacienti s nekorigovaným deficitem vitamínu D v předoperačním období mají, ve srovnání s pacienty s hladinami VD v normě, pomalejší pooperační rekonvalescenci s více komplikacemi. Hypotézu můžeme považovat potvrzenou pro určený vzorek 167 pacientů.

Cíle práce spočívaly v prokázání rozdílu v množství pooperačních komplikací a délce hospitalizace u pacientů s deficitem VD a bez deficitu VD; zjištění vztahu VD a pooperační rekonvalescence; zhodnocení významu suplementace VD při předoperačním deficitu. Cíle je možné považovat za naplněné s limity rozebranými v diskuzi.

Pacienti byli v praktické části diplomové práce rozděleni dle sérových hladin 25(OH)D do skupin 1-4 (od normální hladiny až po těžký deficit). První skupina projevila nejčastější hojení ran *per primam* oproti zbylým skupinám se sestupnou tendencí. Zároveň v první skupině užívalo nejvyšší procento pacientů preparáty s obsahem VD. Limitem zjištění je skutečnost, že skupiny s nižší hladinou 25(OH)D byly pravděpodobně obecně v horším zdravotním stavu, což může být důvodem pro deficit VD. Dobrým ukazatelem tohoto faktu je zmiňovaný frekventnější výskyt onkologických onemocnění.

Výsledky praktické části do jisté míry naznačují, že korigování deficitu VD v předoperačním období by mohlo být účinným způsobem, jak snížit pooperační komplikace a zlepšit rekonvalescenci pacientů. Taková zjištění by mohla být relevantní pro plánování předoperační přípravy pacientů a mohla by pomoci při stanovení optimálních dávek VD pro různé typy pacientů.

Ovšem praktická část této práce neposuzovala dostatečný počet pacientů a neobsáhla veškeré variabilní faktory, které mohou rekonvalescenci ovlivnit, například stav výživy, farmakologickou anamnézu, komorbidity a další. Ani současný stav výzkumu zatím nedokázal jednoznačně potvrdit příčinnou souvislost mezi deficitem VD a horší pooperační rekonvalescencí. Nemáme tedy dostatečná data pro potvrzení užitku suplementace VD v perioperačním období. Deficit VD tak zůstává nanejvýš jedním z markerů zdravotního stavu a pomalejší rekonvalescence.

I tak víme, že vitamíny obecně podporují normální fungování organismu, teoretická část popsala například roli VD v buněčné signalizaci, renálních a kardiovaskulárních funkcích, metabolismu, imunologických procesech a v kosterním svalstvu. Deficit VD

je v naší populaci hojně rozšířen a pro optimální zdraví bychom měli dbát na korekci deficitu VD u zdravých i nemocných pro prevenci nežádoucích patologických jevů. Je zřejmé, že užívání preparátů s obsahem VD *per os* dostatečně zvyšuje sérové hladiny 25(OH)D, i když dostatečné dávky suplementace a ideální sérové hladiny zůstávají předmětem debat a potenciálním tématem dalších výzkumů. Tyto informace by v budoucnu přispěly ke zefektivnění suplementaci VD.

Použitá literatura

- Akpınar, Ş., & Karadağ, M. G. (2022). Is Vitamin D Important in Anxiety or Depression? What Is the Truth?. *Current Nutrition Reports*, 11(4), 675-681. <https://doi.org/10.1007/s13668-022-00441-0>
- Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., Martucci, G., Pilz, S., & Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(11), 1498-1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
- Antoniak, A. E., & Greig, C. A. (2017). The effect of combined resistance exercise training and vitamin D 3 supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 7(7). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014619>
- Autier, P., Boniol, M., Pizot, C., & Mullie, P. (2014). Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(1), 76-89. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70165-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70165-7)
- Baba, H., Tokai, R., Hirano, K., Watanabe, T., Shibuya, K., Hashimoto, I., Hojo, S., Yoshioka, I., Okumura, T., Nagata, T., & Fujii, T. (2020). Risk factors for postoperative pneumonia after general and digestive surgery: a retrospective single-center study. *Surgery Today*, 50(5), 460-468. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01911-9>
- Babaei, P. (2021). NMDA and AMPA receptors dysregulation in Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology*, 908. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174310>
- Baghaki, S., Yalcin, C. E., Baghaki, H. S., Aydin, S. Y., Daghan, B., & Yavuz, E. (2020). COX2 inhibition in the treatment of COVID-19: Review of literature to propose repositioning of celecoxib for randomized controlled studies. *International Journal of Infectious Diseases*, 101, 29-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1466>
- Bassatne, A., Chakhtoura, M., Saad, R., & Fuleihan, G. E. H. (2019). Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. *Metabolism*, 92, 193-205. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.010>
- Bicikova, M., Duskova, M., Vitku, J., Kalvachová, B., Ripova, D., Mohr, P., & Stárka, L. (2015). Vitamin D in anxiety and affective disorders. *Physiological research*, 64, S101.

- Bischofová, M. S., Dofková, M. M., Blahová, J., Kavřík, M. R., Nevrlá, J., Řehůrková, I., & Ruprich, J. (2019). Dietární zdroje vitamínu D v české populaci (4-90 let). *Výživa a potraviny*, 74(3), 58-60.
- Bouillon, R. (2017). Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(8), 466-479. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.31>
- Britteon, P., Cullum, N., & Sutton, M. (2017). Association between psychological health and wound complications after surgery. *British Journal of Surgery*, 104(6), 769-776. <https://doi.org/10.1002/bjs.10474>
- Brouwer-Brolsma, E. M., Bischoff-Ferrari, H. A., Bouillon, R., Feskens, E. J. M., Gallagher, C. J., Hypponen, E., Llewellyn, D. J., Stoecklin, E., Dierkes, J., Kies, A. K., Kok, F. J., Lamberg-Allardt, C., Moser, U., Pilz, S., Saris, W. H., van Schoor, N. M., Weber, P., Witkamp, R., Zittermann, A., et al. (2013). Vitamin D: do we get enough?. *Osteoporosis International*, 24(5), 1567-1577. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2231-3>
- Cai, Q., Dozmorov, M., & Oh, Y. (2020). IGFBP-3/IGFBP-3 receptor system as an anti-tumor and anti-metastatic signaling in cancer. *Cells*, 9(5), 1261
- Casseb, G. A. S., Kaster, M. P., & Rodrigues, A. L. S. (2019). Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs*, 33(7), 619-637. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00640-4>
- Cavalier, E., Delanaye, P., Souberbielle, J. -C., & Radermecker, R. -P. (2011). Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand?. *Diabetes & Metabolism*, 37(4), 265-272. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2011.01.001>
- Correia, M. I. T. D., Perman, M. I., & Waitzberg, D. L. (2017). Hospital malnutrition in Latin America: A systematic review. *Clinical Nutrition*, 36(4), 958-967. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.025>
- Das, R. R., Singh, M., & Naik, S. S. (2023). Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011597.pub3>
- Dawson-Hughes, B., Staten, M. A., Knowler, W. C., Nelson, J., Vickery, E. M., LeBlanc, E. S., Neff, L. M., Park, J., & Pittas, A. G. (2020). Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. *Diabetes Care*, 43(12), 2916-2922. <https://doi.org/10.2337/dc20-1765>
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* 2016; 14(10):4547, 145 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4547

- Ding, J., Kwan, P., Ma, Z., Iwashina, T., Wang, J., Shankowsky, H. A., & Tredget, E. E. (2016). Synergistic effect of vitamin D and low concentration of transforming growth factor beta 1, a potential role in dermal wound healing. *Burns*, 42(6), 1277-1286. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.03.009>
- Dohain, A. M., Almogati, J., Al-Radi, O. O., Elassal, A. A., Zaher, Z. F., Fatani, T. H., Abdulgawad, A., & Abdelmohsen, G. (2020). Serum vitamin D status following pediatric cardiac surgery and association with clinical outcome. *European Journal of Pediatrics*, 179(4), 635-643. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03538-x>
- Dubnov-Raz, G., Livne, N., Raz, R., Cohen, A. H., & Constantini, N. W. (2015). Vitamin D Supplementation and Physical Performance in Adolescent Swimmers. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 25(4), 317-325. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2014-0180>
- Evans, R. M., & Lippman, S. M. (2020). Shining Light on the COVID-19 Pandemic: A Vitamin D Receptor Checkpoint in Defense of Unregulated Wound Healing. *Cell Metabolism*, 32(5), 704-709. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.09.007>
- Falkiewicz, K., Boratynska, M., Speichert-Bidzińska, B., Magott-Procelewska, M., Biecek, P., Patrzalek, D., & Klinger, M. (2009). 1,25-Dihydroxyvitamin D Deficiency Predicts Poorer Outcome After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 41(8), 3002-3005. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.07.087>
- Fenteany, G., Inoue, T., Bahtiyar, G., & Sacerdote, A. S. (2017). Association of vitamin D repletion with normalization of elevated serum 17-OH-progesterone. *Med Cas Rep*, 3(3), 1-4
- Furková, K. & Dobrovanov, O. (2020). *Metabolizmus, účinky a suplementácia vitamínu D*. 15. 351-356
- Gaies, M. G., Jeffries, H. E., Niebler, R. A., Pasquali, S. K., Donohue, J. E., Yu, S., Gall, C., Rice, T. B., & Thiagarajan, R. R. (2014). Vasoactive-Inotropic Score Is Associated With Outcome After Infant Cardiac Surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15(6), 529-537. <https://doi.org/10.1097/PCC.000000000000153>
- Gao, Q., Kou, T., Zhuang, B., Ren, Y., Dong, X., & Wang, Q. (2018). The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/nu10101395>
- Ghoneim, M. M., & O'Hara, M. W. (2016). Depression and postoperative complications: an overview. *BMC Surgery*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12893-016-0120-y>

- Gil, Á., Plaza-Diaz, J., & Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72(2), 87-95. <https://doi.org/10.1159/000486536>
- Goel, H. L., & Mercurio, A. M. (2013). VEGF targets the tumour cell. *Nature Reviews Cancer*, 13(12), 871-882. <https://doi.org/10.1038/nrc3627>
- Gupta, P., Dewan, P., Shah, D., Sharma, N., Bedi, N., Kaur, I. R., Bansal, A. K., & Madhu, S. V. (2016). Vitamin D supplementation for treatment and prevention of pneumonia in under-five children: A randomized double-blind placebo controlled trial. *Indian Pediatrics*, 53(11), 967-976. <https://doi.org/10.1007/s13312-016-0970-5>
- Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2011). NF-κB in immunobiology. *Cell Research*, 21(2), 223-244. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.13>
- Hiemstra, T. F., Lim, K., Thadhani, R., & Manson, J. A. E. (2019). Vitamin D and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(9), 4033-4050. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00194>
- Holda, J. R., Klishin, A., Sedova, M., Hüser, J., & Blatter, L. A. (1998). Capacitative Calcium Entry. *Physiology*, 13(4), 157-163. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1998.13.4.157>
- Holick, M. F. (2018). Photobiology of Vitamin D. In Vitamin D (pp. 45-55). *Elsevier*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809965-0.00004-5>
- Hrdý, P., & Novosad, P. (2015). Nové poznatky o funkci vitamínu D. *Prakt. lékařem*, 11(2), 54-57.
- Choudhary, N., & Gupta, P. (2012). Vitamin D supplementation for severe pneumonia — A randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*, 49(6), 449-454. <https://doi.org/10.1007/s13312-012-0073-x>
- Christakos, S., Hewison, M., Gardner, D. G., Wagner, C. L., Sergeev, I. N., Rutten, E., Pittas, A. G., Boland, R., Ferrucci, L., & Bikle, D. D. (2013). Vitamin D: beyond bone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1287(1), 45-58. <https://doi.org/10.1111/nyas.12129>
- Chughtai M, Gwam CU, Mohamed N, Khlopa A, Newman JM, Khan R, Nadhim A, Shaffiy S, Mont MA. The Epidemiology and Risk Factors for Postoperative Pneumonia. *J Clin Med Res*. 2017 Jun;9(6):466-475. doi: 10.14740/jocmr3002w. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28496546; PMCID: PMC5412519.
- Iglar, P. J., & Hogan, K. J. (2015). Vitamin D status and surgical outcomes: a systematic review. *Patient Safety in Surgery*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13037-015-0060-y>

- Ingstad, F., Solberg, L. B., Nordsletten, L., Thorsby, P. M., Hestnes, I., & Frihagen, F. (2021). Vitamin D status and complications, readmissions, and mortality after hip fracture. *Osteoporosis International*, 32(5), 873-881.
- Karpiński, M., Popko, J., Maresz, K., Badmaev, V., & Stohs, S. J. (2017). Roles of Vitamins D and K, Nutrition, and Lifestyle in Low-Energy Bone Fractures in Children and Young Adults. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(5), 399-412. <https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1307791>
- Ke, Q., & Costa, M. (2006). Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Molecular Pharmacology*, 70(5), 1469-1480. <https://doi.org/10.1124/mol.106.027029>
- Kennel, K. A., Drake, M. T., & Hurley, D. L. (2010, August). Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. In *mayo clinic proceedings* (Vol. 85, No. 8, pp. 752-758). Elsevier.
- Książek, A., Zagrodna, A., & Słowińska-Lisowska, M. (2019). Vitamin D, Skeletal Muscle Function and Athletic Performance in Athletes—A Narrative Review. *Nutrients*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/nu11081800>
- Kulda, V. (2012). Metabolizmus vitamínu D. *Vnitr Lek*, 58(5), 400-404
- Kumar, V. A., Kujubu, D. A., Sim, J. J., Rasgon, S. A., & Yang, P. S. (2011). Vitamin D supplementation and recombinant human erythropoietin utilization in vitamin D-deficient hemodialysis patients. *Journal of nephrology*, 24(1), 98.
- Lajdová, I., Okša, A., & Spustová, V. (2016). Suplementácia vitamínu D3 a bunková homeostáza vápnika u pacientov pri chronickej chorobe obličiek. *Vnitřní lékařství*, 62(Supplementum 6), 40-45.
- Lee, H. J., Gong, H. S., Song, C. H., Lee, J. E., Lee, Y. H., & Baek, G. H. (2013). Evaluation of Vitamin D Level and Grip Strength Recovery in Women With a Distal Radius Fracture. *The Journal of Hand Surgery*, 38(3), 519-525. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2012.12.002>
- Li, X., Liu, Y., Zheng, Y., Wang, P., & Zhang, Y. (2018). The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/nu10030375>
- Lim, C., Roh, Y. H., Kim, S., & Nam, K. W. (2021). Preoperative Vitamin D Deficiency is Associated with Postoperative Functional Recovery and Complications after Hip Fracture Surgery. *Journal of Bone Metabolism*, 28(4), 333-338. <https://doi.org/10.11005/jbm.2021.28.4.333>
- Majid, M. S., Ahmad, H. S., Bizhan, H., Hosein, H. Z. M., & Mohammad, A. (2017). The effect of vitamin D supplement on the score and quality of sleep in 20–50 year-old people with sleep disorders compared with control group. *Nutritional Neuroscience*, 21(7), 511-519. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1317395>

- Manaseki-Holland, S., Qader, G., Isaq Masher, M., Bruce, J., Zulf Mughal, M., Chandramohan, D., & Walraven, G. (2010). Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Tropical Medicine & International Health*, 15(10), 1148-1155. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02578.x>
- Massa, J., Stone, K. L., Wei, E. K., Harrison, S. L., Barrett-Connor, E., Lane, N. E., Paudel, M., Redline, S., Ancoli-Israel, S., Orwoll, E., & Schernhammer, E. (2015). Vitamin D and Actigraphic Sleep Outcomes in Older Community-Dwelling Men: The MrOS Sleep Study. *Sleep*, 38(2), 251-257. <https://doi.org/10.5665/sleep.4408>
- Matějovská Kubešová, H., Matějovský, J., & Bielačková, K. (2016). Může sérová hladina vitamínu D ovlivnit délku hospitalizace seniora?. *Geriatric a gerontologie*, 5(4).
- Mostafa, W. Z., & Hegazy, R. A. (2015). Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship. *Journal of Advanced Research*, 6(6), 793-804. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2014.01.011>
- Muscogiuri, G., Barrea, L., Scannapieco, M., Di Somma, C., Scacchi, M., Aimaretti, G., Savastano, S., Colao, A., & Marzullo, P. (2019). The lullaby of the sun: the role of vitamin D in sleep disturbance. *Sleep Medicine*, 54, 262-265. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.10.033>
- Nigwekar, S. U., Bhan, I., & Thadhani, R. (2012). Ergocalciferol and Cholecalciferol in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 60(1), 139-156. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.12.035>
- Oda, Y., Tu, C. -L., Menendez, A., Nguyen, T., & Bikle, D. D. (2016). Vitamin D and calcium regulation of epidermal wound healing. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 164, 379-385. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.08.011>
- Pithová, M. P. (2017). Vitamín D a poruchy metabolismu glukózy.
- Quraishi, S. A., Bittner, E. A., Blum, L., Hutter, M. M., & Camargo, C. A. (2014). Association Between Preoperative 25-Hydroxyvitamin D Level and Hospital-Acquired Infections Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *JAMA Surgery*, 149(2). <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3176>
- Razzaghi, R., Pourbagheri, H., Momen-Heravi, M., Bahmani, F., Shadi, J., Soleimani, Z., & Asemi, Z. (2017). The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(4), 766-772. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.06.017>
- Rodrigues, H. F., Furuya, R. K., Dantas, R. A. S., Rodrigues, A. J., & Dessotte, C. A. M. (2018). Association of preoperative anxiety and depression symptoms

with postoperative complications of cardiac surgeries. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 26. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2784.3107>

- Rochel, N., & Molnár, F. (2017). Structural aspects of Vitamin D endocrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 453, 22-35. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.02.046>
- Romano, F., Muscogiuri, G., Di Benedetto, E., Zhukouskaya, V. V., Barrea, L., Savastano, S., Colao, A., & Di Somma, C. (2020). Vitamin D and Sleep Regulation: Is there a Role for Vitamin D?. *Current Pharmaceutical Design*, 26(21), 2492-2496. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200310145935>
- Sipilä, R. M., & Kalso, E. A. (2021). Sleep Well and Recover Faster with Less Pain—A Narrative Review on Sleep in the Perioperative Period. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/jcm10092000>
- Sozen, T., Ozisik, L., & Calik Basaran, N. (2017). An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*, 4(1), 46-56. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>
- Šmahelová, A. (2015). Perioperační péče a diabetes. *Vnitřní lékařství*, 61(6), 563-566.
- Talaei, A., Mohamadi, M., & Adgi, Z. (2013). The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-8>
- Torbergsen, A. C., Watne, L. O., Frihagen, F., Wyller, T. B., Brugaard, A., & Mowe, M. (2015). Vitamin deficiency as a risk factor for delirium. *European Geriatric Medicine*, 6(4), 314-318. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2014.09.002>
- Tremi, I., Newsheen, S., Aziz, K., Siva, S., Ventura, J., Hatzi, V. I., Martin, O. A., & Georgakilas, A. G. (2021). Inflammation and oxidatively induced DNA damage: A synergy leading to cancer development. *In Cancer* (pp. 131-147). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819547-5.00013-4>
- Unnanuntana, A., Saleh, A., Nguyen, J. T., Sculco, T. P., Cornell, C. N., Mancuso, C. A., & Lane, J. M. (2013). Low Vitamin D Status Does Not Adversely Affect Short-Term Functional Outcome After Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 28(2), 315-322.e2. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.04.027>
- Veldurthy, V., Wei, R., Oz, L., Dhawan, P., Jeon, Y. H., & Christakos, S. (2016). Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Research*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.41>
- Veloudi, P., Jones, G., & Sharman, J. E. (2017). Effectiveness of Vitamin D Supplementation for Cardiovascular Health Outcomes. *Pulse*, 4(4), 193-207. <https://doi.org/10.1159/000452742>
- Viloría, K., Hewison, M., & Hodson, D. J. (2022). Vitamin D binding protein/GC-globulin: a novel regulator of alpha cell function and glucagon

secretion. *The Journal of Physiology*, 600(5), 1119-1133.
<https://doi.org/10.1113/JP280890>

- Wang, L., Wang, C., Wang, J., Huang, X., & Cheng, Y. (2016). Longitudinal, observational study on associations between postoperative nutritional vitamin D supplementation and clinical outcomes in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy. *Scientific Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/srep38962>
- Wong, S. H. M., Fang, C. M., Chuah, L. -H., Leong, C. O., & Ngai, S. C. (2018). E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 121, 11-22.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.010>
- Wu, C., Qiu, S., Zhu, X., & Li, L. (2017). Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 73, 67-76.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.006>
- Yang, C., Lu, Y., Wan, M., Xu, D., Yang, X., Yang, L., Wang, S., & Sun, G. (2021). Efficacy of High-Dose Vitamin D Supplementation as an Adjuvant Treatment on Pneumonia: Systematic Review and a Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Nutrition in Clinical Practice*, 36(2), 368-384.
<https://doi.org/10.1002/ncp.10585>
- Yuan, Y. F., Das, S. K., & Li, M. Q. (2018). Vitamin D ameliorates impaired wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice by suppressing NF- κ B-mediated inflammatory genes. *Bioscience Reports*, 38(2).
<https://doi.org/10.1042/BSR20171294>
- Zhou, Y. -F., Luo, B. -A., & Qin, L. -L. (2019). The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia. *Medicine*, 98(38).
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017252>

Seznam zkratek

1,25(OH)₂D - 1,25-dihydroxyvitamín D

25(OH)D - 25-hydroxyvitamín D

7-DHC - 7-dehydrocholesterol

ADL - aktivity denního života, activities of daily living

APC - antigen prezentující buňky, antigen presenting cells

BMI - index tělesné hmotnosti, body mass index

cAMP - cyklický adenosinmonofosfát, Cyclic adenosine monophosphate

CCE - kapacitní vstup vápníku, capacitive Ca²⁺ entry

CD14 - diferenciační skupina 14, cluster of differentiation 14

COX 2 - cyklooxygenáza 2

CYP - cytochrom P

D2 - ergokalciferol

D3 - cholekalciferol

DAG - diacylglycerol

DBP - vitamín D vázající protein, vitamin D binding protein

DM - *Diabetes mellitus*

DMII - *Diabetes mellitus* 2. typu

EPO - erythropoetin

EFSA - Evropský úřad pro bezpečnost potravin, European food safety authority

Gc-globulin - skupinově specifický složkový globulin, group-specific component

HIF-1 - hypoxií indukovaný faktor-1 hypoxia induced factor-1

CHOPN - chronická obstruktivní plicní nemoc

IGFBP-3 - protein vázající růstové faktory podobné inzulinu 3, insulin-like growth factor binding protein 3

IL - interleukin

IU - mezinárodní jednotka, international unit

K2 - vitamín K2

kDa - kilodalton

MMSE - krátký test kognitivních funkcí, mini mental state exam

NF- κ B - jaderný faktor kappa, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NF- κ B - nukleární faktor κ B

NMDA - N-methyl-D-aspartát

NRF2 - jaderný transkripční erytematózní faktor 2, nuclear erythroid-related factor 2

PIP2 - fosfatidylinositol 4,5-bisfosfát, Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

PKA - proteinkináza A

PKC - proteinkináza C

R² - hodnota spolehlivosti

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronový systém

RXR - X receptor kyseliny retinoidové, retinoidní X receptor

TGF- α - tumor nekrotizující faktor α

Th - pomocné T lymfocyty, T helper lymphocytes

TLR - receptor podobný genu toll, toll-like receptor

Treg - regulační T lymfocyty

TRPC3 - kanál s přechodným receptorovým potenciálem C3, transient receptor potential C3 channel

UV - ultrafialové záření, ultraviolet radiation

VD - vitamin D (D2 či D3)

VDR - receptor pro vitamín D, vitamin D receptor

VDRE - element odezvy na vitamín D vitamin D responsive element

VEGF - Vaskulární endoteliální růstový faktor, vascular endothelial growth factor

Seznam grafů

Graf č.1: *Procentuální zastoupení žen a mužů ve studii*

Graf č. 2 *Rozdělení pacientů dle sérových hladin 25(OH)D*

Graf č. 3 *Poměr pacientů užívajících/ neužívajících preparáty s VD*

Graf č. 4 *Procento pacientů trpících onkologickým onemocněním*

Graf č. 5 *Typ operačního výkonu*

Graf č. 6 *Hojení ran*

Seznam tabulek

Tabulka č. 1: *Potraviny obsahující vitamín D*

Tabulka č. 2: *Potraviny fortifikované vitamínem D*

Tabulka č. 3: *Horní hranice příjmu vitamínu D*

Tabulka č. 4 *Přehledová tabulka*

Seznam obrázků

Obrázek č. 1: *Chemická struktura ergokalciferolu a cholekalciferolu*

Obrázek č. 2: *Syntéza D2 a D3*

Obrázek č. 3: *Syntéza a aktivace vitamínu D*

Obrázek č. 4: *Působení vitamínu D na imunitní systém.*

Obrázek č. 5: *Působení vitamínu D na délku a kvalitu spánku.*

Seznam příloh

Příloha č. 1: *Souhlas s umožněním dotazníkové akce v souvislosti s kvalifikační akademickou prací*

Příloha č. 1



**Klatovská
nemocnice**

Nemocnice
Plzeňského
kraje

Souhlas s umožněním dotazníkové akce v souvislosti s kvalifikační akademickou prací

Žadatel:

Tereza Veigertová, studentka 1. LF UK v Praze, nar. 28. 11. 1998

Školitel kvalifikační práce: MUDr. Jan Vachek

Žadatel se zavazuje, že zachová mlčenlivost o skutečnostech, o nichž se dozví v souvislosti s prováděným výzkumem a sběrem dat. Dotazníky použité při sběru dat musí být anonymní. Po zpracování výsledků je žadatel povinen je předložit příslušnému primáři, který dotazníkové šetření povolil. Prezentace výsledků s uvedením jména Klatovské nemocnice, a. s. je možná pouze se souhlasem managementu nemocnice.

Za Klatovskou nemocnici, a. s.

MUDr. Jiří Zejthaml
člen představenstva
Klatovské nemocnice, a. s.

Klatovská nemocnice, a.s.

Plzeňská 929
339 01 Klatovy II
T: 376 335 900

IČ: 26360527 | DIČ: CZ699005333

