

**UNIVERZITA KARLOVA**

**Lékařská fakulta v Plzni**



**VITAMIN D**

**OD EPIDEMIOLOGICKÉ STUDIE  
K PERSONALIZOVANÉ MEDICÍNĚ**

**VITAMIN D**

**FROM EPIDEMIOLOGICAL STUDY  
TO PERSONALIZED MEDICINE**

Habilitační práce

Plzeň 2024

**Václav Šimánek**

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem správně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu.

Souhlasím s uložením elektronické verze této práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz pro účely soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni dne 5. 2. 2024

Václav Šimánek

## **Poděkování:**

První a hlavní poděkování patří panu prof. MUDr. Ondřeji Topolčanovi, CSc., který mne jako první zasvětil do problematiky personalizované medicíny a je jedním z jejích hlavních propagátorů v naší republice. V době covidové pandemie pak pan profesor zahájil testování hladin vitamínu D u pacientů s těžkým průběhem onemocnění SARS-COV-2 a vyslovil myšlenku suplementace vitamínu D u zaměstnanců Fakultní nemocnice Plzeň v rámci prevence. V uplynulých letech mi dal mnoho prostoru k prezentaci personalizované medicíny a vitamínu D v rámci odborných konferencí. Zvláště bych mu rád poděkoval za jeho aktivní podporu během celého období, kdy pomohl nasměrovat můj výzkumný záměr. Další poděkování patří prof. PharmDr. Radku Kučerovi, Ph.D. a doc. MUDr. Šárce Svobodové, Ph.D. za cenné rady a podněty k mým posledním publikacím a jejich racionální pohled na problematiku vitamínu D a personalizované medicíny. Rád bych poděkoval děkanovi Lékařské fakulty UK v Plzni prof. MUDr. Jindřichu Finkovi, Ph.D., MHA za to, že mne přijal do akademické obce a je mi vzorem spojení lékaře, akademika a managera.

V dnešní době je úspěšná vědecká a výzkumná práce vždy kolektivním dílem. Správný výzkumný tým má zkušené starší kolegy, kteří udávají směr a záměr. Mladší kolegové pak precizně realizují jednotlivé etapy projektu. Na tomto projektu bylo zapojeno mnoho dalších spolupracovníků, jejichž kompletní seznam by zabral několik stránek.

Zvláštní poděkování patří jmenovitě níže uvedeným kolegům, kteří výrazně přispěli k této práci:

doc. RNDr. Ladislav Pecen, CSc.

Ing. Jitka Šárová

Bc. Magdaléna Bezděková

Velký dík patří i celé mé rodině, která je mi v životě velkou oporou a s klidem toleruje moje další nápady.

## Seznam použitých zkratk

<b>A<math>\beta</math></b>	amyloid beta
<b>AD</b>	Alzheimerova demence
<b>AGES</b>	Age, Gene/Environment Susceptibility
<b>ALS</b>	Amyotrofická laterální skleróza
<b>ARDS</b>	Syndrom akutní respirační tísně
<b>ARIC</b>	Atherosclerosis Risk in Communities
<b>ALP</b>	Alkalická fosfatáza
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>CAMP</b>	Katelicidinový antimikrobiální peptid
<b>COX-2</b>	Cyklooxygenáza-2
<b>COVID-19</b>	Coronavirus disease 2019
<b>CV</b>	Variační koeficient
<b>DACH</b>	Německy mluvící regiony: D – Deutschland (Německo), A – Austria (Rakousko), CH – Confœderatio Helvetica (Švýcarsko)
<b>DBP</b>	Protein vázající vitamín D
<b>DEFB2</b>	Defensin $\beta$ 2
<b>ECTS</b>	European Calcified Tissue Society Working Group
<b>EPMA</b>	European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine
<b>ESCC</b>	Esophageal squamosa cell carcinoma
<b>EVIDAS</b>	Regiony: Střední Evropa
<b>FGF-23</b>	Fibroblast growth factor-23
<b>FN</b>	Fakultní nemocnice

<b>FN Plzeň</b>	Fakultní nemocnice Plzeň
<b>HCC</b>	Hepatocelulární karcinom
<b>HPLC</b>	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie
<b>HPLC-MS/MS</b>	Kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií
<b>HR</b>	Hazard ratio, poměr rizik
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>IL-1</b>	Interleukin-1
<b>IL-6</b>	Interleukin-6
<b>KRK</b>	Kolorektální karcinom
<b>LASA</b>	Longitudinal Aging Study Amsterdam
<b>LC-MS</b>	Kapalinová chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií
<b>LPS</b>	Lipopolysacharid
<b>MAPK</b>	Mitogenem aktivovaná proteinová kináza
<b>MS</b>	Metabolický syndrom
<b>NAFLD</b>	Nealkoholické ztukovatění jater
<b>NAM</b>	National Academy of Medicine
<b>NASH</b>	Nealkoholická steatohepatitis
<b>NCEP ATP III</b>	National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III
<b>PARS</b>	Parkinson's Associated Risk Syndrome
<b>PCR</b>	Polymerázová řetězová reakce
<b>PD</b>	Parkinsonova choroba
<b>PMP</b>	Populace města Plzně
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>QOL</b>	Quality of life

<b>RANKL</b>	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
<b>RIA</b>	Radioimunoanalýza
<b>RR</b>	Relativní riziko
<b>RS</b>	Roztroušená skleróza
<b>RXR</b>	Retinoid X receptor
<b>SARS-CoV-2</b>	Severe acute respiratory syndrome – related coronavirus
<b>SD</b>	Standard deviation
<b>TLR4</b>	Toll-like receptor 4
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor- $\alpha$
<b>USNCHS</b>	US National Center for Health Statistics
<b>ÚSP</b>	Ústav sociální péče
<b>ÚSS</b>	Ústav sociálních služeb
<b>UVB</b>	Ultrafialové záření B
<b>Vitamín D</b>	Kalcidiol; 25-hydroxyvitamín D; 25(OH)D; zásobní forma vitamínu D
<b>Vitamín D</b>	Kalcitriol; 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamín D; 1,25(OH) $\alpha$ 2D; aktivní forma vit.D
<b>Vitamín D2</b>	Ergokalciferol
<b>Vitamín D3</b>	Cholekalciferol
<b>VDR</b>	Vitamín D receptor
<b>VDSP</b>	Program standardizace vitamínu D
<b>VEGF</b>	Vaskulární endoteliální růstový faktor
<b>WHI</b>	World Health Institute

## Seznam tabulek

- Tab. č. 1: Hlavní formy vitamínu D a jejich struktura
- Tab. č. 2: Přehled nedávných pokroků ve výzkumu vztahu mezi nádory a vitamínem D
- Tab. č. 3: Hladiny vitamínu D u dospělé populace v Evropě
- Tab. č. 4: Referenční hodnoty kalcidiolu v séru
- Tab. č. 5: Doporučená dávkovací schémata pro suplementaci vitamínem D
- Tab. č. 6: Vybraná doporučení pro prevenci nedostatku vitamínu D u dospělých se zaměřením na země střední a východní Evropy publikovaná od roku 2010
- Tab. č. 7: Vybraná doporučení pro léčbu deficitu vitamínu D u dospělých se zaměřením na země střední a východní Evropy publikovaná od roku 2010
- Tab. č. 8: Charakteristika souborů prospektivních studií dle věku
- Tab. č. 9: Charakteristika souborů prospektivních studií dle věku
- Tab. č. 10: Zastoupení mužů a žen v jednotlivých souborech prospektivních studií
- Tab. č. 11: Zastoupení mužů a žen v jednotlivých souborech prospektivních studií
- Tab. č. 12: Zastoupení mužů a žen v souboru onkologických pacientů
- Tab. č. 13: Zastoupení mužů a žen v souboru onkologických pacientů
- Tab. č. 14: Přehled onkologických diagnóz a počtů nemocných s jednotlivými diagnózami
- Tab. č. 15: Referenční hodnoty vitamínu D (kalcidiolu) v séru používané ve FN Plzeň
- Tab. č. 16: Frekvence sérových hladin vitamínu D v jednotlivých souborech prospektivních studií
- Tab. č. 17: Frekvence sérových hladin vitamínu D v jednotlivých souborech prospektivních studií (%)
- Tab. č. 18: Obecná populace města Plzně (PMP) – charakteristika souboru dle pravidelnosti užívání vitamínu D
- Tab. č. 19: Obecná populace města Plzně (PMP) – charakteristika souboru dle pohlaví a pravidelnosti užívání vitamínu D
- Tab. č. 20: Obecná populace města Plzně (PMP) – charakteristika souboru dle pravidelnosti užívání a sérových hladin vitamínu D v nmol/l
- Tab. č. 21: Zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň (FN) – charakteristika souboru dle pravidelnosti užívání vitamínu D

- Tab. č. 22: Zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň (FN) – charakteristika souboru dle pohlaví a pravidelnosti užívání vitamínu D
- Tab. č. 23: Zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň (FN) – charakteristika souboru dle pravidelnosti užívání a sérových hladin vitamínu D v nmol/l
- Tab. č. 24: Zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) – charakteristika souboru dle suplementace vitamínem D
- Tab. č. 25: Zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) – charakteristika souboru dle pohlaví a suplementace vitamínem D
- Tab. č. 26: Zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) – charakteristika souboru dle suplementace vitamínem D a sérových hladin vitamínu D v nmol/l
- Tab. č. 27: Klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK) – charakteristika souboru dle suplementace vitamínem D
- Tab. č. 28: Klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK) – charakteristika souboru dle pohlaví a suplementace vitamínem D
- Tab. č. 29: Klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK) – charakteristika souboru dle suplementace vitamínem D a sérových hladin vitamínu D v nmol/l
- Tab. č. 30: Věková charakteristika souboru onkologických pacientů
- Tab. č. 31: Charakteristika souboru onkologických pacientů dle distribuce sérových hladin vitamínu D
- Tab. č. 32: Soubory onkologických pacientů s uvedením typu maligního nádoru a hodnotami sérových hladin vitamínu D
- Tab. č. 33: Charakteristika souboru onkologických pacientů dle sérových hladin vitamínu D a pohlaví



## Seznam obrázků

- Obr. č. 1: Rozdíl mezi principy standardní léčby a personalizované medicíny
- Obr. č. 2: Syntéza jednotlivých forem vitamínu D
- Obr. č. 3: Vliv vitamínu D na regulaci fosfátové homeostázy
- Obr. č. 4: Mechanismus suprese TNF- $\alpha$  a chronického zánětu
- Obr. č. 5: Vliv vitamínu D na imunitní buňky
- Obr. č. 6: Graf sumarizující průměrné sérové hladiny vitamínu D (nmol/l) u onkologických pacientů v jednotlivých měsících za roky 2015-2023 dle pohlaví
- Obr. č. 7: Graf znázorňující chronologicky průměrné sérové hladiny vitamínu D (nmol/l) u onkologických pacientů v jednotlivých měsících za roky 2015-2023

## Obsah

1. Úvod .....	1
2. Část teoretická .....	2
2.1.1 Epidemiologické modely .....	2
2.1.2 Definice výskytu onemocnění .....	3
2.1.3 Ukazatelé nemocnosti a úmrtnosti .....	3
2.1.4 Incidence a prevalence .....	4
2.1.5 Zdroje epidemiologických dat .....	4
2.2 Charakteristika oboru personalizovaná medicína .....	6
2.3 Populační studie a jejich význam .....	8
2.4 Problematika D vitamínu .....	8
2.4.1 Struktura a formy vitamínu D .....	8
2.4.2 Funkce vitamínu D .....	11
2.4.2.1 Vitamin D a kostní metabolismus .....	12
2.4.2.2 Vitamin D a nádorová onemocnění .....	14
2.4.2.3 Vitamin D a metabolický syndrom .....	16
2.4.2.4 Vitamin D a imunita .....	19
2.4.2.4.1 Vitamin D a COVID-19 .....	21
2.4.2.5 Vitamin D a neurologická onemocnění .....	23
2.4.2.5.1 Vitamin D a Alzheimerova choroba .....	23
2.4.2.5.2 Vitamin D a Parkinsonova choroba .....	24
2.4.2.5.3 Vitamin D a migréna .....	25
2.4.2.5.4 Vitamin D a diabetická neuropatie .....	26
2.4.3 Hladiny vitamínu D v populaci .....	28
2.4.3.1 Epidemiologie sérových hladin ve světě .....	28
2.4.3.2 Referenční hodnoty vitamínu D .....	32
2.4.3.3 Předávkování a toxicita vitamínu D .....	34

2.4.3.4	Doporučené postupy suplementace vitamínu D ve světě .....	34
2.4.4	Metody stanovení vitamínu D .....	39
2.4.4.1	Stanovení kalcidiolu – 25(OH)D .....	39
2.4.4.2	Stanovení kalcitriolu - 1,25(OH) <sub>2</sub> D .....	40
3.	Část praktická .....	42
3.1	Metodika .....	42
3.1.1	Cíle práce .....	42
3.1.2	Soubory osob .....	43
3.1.2.1	Prospektivní studie .....	43
3.1.2.2	Retrospektivní studie .....	47
3.1.3	Odběr materiálu .....	49
3.1.4	Preanalytika .....	49
3.1.5	Metodika stanovení .....	49
3.1.6	Interpretace výsledků .....	49
3.1.7	Metody statistického vyhodnocení .....	50
3.2	Výsledky a diskuse .....	51
3.2.1	Prospektivní studie .....	51
3.2.1.1	Prospektivní studie hladin vitamínu D v populaci .....	52
3.2.1.2	Prospektivní studie suplementace vitamínem D .....	55
3.2.2	Retrospektivní studie .....	62
3.2.3	Vybraná kazuistika s problematikou vitamínu D .....	72
3.3	Závěry .....	74
3.4	Závěry pro praxi a perspektivy .....	77
4.	Literatura .....	79

# 1. Úvod

Habilitační práce na téma: “Vitamin D od epidemiologické studie k personalizované medicíně“ byla řešena v rámci projektu institucionálního výzkumu Fakultní nemocnice Plzeň FNPI (00669806) a projektu BBMRI-CZ: Biobank network – a versatile platform for the research of the etiopathogenesis of diseases CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_013/000167 a LM2015089.

Práce je rozčleněna do následujících základních kapitol:

V úvodní teoretické kapitole je diskutován význam vitamínu D v organismu, suplementační strategie, a především souvislost mezi hladinami vitamínu D a chorobnými stavy. Rozbor vychází z publikací posledních pěti let.

Ve vlastní praktické části jsou řešeny tři hlavní problematiky. Prvním problémem je výskyt snížené hladiny vitamínu D v populaci, druhým problémem je možnost jejího ovlivnění suplementací, třetím problémem je vztah hladin vitamínu D k jednotlivým nádorovým onemocněním. Vlastní výsledky jsou komentovány a konfrontovány s výsledky nejnovějších zahraničních studií. V této kapitole je rovněž prezentována zajímavá kazuistika demonstrující vztah mezi akutním infekčním onemocněním a jeho vlivu na sérové hladiny vitamínu D.

V závěru práce jsou stručně shrnuty poznatky z rozsáhlého epidemiologického šetření, předloženého v praktické části. Na úplný závěr jsou zmíněny doporučení pro praxi a plány, jak v započatém projektu pokračovat.

V poslední části práce je uveden přehled použité literatury.

## 2. Část teoretická

### 2.1. Charakteristika oboru epidemiologie

Epidemiologie je lékařský obor, jehož předmětem je studium a analýza distribuce vzorců a determinant ovlivňujících zdraví a nemocnost v definované populaci. Vychází ze dvou základních předpokladů:

- 1) výskyt onemocnění není náhodný (pravděpodobnost vzniku onemocnění ovlivňují různé faktory)

- 2) studium populací umožňuje identifikovat příčiny a preventivní faktory spojené s daným onemocněním.

Epidemiologie sleduje zdravotní stav populace měřením frekvence výskytu onemocnění a zjišťováním distribuce výskytu onemocnění. Zkoumá etiologii onemocnění a asociaci mezi onemocněním a jeho klíčovými faktory. Cílem epidemiologie je rovněž zlepšovat zdravotní stav populace vyhodnocováním diagnostických a léčebných postupů. Epidemiologie též navrhuje a realizuje preventivní opatření vedoucí k eliminaci onemocnění. Při zkoumání onemocnění v populacích se epidemiologie opírá o modely a definice výskytu nemocí a používání různé nástroje [Kestenbaum, B., 2019].

### 2.1.1 Epidemiologické modely

K vysvětlení výskytu onemocnění využívá epidemiologie řadu modelů. Jeden z běžně používaných modelů nahlíží na onemocnění z hlediska faktorů náchylnosti a expozice. Aby se u jedince vyvinula nemoc, musí k ní být náchylný a zároveň jí vystavený. Například, aby se u člověka rozvinuly spalničky musí být vystaven infekčnímu hostiteli viru spalniček a musí mít proti nemoci nedostatečnou imunitu. Mezi nejčastěji užívaný epidemiologický model patří tzv. epidemiologický trojúhelník (triáda). Triáda chápe výskyt onemocnění jako rovnováhu mezi faktory hostitele, původcem onemocnění a prostředím [Li, G., 2012]. Hostitel je skutečný nebo potenciální jedinec, u něhož dojde k infekci nebo rozvoji onemocnění. Hostitelé mají vlastnosti, které je buď predisponují k onemocnění, nebo mají protektivní charakter. Tyto vlastnosti mohou být biologické (např. věk, pohlaví, imunita a jiné), behaviorální (např. zvyky, kultury a životní styl), nebo sociální (např. normy, hodnoty a postoje). Původce (vnější agens) je faktor, který způsobuje onemocnění. Původci mohou být biologičtí (např. viry, plísňe, bakterie), chemičtí (např. plyny a přírodní nebo syntetické sloučeniny), nutriční (např. složky stravy), fyzikální (např. ionizující záření). Prostředí zahrnuje všechny vnější faktory, jiné než hostitel a původce, které mohou zdraví ovlivnit. Prostředí lze rozdělit na sociální (např. politické, právní, ekonomické), fyzikální (např. povětrnostní podmínky) nebo biologické (např. rostliny a zvířata, kterým je hostitel exponován). Epidemiologickou triádu můžeme demonstrovat na příkladu nádorového onemocnění plic. Hostitelem je jedinec, u něhož se nádorové onemocnění plic rozvíjí. Jedná-li se o dlouhodobého kuřáka, jsou vnějšími agens toxické látky obsažené v tabákovém kouři. Prostředím by potenciálně mohlo být zaměstnání, kde bylo povoleno kouřit na pracovišti a místa, kde

byly cigarety nebo tabákové výrobky snadno dostupné.

### **2.1.2 Definice výskytu onemocnění**

Epidemiologie klasifikuje případy onemocnění podle typu a četnosti výskytu v populaci jako endemické nebo epidemické. Endemický výskyt je definován jako obvyklý výskyt nemoci v populaci. Naproti tomu epidemie je náhlý a velký nárůst výskytu nemoci v populaci. Může se také jednat o první výskyt zcela nové nemoci. Epidemie může vést ke vzniku pandemie, což je rychle se objevující ohnisko nemoci, které postihuje populaci široké zeměpisné oblasti. Pandemie mají často celosvětový rozsah. Pro ilustraci těchto tří typů je možné uvést názorné příklady. Ve velkém městě může být v průběhu roku chřipkou postižen malý počet osob; tyto osoby by byly považovány za endemické případy onemocnění. Pokud by se počet osob postižených chřipkou ve stejném městě v zimě zvýšil na vysokou úroveň, prudce se šířící nákaza by byla považována za epidemii. Pokud se objeví nový druh chřipky a postihne obyvatelstvo na celém světě bude považována za pandemii. Příkladem pandemie je pandemie španělské chřipky v letech 1918 – 1919, která se rozšířila do zemí celého světa a zabila odhadem 20 – 50 milionů lidí, nebo pandemie onemocnění COVID-19 mezi lety 2019 – 2023, která měla za následek přes 7 milionů potvrzených úmrtí [Mathieu, E., 2020].

### **2.1.3 Ukazatelé nemocnosti a úmrtnosti**

Analýzy nemocnosti a úmrtnosti způsobené akutními a chronickými onemocněními tvoří základ mnoha epidemiologických studií, neboť umožňují výzkumníkům porovnávat případy onemocnění a úmrtí na jednotku velikosti populace. Morbidita (nemocnost) udává poměr počtu nemocných k počtu obyvatel v daném správním celku. Mortalita (úmrtnost) udává poměr počtu zemřelých na dané onemocnění k celkovému počtu obyvatel.

### **2.1.4 Incidence a prevalence**

Výskyt onemocnění lze měřit pomocí incidence a prevalence. Míra incidence udává poměr nových případů onemocnění k celkovému počtu osob ve sledované populaci za dané časové období. Incidence je důležitým měřítkem pro hodnocení programů kontroly nemocí a má význam pro budoucí problémy medicíny. Například celosvětová incidence infekce virem HIV od roku 2010 poklesla o 38 % (z 2,1 milionu ročně na 1,3 milionu). Tento údaj nám ukazuje, že dlouhodobé preventivní programy proti nákaze HIV fungují [UNAIDS/WHO, 2023]. Míra prevalence se liší podle výskytu a délky trvání onemocnění. Pokud je výskyt nemoci nízký, ale doba trvání nemoci je dlouhá, jako je

tomu u chronických onemocnění, bude míra prevalence v poměru k incidenci velká. Naopak, pokud je prevalence nemoci nízká z důvodu krátkého trvání (v důsledku uzdravení, migrace, nebo úmrtí), bude prevalence ve vztahu k incidenci malá.

### 2.1.5 Zdroje epidemiologických dat

Epidemiologie využívá primární a sekundární zdroje dat k výpočtu základních ukazatelů a provádění studií. Primární data jsou původní údaje shromážděné za určitým účelem zkoušejícím (např. anamnestické údaje). Sběr primárních údajů je nákladný, časově náročný a obvykle se provádí pouze tehdy, když nejsou k dispozici sekundární údaje. Sekundární údaje se shromažďují za jiným účelem třetími osobami nebo organizacemi. Příklady běžně využívaných sekundárních zdrojů v epidemiologických studiích jsou záznamy ze sčítání lidu, lékařské záznamy pacientů, registry nemocí, formuláře pojistných událostí. V nemocnicích pak porovnání mezi jednotlivými odděleními. Deskriptivní epidemiologie se používá k popisu šíření onemocnění v populaci. Popisuje charakteristiky výskytu onemocnění u osob v místě a čase. Analytická epidemiologie se naproti tomu používá k testování hypotéz s cílem určit, zda existují statistické asociace mezi předpokládanými příčinnými faktory a výskytem onemocnění. Využívá se také k ověřování účinnosti a bezpečnosti léčebných postupů.

Studie analytické epidemiologie se provádí prostřednictvím čtyř hlavních typů výzkumných studií:

- 1) průřezová studie
- 2) studie případů a kontrol
- 3) kohortová studie
- 4) kontrolovaná klinická studie.

Průřezové (prevalenční) studie se využívají ke zkoumání souvislostí onemocnění se zvolenými faktory. Zahrnují data shromážděná v definovaném čase. Často se používají k posouzení prevalence akutních nebo chronických onemocnění. Tyto studie nelze využít k zodpovězení otázek o příčinách onemocnění nebo výsledcích intervence. Průřezová data nelze použít k odvození kauzality.

Studie případů a kontrol začínají se subjekty s určitým onemocněním (případy) a vhodnou skupinou kontrol bez onemocnění, přičemž jsou obě skupiny porovnávány z hlediska jejich expozice faktoru, u něhož existuje podezření z kauzality. Jsou nejužitečnější pro zjišťování příčin vzácných onemocnění. Také jsou často v kontrastu

s kohortovými studii, kde jsou exponované a neexponované subjekty pozorovány, dokud se u nich nevyvine očekávaný výsledek.

Kohortové studie řadíme mezi observační studie, v nichž je definována skupina subjektů (kohorta), která je sledována v čase a výsledky jsou porovnávány se subjekty, které byly nebo nebyly vystaveny určitému faktoru. Kohorty mohou být sestaveny v současnosti a sledovány v budoucnosti (prospektivní kohortová studie), nebo mohou být identifikovány ze záznamu (retrospektivní kohortová studie). Jejich hlavní výhodou je, že identifikují časovost a směr událostí.

Kontrolované klinické studie testují léčivé látky nebo jiné zdravotní zásahy s cílem posoudit jejich účinnost a bezpečnost. Kontrolované klinické hodnocení porovnává výsledky nové léčivé látky nebo léčebného postupu aplikovaných experimentální skupině s kontrolní skupinou, která stejné léčivo nebo intervenci dostává. V zájmu minimalizace zkreslení výsledků studie mohou být osoby zapojené do klinických hodnocení náhodně rozřazovány do experimentální a kontrolní skupiny (randomizace). Kontrolované klinické studie poskytují nezkrácené výsledky, jejich provádění je však velice nákladné [Dimasi, J., 2016].

## **2.2 Charakteristika oboru personalizovaná medicína**

Personalizovaná medicína, označovaná také jako precizní medicína, je medicínský model, který jedince rozděluje do různých skupin – přičemž lékařská rozhodnutí, postupy, intervence, nebo produkty jsou přizpůsobeny danému pacientovi na základě rizika onemocnění, nebo jeho předpokládané reakce na léčbu.

Léčba šitá na míru se může datovat již do období samotného Hippokrata, [Egnew, TR., 2009]. Pojem personalizovaná medicína se začíná objevovat v posledních 15 letech, což souvisí s nárůstem nových diagnostických přístupů, které nám umožňují pochopit molekulární podstatu onemocnění, zejména genomiku. Hlavním principem je indikace správné léčby správnému pacientovi s využitím výsledků nejnovějších molekulárních metod.

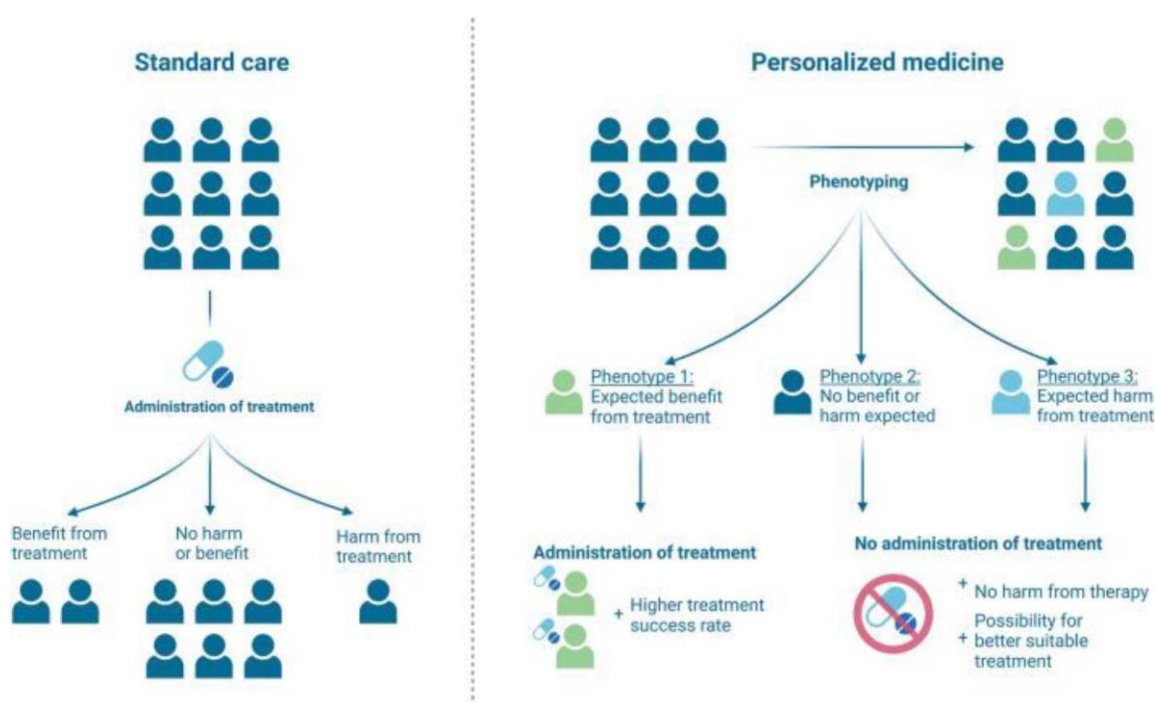
Poprvé se pojem „personalizovaná medicína“ objevil v roce 1998 v názvu knihy K.K. Jain: Personalized Medicine [Jain, KK., 1998]. V této a následujících dvou knihách se autor věnoval především definování pojmu personalizované medicíny, historii a zařazení personalizované medicíny do kontextu biomedicínského vývoje [Jain, KK., 2009; Jain, KK., 2010]. Základem této individualizace byl přesný postup od anamnézy



přes subjektivní a objektivní příznaky k diagnóze. Vývoj medicíny postupoval souběžně s rozvojem fyziky, chemie, biologie a dalších vědních oborů, které přinášely nové poznatky o anatomii organismu, fyziologii, patologii i patofyziologii, čímž dochází k prohlubování znalostí o etiopatogenezi vzniku a rozvoji onemocnění [Topolčan, O., 2012].

To umožňuje stratifikaci pacientů a volbu léčby šité na míru, na rozdíl od běžně používané léčby. Rozdíl je znázorněn níže **na obrázku č. 1**.

**Obr. č. 1: Rozdíl mezi principy standardní léčby a personalizované medicíny** [Bakkerus, L., 2022]



V posledních letech se opouští předchozí principy léčby „one size fits all“. Na základě převratných vědeckých výsledků, které umožnily přečtení sekvence lidského genomu, se otevřela nová cesta pro rozvoj genetického bádání ve farmaceutickém průmyslu a biomedicíně. Pro klinickou praxi vznikají nové léčebné postupy, které přinášejí uzpůsobování medikace individuálnímu genetickému profilu pacienta a přispívají k urychlení diagnostiky. Dnes již známe více než 1,4 milionu jednoduchých variant v lidském genomu, které mohou jedince predisponovat k určitým nemocem, jako jsou například diabetes nebo nádorová onemocnění. Nejlepší využití těchto poznatků pak nabízí myšlenka genové terapie.

V roce 2008 byla založena Evropská asociace pro preventivní, prediktivní a

personalizovanou medicínu, EPMA (The European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine), která sdružuje zástupce všech zemí Evropské unie a další země mimo EU, které projevíly zájem se na její činnosti podílet. Cílem této organizace je aktivně zapojit všechny složky společnosti a realizovat jak edukaci, tak zavádění výzkumných výstupů v souladu s principy personalizované medicíny do rutinní praxe [Golubnitschaja, O., 2010].

## **2.3 Populační studie a jejich význam**

Populační studie jsou formou epidemiologického šetření ve vybrané skupině populace. Tyto studie využívají různé statistické metody a modely k analýze, určování, řešení a predikci populačních problémů a trendů z dat shromážděných různými metodami sběru dat (sčítání lidu, registrační metoda, odběr vzorků a další). V různých oblastech zdravotnictví je populační studie zkoumáním skupiny jedinců z obecné populace, kteří sdílejí společnou charakteristiku (věk, pohlaví, zdravotní stav). U této skupiny pak následně můžeme porovnávat další faktory (riziko onemocnění, reakci na léčbu a další).

Minimálně posledních 10 let je diskutována otázka významu vitamínu D pro lidský organismus. Jsou prováděny populační studie cílené na konkrétní choroby nebo skupiny obyvatelstva (děti, senioři, těhotné ženy). Současně probíhají velké populační studie ve Velké Británii, USA, Kanadě a Austrálii. Z těchto studií byly zveřejněny dílčí výsledky, které ve většině případů říkají, že suplementace vitamínu D neovlivňuje výskyt závažných stavů. V poslední době se však diskutuje, zda je přístup ke studiím správný. Často kriticky zaznívá, že i u osob s normální hladinou vitamínu D je sledováno ovlivnění suplementací. V roce 2023 byly proto zahájeny nové velké studie, které jsou prováděny pouze na skupinách obyvatelstva s nedostatkem vitamínu D. Lze očekávat, že tyto studie přinesou kladný výsledek potvrzující příznivý efekt vitamínu D, jak se s ním setkáváme v klinické praxi.

## **2.4 Problematika D vitamínu**

### **2.4.1 Struktura a formy vitamínu D**

Vitamin D je jedním z nejstarších hormonů, které byly vytvořeny v nejranějších formách života. Fytoplankton, zooplankton a většina rostlin a živočichů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, mají schopnost vytvářet vitamin D [Holick, MF., 2003]. Vitamin D

byl objeven v roce 1913 [McCollum, EV., 1913]. Objev vitamínu D a eliminace křivice se řadí mezi největší úspěchy medicíny [Steenbock, H., 1924].

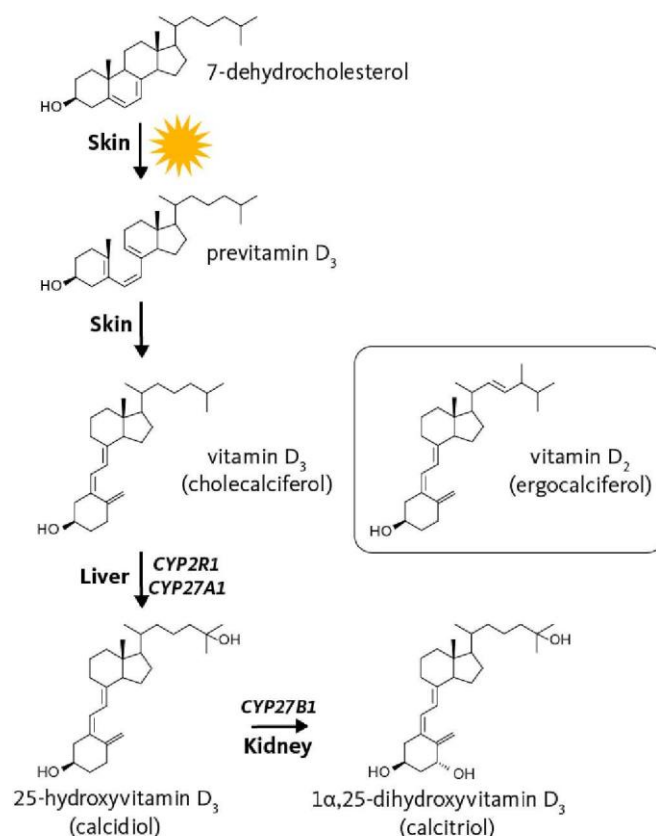
Jako vitamin D se označuje skupina steroidních látek, které ovlivňují zvýšení střevní absorpce některých základních minerálů, jako je například kalcium, magnézium a fosfáty. Je prokázáno, že se významně podílí nejen na procesech kostního metabolismu, ale i na mnoha dalších fyziologických funkcích organismu. Po chemické stránce je látkou blízkou steroidním hormonům, a přitom ho neprodukuje žádná endokrinní žláza. Jeho účinky se realizují na úrovni jaderných receptorů, které jsou příbuzné s receptory pro steroidní hormony, hormony štítné žlázy a další látky.

Existuje několik forem vitamínu D. Dvě hlavní formy jsou vitamin D<sub>2</sub> neboli ergokalciferol a vitamin D<sub>3</sub> neboli cholekalciferol. Vitamin D bez dolního indexu odkazuje buď na D<sub>2</sub> nebo D<sub>3</sub>, nebo na oba a je souhrnně známý jako kalciferol.

Chemická struktura vitamínu D<sub>2</sub> byla objevena v roce 1931. V roce 1935 pak byla definována chemická struktura vitamínu D<sub>3</sub>. Cholekalciferol je výsledkem ultrafialového (UVB) ozáření 7-dehydrocholesterolu. V roce 1981 byla doporučena chemická nomenklatura pro formy vitamínu D, i když se alternativní názvy stále běžně používají.

Cholekalciferol a ergokalciferol jsou biologicky neaktivní prekurzory vitamínu D. Na jejich biologicky aktivní formy musí být přeměněny v játrech a ledvinách (**viz. obrázek č. 2**). Do krevního oběhu se vitamin D dostává z potravy nebo syntézou v epidermis kůže po expozici UVB záření. Obě formy jsou pak transportovány do jater proteinem vázajícím vitamin D (a v menší míře albuminem).

Obr. č. 2: Syntéza jednotlivých forem vitaminu D [Bikle, DD., 2014]



V hepatocytech je vitamin D poprvé hydroxylován, tím vzniká 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D, calcidiol). Vlivem slunečního záření nebo příjmem vitaminu D v potravě stoupají sérové koncentrace 25(OH)D. 25(OH)D<sub>3</sub> je hlavní cirkulující formou 25(OH)D v séru a používá se jako indikátor nutričního stavu vitaminu D v organismu [Volmer, DA., 2015]. Renální mitochondriální enzym 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxyláza (také známý jako CYP27B1 nebo 1 $\alpha$ -OHáza) nakonec katalyzuje druhou hydroxylaci, kdy dochází k přeměně 25-hydroxyvitaminu D na 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D, calcitriol). Produkce 1,25(OH)<sub>2</sub>D v ledvinách je regulována několika faktory, včetně sérového fosforu, kalcia, parathormonu (PTH), fibroblastového růstového faktoru-23 (FGF-23) a samotného 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Hlavním zdrojem aktivity 1 $\alpha$ -hydroxylázy jsou ledviny, ale mimorenální produkce 1,25(OH)<sub>2</sub>D byla prokázána v dalších tkáních, včetně kůže, příštítných tělísek, prsu, tlustého střeva, prostaty, buněk imunitního systému a kostních buněk [Bikle, DD., 2014]. Většina fyziologických účinků vitaminu D souvisí s aktivitou 1,25(OH)<sub>2</sub>D [Holick, MF., 2003]. Jednotlivé formy vitaminu D jsou uvedeny v **tabulce č. 1**.

Tab. č. 1: Hlavní formy vitamínu D a jejich struktura

Forma vitamínu D	Název	Chemická struktura
Vitamin D2	Ergokalciferol	
Vitamin D3	Cholekalciferol	
25-hydroxyvitamin D3	Kalcidiol	
1,25-dihydroxyvitamin D3	Kalcitriol	

### 2.4.2 Funkce vitamínu D

Komplexní účinky vitamínu D na lidský organismus jsou stále lépe objasněné. Historicky nejznámější byly účinky na kostní metabolismus, ale již dříve byly prokázány

„nekalcemické účinky“ vitamínu D [Ma, Y., 2006]. Vitamin D se nepoužívá jen pro prevenci a léčbu rachitidy v kojeneckém a dětském věku. Ukazuje se, že nedostatek vitamínu D ovlivňuje další patologické procesy v lidském organismu. Jako látka byl poprvé identifikován v kvasinkách a následně zařazen do skupiny vitamínů [Palička, V., 2013]. Mezi hormony vitamin D řadíme, protože v lidském těle dochází k jeho přestavbě dvojitou hydroxylací na aktivním metabolit. Vitamin D je podle nejnovějších poznatků pleiomorfní steroidní hormon, který hraje zásadní roli v rozvoji a údržbě kostní tkáně, svalů, imunity. Je popisován také jeho účinek v ochraně před kardiovaskulárním a onkologickým onemocněním [Novosad, P., 2013].

Vzhledem k tomu, že působí přes jaderný receptor, který se nachází ve většině tkání, má systémové účinky. V dnešní době je prokázáno, že hypovitaminóza D nepříznivě působí na vznik a průběh aterosklerózy, kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních chorob, většiny maligních onemocnění a diabetu I. i II. typu. V literatuře jsou uváděny důkazy o nepříznivém vlivu nedostatku vitamínu D na rozvoj a závažnost klinického průběhu infekčních onemocnění. Zajímavé je, že dostatečné zásobení vitamínu D příznivě ovlivňuje imunitní systém na všech úrovních imunitní reakce. V poslední době se zaměřuje pozornost též na autoimunitní procesy [Topolčan, O., 2014].

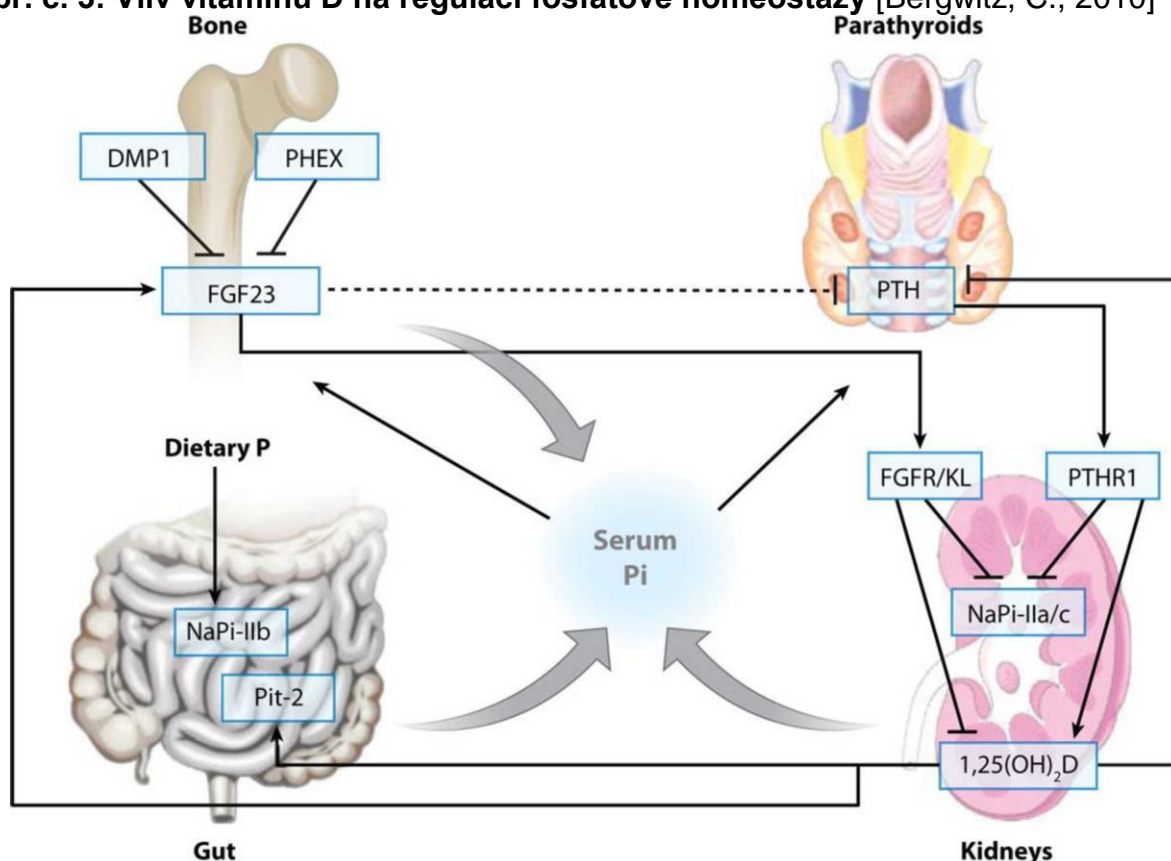
#### **2.4.2.1 Vitamin D a kostní metabolismus**

Vitamin D hraje nezastupitelnou roli v kalciofosfátovém metabolismu, protože je nezbytný pro správnou mineralizaci kostí. Podílí se na udržování homeostázy vápníku a fosforu přímým účinkem na střevo, ledviny a kost. Zvyšuje vstřebávání vápníku v tenkém střevě a ledvinných tubulech aktivním působením na kalciové kanály. Dále pak reguluje diferenciaci osteocytů z osteoblastů. Stimuluje expresi alkalické fosfatázy (ALP) v kostní matrix. Dále stimuluje tvorbu osteoklastů, čímž podporuje mineralizaci kostí. V neposlední řadě inhibuje parathormon, který indukuje kostní resorpci [Palička, V., 2013].

Vitamin D vykazuje své kalcemické a fosfatemické účinky změnou exprese několika genů v tenkém střevě, ledvinách a kostech. Aktivace VDR pomocí  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  podporuje střevní absorpci vápníku a fosfátů, renální tubulární reabsorpci vápníku a mobilizaci vápníku z kostí.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  podporuje mineralizaci kostí hlavně zvýšením absorpce vápníku a fosfátů ve střevě, aby se udržel adekvátní produkt fosforečnanu vápenatého, který krystalizuje v kolagenové matici, což vede k pasivní mineralizaci kostí.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

podporuje expresi osteokalcinu, který je hlavním nekolagenním proteinem v kostře. Jak 1,25(OH)<sub>2</sub>D tak parathormon (PTH) zvyšují kostní resorpci tím, že stimulují osteoblasty. Kromě toho 1,25(OH)<sub>2</sub>D přímo inhibuje produkci parathormonu a indukuje produkci FGF-23 v osteocytech jako součást negativních zpětnovazebních smyček k udržení koncentrace vápníku a fosfátů v séru ve fyziologickém rozmezí [Bergwitz, C., 2010]. Fosfát se vstřebává ze stravy ve střevě, ukládá se v kostře a vylučuje se ledvinami. 1,25(OH)<sub>2</sub>D stimuluje vstřebávání fosfátů ze stravy. FGF-23 zvyšuje renální clearance fosfátů, potlačuje syntézu 1,25(OH)<sub>2</sub>D a může snižovat PTH (viz. **obrázek č. 3** „přerušovaná čára“). PTH zvyšuje renální clearance fosfátů a stimuluje syntézu 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

**Obr. č. 3: Vliv vitamínu D na regulaci fosfátové homeostázy** [Bergwitz, C., 2010]



Celkově vitamin D tvoří endokrinní systém spolu s PTH a FGF-23, který hraje klíčovou roli při udržování homeostázy vápníku a fosfátů jakož i normálního růstu a mineralizaci kostí [Charoenngam, N., 2019].

#### 2.4.2.2 Vitamin D a nádorová onemocnění

V epidemiologických studiích je často uváděna korelace mezi nízkými hladinami vitamínu

D v séru a rizikem vzniku nádorového onemocnění [Lawler, T., 2023]. Velmi intenzivně se pátrá po tom, zdali je dostatečná hladina 25(OH)D ovlivnitelným rizikovým faktorem pro výskyt nebo mortalitu nádorových onemocnění, vzhledem k tomu, že sérové hladiny kalcidiolu mohou být ovlivněny vyšší expozicí slunečnímu záření nebo suplementací [Moradi, S., 2020]. Nejčastěji byla popisována souvislost hladin vitamínu D a kolorektálního karcinomu, přičemž metaanalýzy longitudinálních studií naznačují o 30 – 40 % nižší riziko vzniku kolorektálního karcinomu u nejvyšších hodnot sérového 25-hydroxyvitamínu D v porovnání s nejnižšími hodnotami [Garland, CF., 2017; McCullough, ML., 2019]. Dále pak byly publikovány studie, kde byl jasně prokázán protektivní význam vitamínu D u dalších druhů nádorových onemocnění, například karcinomu prsu a plic. Tyto závěry byly méně konzistentní než u kolorektálního karcinomu [Song, D., 2019; Hossain, S., 2019; Estébanez, N., 2018; Zhang, L., 2015].

Protektivní role vitamínu D u nádorových onemocnění byla popsána na studiích buněčných kultur a preklinických modelů [Dou, R., 2016; Bandera Merchan, B., 2017; Feldman, D., 2014]. In vitro může vitamin D potlačit buněčnou proliferaci snížením exprese cyklinů a cyklin-dependentních kináz [Yang, K., 2008]. Vitamin D může zvýšit počet buněk podléhajících apoptotické buněčné smrti [Bandera Merchan, B., 2017; Yang, K., 2008] a potlačit angiogenezi snížením exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) [Bandera Merchan, B., 2017; Chung, I., 2009]. Vitamin D také tlumí prozánětlivou reakci tím, že snižuje jadernou translokaci transkripčního faktoru nukleárního faktoru Kappa Beta [Dou, R., 2016; Cohen-Lahav, M., 2006] a snižuje expresi cyklooxygenázy-2 [van Harten-Gerritsen, AS., 2015], což je enzym, který řídí vývoj nádoru syntézou prostaglandinů [Liu, Y., 2017]. V tlustém střevě a konečníku může vitamin D zvýšit expresi proteinů „těsného spojení“ a tím zabránit translokaci prozánětlivých bakteriálních metabolitů přes střevní epitel, což představuje potenciální ochranný mechanismus u kolorektálního karcinomu [Zhao, H., 2012]. Preklinické studie ukázaly, že léčba vitaminem D může snížit růst a multiplicitu nádoru na myších modelech spontánního nádorového bujení vyvolaného stravou, stejně jako na modelech nádorových xenotransplantátů, chemicky indukované karcinogeneze a zárodečných mutací, které napodobují lidskou karcinogenezi [Dou, R., 2016;



Feldman, D., 2014]. Následující tabulka shrnuje řadu nových poznatků ve vztahu mezi nádorovým onemocněním a hladinou vitamínu D.

**Tab. č. 2: Přehled nedávných pokroků ve výzkumu vztahu mezi nádory a vitamínem D**

Nádor	Systém vitamínu D / varianty VDR	Efekty	Reference
<b>Karcinom prsu</b>	25(OH)D	Nedostatek spojený s vyšším stadiem; mladší/obézní pacienti náchylnější	[Rosso, C., 2022].
	<i>Varianta VDR Fok IT(f).</i>	Zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu u severoindických žen.	[Chakraborty, M., 2023]
	VDR-IGF1R	Vysoká exprese VDR a IGF1R spojená s nízkou 25(OH) podporuje růst karcinomu prsu.	[Alnimer, A., 2023]
	Antiestrogeny, 1,25(OH) <sub>2</sub> D, a EB1089	Aktivace VDR signalizace podpořila expresi ERa a antiestrogenovou účinnost u trojnásobně negativních karcinomů prsu.	[Santos, N., 2021] [Segovia-Mendoza, M., 2022]
	CYP24A1	Potlačení buněk karcinomu prsu senzibilizovaných CYP24A1 na chemoterapeutika včetně vitamínu D.	[Kamiya, S., 2023]
<b>Karcinom vaječníků</b>	25(OH)D	Jedinci s vysokými hladinami 25(OH)D v séru měli o 37 % nižší riziko karcinomu vaječníků.	[Jung, S., 2023]
<b>Melanom</b>	Vitamin D <sub>3</sub>	Lidé, kteří pravidelně užívali doplňky vitamínu D <sub>3</sub> , měli nižší riziko vzniku melanomu.	[Kanasuo, E., 2023]
<b>Karcinom močového měchýře</b>	1,25(OH) <sub>2</sub> D	Zlepšená účinnost cisplatinu na buněčné lince karcinomu močového měchýře.	[Ozgen, O., 2023]

Přes výše uvedená zjištění, Národní lékařská akademie (National Academy of Medicine,

NAM) dospěla k závěru, že neexistují dostatečné důkazy na podporu kauzálního vztahu mezi hladinami vitamínu D a vznikem nádorového onemocnění [Ross, AC., 2011]. Epidemiologické studie sice poskytují slibné závěry a hypotézy o protektivní funkci vitamínu D. Většina z nich však nezohledňuje další významné rizikové faktory, které se mohou na vzniku nádorového onemocnění podílet, například obezita, snížená fyzická aktivita, kouření, konzumace alkoholu a špatné stravovací návyky [Giovannucci, E., 2002]. Mezi další nedostatky těchto studií patří relativně omezené sledování účastníků a předčasné ukončení léčby (včetně kontrolních skupin), což může způsobit systematickou chybu měření a potíže s interpretací výsledků [Wactawski-Wende, J., 2006]. Naproti tomu, v reanalýze dat Světového zdravotního institutu (World Health Institute, WHI) bylo prokázáno, že podávání vápníku společně s vitamínem D významně snižuje riziko vzniku karcinomů celkově (HR = 0.86 [0.78 – 0.96], a dále snižuje riziko vzniku invazivního karcinomu prsu (HR = 0.80 [0.66 – 0.96], přičemž byli vyřazeni jedinci, kteří při randomizaci konzumovali doplňky vápníku nebo vitamínu D [Bolland, MJ., 2011]. Také bylo prokázáno snížení rizika kolorektálního karcinomu o 17 %.

#### 2.4.2.3 Vitamin D a metabolický syndrom

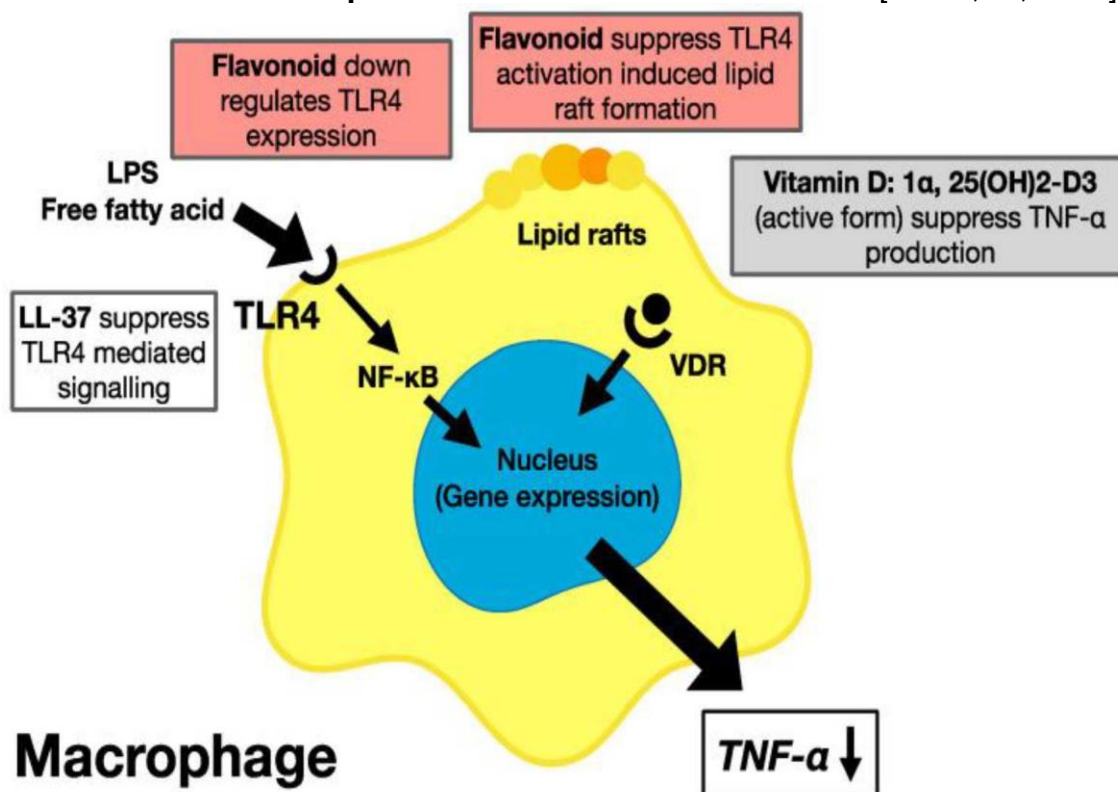
Nadměrná akumulace energie z příjmu potravy s vysokým obsahem tuků a cukrů, typický západní způsob stravování a životního stylu vede ke vzniku a rozvoji metabolického syndromu. V minulosti prošla tato definice nejrůznějšími změnami. V současné době se v klinické praxi užívají pro diagnostiku metabolického syndromu jednoduchá kritéria, která byla vytvořena v roce 2001 na základě konsensu světových odborných společností v rámci National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) [Expert Panel, 2001]. Podle této definice se metabolický syndrom vyskytuje u jedinců se třemi a více z pěti uvedených rizikových faktorů:

- viscerální obezita definovaná pomocí obvodu pasu
- diabetes II. typu
- arteriální hypertenze
- dyslipidémie se zvýšeným LDL-cholesterolem
- hypertriglyceridémie.

Vysoce kalorická strava s vysokým obsahem cukrů a tuků způsobuje obezitu a v kombinaci s nedostatkem pohybu se stává prvním krokem k metabolickému syndromu [Ludwig, DS., 2018]. Přítomnost obezity vyvolává poruchy metabolismu glukózy. Dochází postupně ke zvyšování glykémie na podkladě inzulínové rezistence. Nemocní jsou

ohrožení závažnými kardiovaskulárními komorbiditami na podkladě akcelerované aterosklerózy. V poslední době se intenzivně diskutuje souvislost mezi obezitou, metabolickým syndromem a nealkoholickým onemocněním jater (Nonalcoholic liver disease, NAFLD). Vznik nealkoholického ztučnění jater (NAFLD) vyvolává nealkoholickou hepatitidu (Non-alcoholic hepatitis, NASH) a způsobuje jaterní cirhózu. Tyto poruchy jater nakonec progredují do karcinomu jater, jehož incidence v posledních dekádech významně stoupá [Powell, EE., 2021]. U metabolického syndromu dochází k chronickému zánětu na základě zvýšené produkce tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), patogenního adipokinu produkovaného ze zvětšených adipocytů. Jedná se o kritický stav, který následně vyvolává několik poruch, které se kombinují a způsobují metabolický syndrom [Cawthorn, WP., 2008]. Na druhou stranu potlačená produkce adiponektinu, ochranného adipokinu oslabuje schopnost překonat metabolický syndrom [Li, X., 2020].

**Obr. č. 4: Mechanismus suprese TNF- $\alpha$  a chronického zánětu [Santa, K., 2023]**



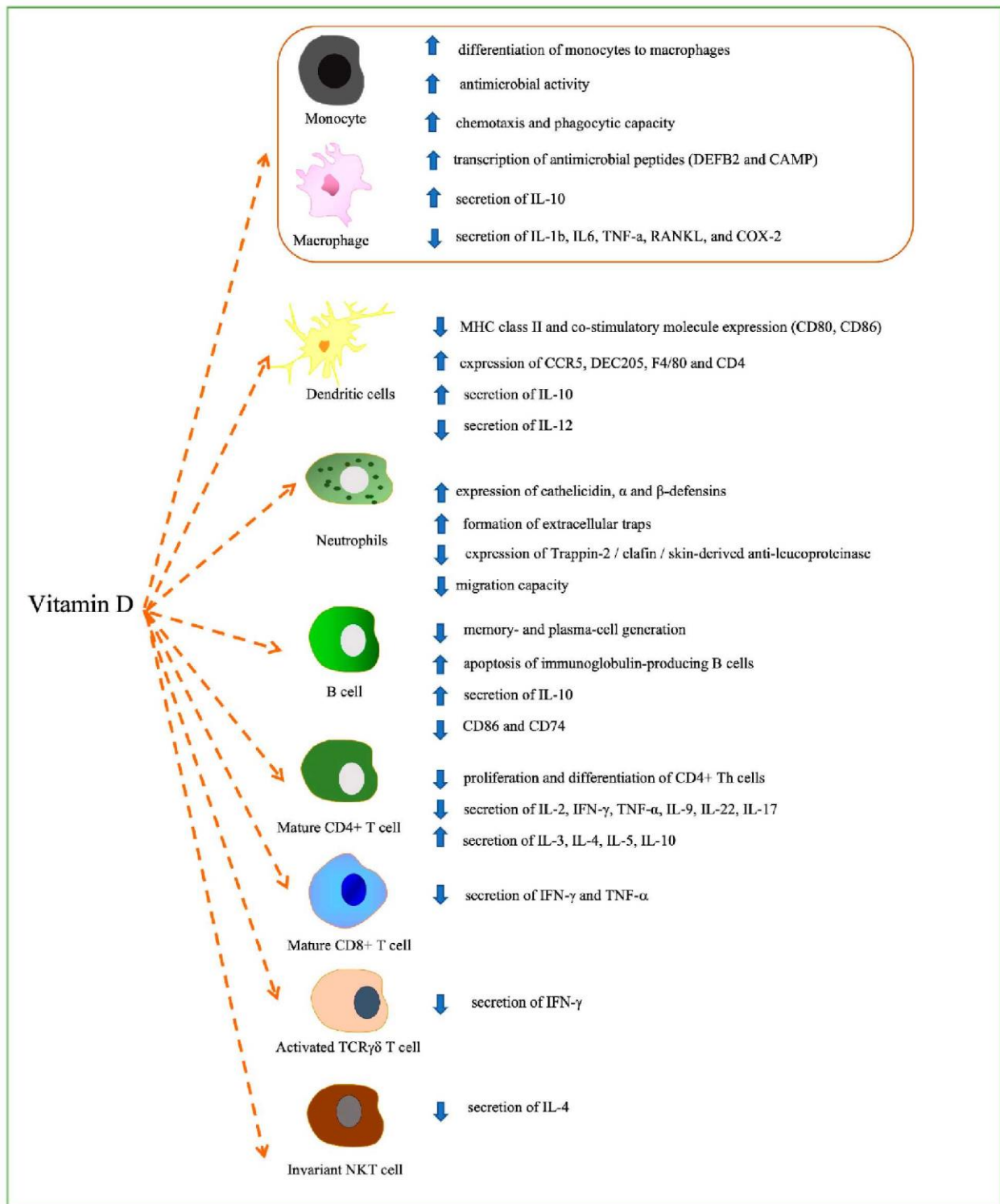
**Obrázek č. 4** znázorňuje mechanismus suprese TNF- $\alpha$  u chronického zánětu vlivem fytochemických látek, flavonoidů a vitamínu D. TNF- $\alpha$  indukuje chronický zánět a s tím související další poruchy, které nakonec vedou ke vzniku a rozvoji metabolického syndromu. Flavonoid kvercetin potlačuje expresi TLR4 (toll-like receptor 4). Tím dochází k aktivaci signální dráhy NK- $\kappa$ B. Aktivní forma vitamínu D 1,25(OH) $_2$ D se konjuguje s receptorem pro vitamin D v cytoplazmě a je dále translokována do buněčného jádra.

Komplex vitamínu D se váže na oblast genového promotoru TNF- $\alpha$  a zastavuje produkci TNF- $\alpha$ . Tím dojde k potlačení chronického zánětu za přispění vitamínu D, což má v konečném důsledku vliv na snížení rozvoje chorob, které obecně s chronickým zánětem souvisejí, jako např. diabetes, kardiovaskulární onemocnění na podkladě akcelerované aterosklerózy, Alzheimerova choroba a samotný metabolický syndrom s přidruženými komplikacemi. Na vzniku metabolického syndromu se též v patogenezi podílí změněná střevní mikrobiota. Existují studie s podáváním probiotik, fytochemických látek a vitamínu D [Khalil, M., 2022], kde byl prokázán jejich příznivý vliv pro udržení zdravé střevní mikrobioty [Sanders, M.E., 2019]. Kromě toho různé imunitní buňky i ve střevě exprimují VDR a hrají tedy klíčovou roli v interakci mezi střevní mikrobiotou a imunitními buňkami. Vitamin D funguje jako brzda nadměrné imunitní odpovědi a chrání organismus [Gurkan, N., 2022]. V poslední době se do centra zájmu dostávají protizánětlivé účinky fytochemických látek a vitamínu D u metabolického syndromu především pro jejich další účinky včetně antioxidantních procesů a enzymatických reakcí [Tan, J., 2019].

#### 2.4.2.4 Vitamin D a imunita

Nedávno popsaná schopnost vitamínu D modulovat vrozenou a získanou imunitu [Prietl, B., 2023] se jeví jako velmi zajímavá z pohledu možného léčebného využití u několika onemocnění [Pike, JW., 2017]. Imunitní buňky dokážou transformovat 25(OH)D na 1,25(OH) $_2$ D [Jeffery, LE., 2012] a upregulovat enzym CYP27B1 [Esteban, L., 2004]. Účinky 1,25(OH) $_2$ D na imunitní buňky závisí na stavu buněčné aktivace, jak je prokázáno u T lymfocytů, kde exprese VDR dosahuje svého maxima 48 hodin po aktivaci nebo u monocytů s poklesem exprese VDR po diferenciaci na makrofágy a dendritické buňky. Komplexní účinky vitamínu D na imunitní buňky jsou znázorněny na **obrázku č. 5**.

Obr. č. 5: Vliv vitamínu D na imunitní buňky [Plantone, D., 2023]



Vitamin D podporuje diferenciaci monocytů na makrofágy, zároveň zvyšuje antimikrobiální aktivitu těchto buněk proti některým patogenům, včetně *Mycobacterium tuberculosis*, jejich chemotaxi a fagocytární kapacitu [Baeke, F., 2010]. Předpokládá se, že komplex 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR-RXR v těchto buňkách přímo aktivuje transkripci antimikrobiálních peptidů, jako je defensin  $\beta$ 2 (DEFB2) a katelicidinový antimikrobiální peptid (CAMP) [White, JH., 2012]. Vitamin D indukuje sekreci IL-10 a snižuje sekreci mnoha

prozánětlivých faktorů, včetně IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$ , RANKL a COX-2 v makrofázích. Tyto zánětlivé cytokiny jsou sníženy prostřednictvím upregulace mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK) a prostřednictvím následné inhibice aktivace p38 indukované LPS [Zhang, Y., 2012], nebo inhibicí exprese COX-2 [Wancket, LM., 2012]. Vitamin D má také důležitý vliv na dendritické buňky (DC), dále může potlačit sekreci IL-12 a zvýšit produkci IL-10 [Ao, T., 2021].

Vitamin D zvyšuje antimikrobiální aktivitu neutrofilů tím, že zvyšuje expresi katelicidinu,  $\alpha$  a  $\beta$ -defensinů [Martens, P.J., 2020]. U neutrofilů navíc snižuje expresi antileuko- proteinázy a snižuje migrační schopnost [Takahashi, K., 2002].

Účinky vitaminu D jsou důležité i pro B a T lymfocyty. V B lymfocytech inhibuje paměť a tvorbu plazmatických buněk a podporuje apoptózu B buněk produkujících imunoglobulin [Mora, JR., 2008]. Kromě toho se 1,25(OH) $_2$ D může přímo vázat na promotorovou oblast IL-10 a upregulovat produkci IL-10 a downregulovat CD86 a CD74. V důsledku toho se snižuje stimulace T lymfocytů [Drozdenko, G., 2014].

Naivní T lymfocyty nereagují na vitamin D. Ve zralých T lymfocytech může mít 1,25(OH) $_2$ D supresivní účinky na proliferaci a diferenciaci CD4+ T pomocných lymfocytů [Danner, OK., 2016]. 1,25(OH) $_2$ D také inhibuje sekreci prozánětlivých Th1 (IL-2, interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), Th9 (IL-9), Th 22 (IL-22) a Th17 (IL-17) cytokinů [Cantorna, MT., 2010] a zároveň podporuje produkci Th2 cytokinů (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) [da Costa, DS., 2016]. Podobné údaje jsou uváděny pro CD8+T lymfocyty s downregulací produkce IFN- $\gamma$  a TNF- $\alpha$  [Lysandropoulos, AP., 2011].

#### **2.4.2.4.1 Vitamin D a COVID-19**

Pozitivní efekt vitaminu D na odolnost proti infekčním respiračním onemocněním byl zkoumán řadu let před objevením viru SARS-CoV-2, původcem onemocnění COVID-19. Řada takových prací byla publikována po roce 2000 [Cannell, JJ., 2006;

Jolliffe, DA., 2013; Bergman, P., 2013]. Dále vznikly studie zaměřené na účinnost kalcitriolu v prevenci infekcí horních cest dýchacích, které jsou způsobeny zejména virem chřipky [Hansdottir, S., 2008; Chen, G., 2020; Thevarajan, I., 2020]. Pandemie onemocnění COVID-19 dala těmto zjištěním zcela nový význam. Primárním úkolem po vzniku pandemie byl samozřejmě vývoj metod detekce viru SARS-CoV-2, metod detekce protilátek a vývoj vakcín [Šimánek, V., 2021Mar.; Šimánek, V., 2021Oct.]. Zároveň však,

na základě předchozích znalostí, byla také vyslovena hypotéza o ochranné roli vitamínu D při prevenci nebo modulaci infekce SARS-CoV-2 [Lahoor Basha, S., 2021]. Nízké sérové hladiny vitamínu D navíc souvisí i s výskytem dalších komorbidit, včetně kardiovaskulárních onemocnění, diabetu a infekcí horních cest dýchacích. Optimální hladiny vitamínu D mohou snížit riziko mnoha chronických onemocnění, která jsou dobře známými rizikovými faktory pro těžký průběh onemocnění COVID-19 [Lahoor Basha, S., 2021]. Existuje stále více důkazů, že jedinci s nedostatkem vitamínu D mají vyšší relativní riziko pozitivního testu na virus SARS-CoV-2 ve srovnání s pacienty s normální hladinou vitamínu D [Giannini, S., 2021]. V jiné studii byla zjištěna korelace mezi nízkými sérovými hladinami vitamínu D a vyšším počtem úmrtí způsobených COVID-19 [Ilie, PC., 2020]. Bylo prokázáno, že pacienti užívající suplementaci vitamínu D však měli nižší riziko, že onemocní infekcí COVID-19 [Fasano, A., 2020]. Jiná švýcarská retrospektivní observační studie porovnávala dostupné údaje o sérových hladinách kalcidiolu u pacientů s PCR-pozitivními testy na SARS-CoV-2 a skupinou pacientů s PCR-negativními testy. U pacientů ve věku nad 70 let byly zjištěny signifikantně nižší hladiny kalcidiolu u PCR-pozitivních pacientů po stratifikaci pacientů podle věku [D'Avolio, A., 2020]. Další údaje navíc potvrzují souvislost mezi sníženými hladinami vitamínu D a klinickou závažností onemocnění COVID-19 [Meltzer, DO., 2020]. V další retrospektivní observační studii byly zkoumány vztahy mezi sérovými hladinami kalcidiolu v době hospitalizace a závažností pneumonie způsobené infekcí SARS-CoV-2. Konkrétně u 59 % nemocných pacientů (47 % žen a 67 % mužů) byly zjištěny nízké sérové hodnoty vitamínu D v době příjmu k hospitalizaci. Nebyl prokázán vztah mezi nízkými hodnotami sérového kalcidiolu při příjmu v porovnání s věkem, etnickým původem, chronickým onemocněním plic, ischemickou chorobou srdeční, arteriální hypertenzí ani diabetem. Byla však prokázána souvislost s mortalitou. Tyto výsledky naznačují, že vitamin D by mohl hrát ochrannou roli proti infekci SARS-CoV-2, což vyplývá z jeho známých protizánětlivých a imunomodulačních vlastností [Ali, N., 2020]. Nedostatek vitamínu D se navíc zdá být nezávislým hlavním kardiovaskulárním rizikovým faktorem a markerem již existující pneumopatie a srdečních onemocnění. Vitamin D působí na různých úrovních. Zabraňuje infekcím respiračního epitelu, stimuluje produkci antimikrobiálních peptidů a moduluje cytokinovou bouři a progresivní poškození plic, respirační selhání a syndrom akutní respirační tísně (ARDS) [Annweile, G., 2020].

#### 2.4.2.5 Vitamin D a neurologická onemocnění

Stále větší vědecká pozornost je věnována souvislosti mezi vitaminem D a neurologickým onemocněními [Yeshokumar, AK., 2015; di Somma, C., 2017]. V současné době existuje značná obava z možnosti, že nedostatek vitaminu D by mohl negativně ovlivnit rozvoj i některých neurodegenerativních a neurozánětlivých onemocnění [Koduah, P., 2017]. Receptory vitaminu D jsou totiž exprimovány jak v neuronech, tak v gliových buňkách důležitých oblastí mozku včetně substantia nigra, hipokampu, hypothalamu, thalamu a subkortikálních šedých jader [Moretti, R., 2018]. Zdá se, že v těchto oblastech hraje vitamin D významnou roli v diferenciaci a zrání neuronů, v regulaci syntézy růstových faktorů, včetně nervového růstového faktoru a růstového faktoru odvozeného z gliových buněk, a při syntéze různých neurotransmiterů včetně acetylcholinu, dopaminu a kyseliny gama-aminomáselné. Biochemické a metabolické účinky vitaminu D jsou významné a jeho nedostatek v organismu se zřejmě podílí na progresi hlavních neurologických onemocnění, jako jsou roztroušená skleróza (RS), Parkinsonova choroba (PD), Alzheimerova choroba (AD), migréna, amyotrofická laterální skleróza (ALS) a diabetická neuropatie [Moretti, R., 2018].

##### 2.4.2.5.1 Vitamin D a Alzheimerova choroba

Alzheimerova demence představuje nejrozšířenější typ neurodegenerativní demence. Obvykle začíná poruchou paměti a může se rozvinout až k vážnému ohrožení schopnosti vykonávat každodenní činnosti. Z patologického hlediska je Alzheimerova demence charakterizována extracelulárním ukládáním amyloidu beta ( $A\beta$ ), patologickými intracelulárními tau proteiny a ztrátou neuronů [Jack, CR., 2018]. Historicky bylo popsáno mnoho faktorů, které by se mohly podílet na procesu neurodegenerace [Mentis, AFA., 2021; Bhatia, S., 2021]. Popisuje se teorie amyloidové hypotézy, hypotézy šíření proteinu tau, mitochondriální dysfunkce a teorie zánětu. Objevují se i důkazy upozorňující na významnou roli nedostatečné hladiny vitaminu D u pacientů s Alzheimerovou chorobou. Vysvětlení role vitaminu D u Alzheimerovy choroby je založeno na dříve známých specifických funkcích tohoto vitaminu.  $1,25(OH)_2D$  zvyšuje fagocytózu amyloidního plaku zejména makrofágy [Patel, P., 2017]. Navíc vitamin D hraje důležitou roli při modulaci zánětlivé reakce, intracelulárních oxidačních stresů a mitochondriálních respiračních funkcí [Wimalawansa, SJ., 2019]. Tyto účinky mohou hrát významnou roli v patogenezi Alzheimerovy choroby



[Bivona, G., 2021].

#### 2.4.2.5.2 Vitamin D a Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba představuje druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění s celosvětovým odhadem incidence v rozmezí od 5 do 35 nových případů na 100 000 jedinců ročně [Poewe, W., 2017]. Přestože je Parkinsonova choroba již relativně dobře popsána z neuropatologického hlediska, se specifickou koexistencí ztráty pigmentovaných dopaminergních neuronů v substantia nigra a ukládáním  $\alpha$ -synukleinu v neuronech, patofyziologické mechanismy doposud nejsou zcela objasněny. Popisuje se intracelulární homeostáza  $\alpha$ -synukleinu, mitochondriální dysfunkce a neurozáněť [Poewe, W., 2017]. Objevuje se však i role vitamínu D v buněčných mechanismech proliferace, diferenciaci a imunoregulaci, což vede k hypotéze o podílu vitamínu D na rozvoji Parkinsonovy choroby [Samuel, S., 2008].

Pokud jde o vztah mezi sérovými koncentracemi 25(OH)D a rizikem vzniku Parkinsonovy choroby, nejsou zatím k dispozici žádné definitivní výsledky a v literatuře jsou publikovány kontroverzní závěry. Ve finské studii na základě průzkumu Mini-Finland Health, která byla provedena ve 40 oblastech Finska, bylo sledováno 3173 jedinců ve věku nad 30 let. V době zařazení do studie u nich nebyla diagnostikována Parkinsonova choroba a neužívali žádná antipsychotika. Během několika let bylo diagnostikováno 50 případů Parkinsonovy choroby. V této skupině nízké sérové koncentrace 25(OH)D predikovaly zvýšené riziko výskytu tohoto neurodegenerativního onemocnění [Knet, P., 2010]. Dvě velké studie, které byly publikovány v poslední době, však žádnou korelaci mezi sérovými koncentracemi 25(OH)D a rizikem vzniku Parkinsonovy choroby nepotvrdily. V první studii byly použity údaje ze studie Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) ze skupiny 12 762 jedinců. Tato studie žádnou korelaci mezi hodnotou sérového 25(OH)D a vznikem Parkinsonovy choroby neprokázala [Shrestha, S., 2016]. Podobně ve studii Parkinson's Associated Risk Syndrome (PARS) se nepotvrdila žádná data, která by podporovala hypotézu, že chronická nedostatečnost vitamínu D přispívá k patogenezi vzniku Parkinsonovy choroby [Fullard, ME., 2017].

Možné vysvětlení protichůdných závěrů ve výše uvedených studiích lze vysvětlit v geografických a behaviorálních rozdílech zkoumaných populací, Další možností, jak zkoumat vztah mezi sérovou hladinou vitamínu D a vznikem Parkinsonovy choroby je

studium polymorfismů VDR.

I přes rozporuplné výsledky výše uvedených studií může mít u pacientů s Parkinsonovou chorobou suplementace vitamínem D pozitivní účinky tím, že snižuje poškození neuronů a omezuje proces neurozánětu. Výsledky randomizované, placebem kontrolované klinické studie, jejímž cílem bylo vyhodnotit vztah mezi podáváním vitamínu D v dávce 1200 IU/den a progresí onemocnění Parkinsonovy choroby po dobu dvouletého sledování, dokumentovaly lepší neurologický výsledek u pacientů, kteří dostávali vitamín D [Suzuki, M., 2013]. Tyto výsledky však jinou další studií potvrzeny nebyly [Luthra, NS., 2018]. Závěrem lze říci, že sice existují omezené důkazy ve prospěch suplementace vitamínem D při Parkinsonově chorobě, avšak i malé potenciálně příznivé účinky významně převyšují minimální rizika související se suplementací. V budoucnu bude nutné, aby efekt této terapeutické možnosti byl potvrzen přesvědčivějšími daty z klinických studií.

#### **2.4.2.5.3 Vitamin D a migréna**

Migréna patří mezi nejrozšířenější neurologické stavy v běžné populaci. Její prevalence celosvětově v posledních letech neustále stoupá, což má významné socioekonomické dopady zvláště v nejvyspělejších zemích světa [Mattiuzzi, C., 2020]. Klinicky je migréna charakterizována bolestmi hlavy, které jsou obvykle doprovázeny nauzeou, zvracením, fotofobií a fonofobií. Migréna je častější u žen a způsobuje významné zhoršení kvality života [Leonardi, M., 2019] a zvýšení incidence psychiatrických komorbidit [Antonaci, F., 2011].

Vztah mezi nízkou hladinou vitamínu D v séru a bolestmi hlavy byl zjištěn v několika klinických studiích [Mitsikostas, DD., 2015]. Zajímavé je, že tato souvislost se neomezuje pouze na migrénu, ale byla popisována i u jiných typů bolesti hlavy, včetně tenzních bolestí hlavy jak u dospělé [Prakash, S., 2017], tak u dětské populace [Hanci, F., 2020].

Nedávná studie zjistila, že nedostatek vitamínu D byl častější u pacientů postižených chronickou migrénou ve srovnání s těmi s epizodickou migrénou nebo tenzní bolestí hlavy. To bylo nezávislé na ročním období hodnocení a na životním stylu pacienta nebo léčbě bolesti hlavy [Rebecchi, V., 2021].

Jiná studie na 11 614 sledovaných však nezjistila žádnou významnou souvislost mezi migrénou a sérovými koncentracemi 25(OH)D, ale riziko nemigrenózní bolesti hlavy negativně korelovalo s hladinami vitamínu D v séru. Podobně jiná studie neprokázala

žádné významné rozdíly v sérových koncentracích 25(OH)D u migreniků ve srovnání s kontrolami [Zandifar, A., 2014]. Sérové hladiny 25(OH)D jsou sice u pacientů s migrénou a tenzními bolestmi hlavy nižší, ale přímá časová souvislost musí být teprve prokázána, zda nedostatek vitamínu D může vést k bolestem hlavy [Liampas, I., 2022].

Význam suplementace vitamínem D byl také testován v klinických studiích u pacientů s migrénou [Gazerani, P., 2019]. V těchto studiích nebyla srovnatelná dávka vitamínu D ani doba sledování. Obecně však bylo prokázáno významné snížení záchvatů bolesti hlavy a snížení frekvence epizod [Cayir, A., 2014; Gazerani, O., 2019; Liampas, I., 2022].

#### **2.4.2.5.4 Vitamin D a diabetická neuropatie**

Diabetická neuropatie představuje závažnou komplikaci diabetu [Feldman, EL., 2019]. Její klinické projevy se liší podle distribuce a průběhu [Pop-Busui, R., 2019]. Její prevalence se liší v závislosti na délce trvání a kompenzaci onemocnění. Přibližně u poloviny diabetiků se nakonec neuropatie rozvine [Dyck, P.J., 1995].

Diabetická neuropatie je zatížena významnou morbiditou a je spojena s výskytem bércových vředů, které mohou být doprovázeny někdy závažnými komplikacemi, mezi které patří různé infekce, včetně osteomyelitidy, Charcotovy neuroartropatie a amputace [Edmonds, M., 2021].

Nejčastějším klinickým projevem diabetické neuropatie je distální symetrická polyneuropatie, která je charakterizována pomalu progredující distální hypestezií v důsledku degenerace sensorických axonů, následovanou v pokročilejších stádiích distální parézou v důsledku pozdního postižení motorických axonů [Feldman, EL., 2019].

Nedostatek vitamínu D byl uznán jako jeden z rizikových faktorů pro rozvoj diabetické neuropatie poté, co bylo prokázáno, že u těchto pacientů hypovitaminóza D souvisí s výskytem a závažností sensorické polyneuropatie [Chaychi, L., 2011; Shehab, D., 2012]. Nedávná metaanalýza potvrdila, že nedostatek vitamínu D se u diabetických pacientů s neuropatií vyskytuje velmi často [Yammine, K., 2022].

O mechanismech, kterými by se nedostatek vitamínu D mohl u diabetiků na vzniku a rozvoji neuropatie podílet, se stále spekuluje. Mezi další rizikové faktory patří ateroskleróza, zhoršení inzulínové rezistence, zvýšený zánět a oxidační poškození krevních cév, které nakonec vede k ischemické chorobě nervů [Shehab, D., 2012].

Zároveň jsou prokázány mnohonásobné trofické účinky vitamínu D na periferní nervový systém, včetně myelinizace, axonální homogenity periferních nervů a diferenciacie neuronálních buněk [Faye, PA., 2019].

Deficit vitamínu D se podílí na patogenezi neuropatie malých vláken, postihuje zejména nociceptorová vlákna, ale také parasympatická vlákna, zejména u mladších pacientů s diabetem II. typu [Shilo, P., 2019].

Pokud jde o suplementaci vitamínem D, výsledky dokončených klinických studií se zdají být docela povzbudivé [Yammine, K., 2022]. Bylo zjištěno, že suplementace tlumí neuropatickou bolest, stejně jako další příznaky neuropatie [Wei, W., 2020]. Velmi zajímavá nedávná studie prokázala, že léčba cholekalciferolem v dávce 40 000 IU/týden vede ke klinicky významnému zlepšení kožní mikrocirkulace a ke snížení sérových hladin IL-6 a zvýšení sérového IL-10 po 24 týdnech suplementace vitamínem D [Karonova, T., 2020].

### **2.4.3 Hladiny vitamínu D v populaci**

#### **2.4.3.1 Epidemiologie sérových hladin ve světě**

Na základě definice Pracovní skupiny evropské společnosti pro kalcifikované tkáně (ECTS, European Calcified Tissue Society Working Group) se za závažný nedostatek vitamínu D považuje sérová hladina kalcidiolu nižší než 50 nmol/l [Lips, P., 2019]. Koncentrace kalcidiolu 51 – 74 nmol/l se označují jako nedostatek. Naopak sérové hladiny kalcidiolu > 75 nmol/l nebo 30 ng/ml naznačují optimální hladinu vitamínu D [Sempos, C.T., 2012]. Tyto referenční hodnoty byly stanoveny na základě studie, kdy byla posuzována schopnost střevní absorpce vápníku, která byla maximální při hodnotách sérového kalcidiolu nad 80 nmol/l, resp. 32 ng/ml u postmenopauzálních žen [Holick, MF., 2009]. Nezávisle na cut-off hodnotě používané k definování nedostatku vitamínu D jsou nízké hladiny kalcidiolu extrémně časté a představují závažný celosvětový problém. Podle výsledků Amerického Národního centra pro zdravotní statistiku (USNCHS) se odhaduje, že až 70 % americké populace může trpět nedostatkem vitamínu D [Boulkrane, MS., 2020]. Jiná studie sledující evropskou populaci prokázala, že 13 % ze vzorku 55 844 zkoumaných mělo sérové hladiny kalcidiolu <30 nmol/l [Cashman, K.D., 2020].

Je prokázáno, že expozice slunečnímu ultrafialovému záření B je hlavním zdrojem produkce vitamínu D<sub>3</sub>. Proto je nedostatek vitamínu D obzvláště častý v zimních a jarních měsících (minimální hladiny se stanovují obvykle v dubnu a maximální v září), tedy v

obdobích, kdy je vitamin D uložen v tukových tkáních po vystavení slunečnímu záření v létě a na podzim, kdy tento proces skončil. Ve studii na italské populaci bylo zjištěno, že sérové hladiny kalcidiolu nižší než 12 ng/ml se vyskytovaly u 76 % italských žen starších 70 let během zimy [Isaia, G., 2003]. Ačkoli nedostatek vitaminu D převládá ve vyšších zeměpisných šířkách, také starší lidé žijící v jižní Evropě jsou vystaveni významnému riziku nedostatku vitaminu D [Holick, M.F., 2008]. Nedávná populační studie provedená v oblasti Chianti v italském regionu Toskánsko, která je proslulá svým mírným podnebím a dostatkem slunečních dní, přesto prokázala vysokou prevalenci nedostatku vitaminu D. Sérové hladiny vitaminu D totiž klesají s věkem u obou pohlaví, ale pokles je časnější a strmější u žen v období perimenopauzy, zatímco u mužů k němu dochází přibližně o 20 let později, počínaje sedmou dekádou. Starší osoby jsou obzvláště náchylné k rozvoji hypovitaminózy D a její odhadovaná celosvětová prevalence je asi 50 % [Holick, M.F., 2007]. To je způsobeno specifickými fyziologickými faktory a životním stylem, pokročilým věkem, zhoršenou produkcí 7-dehydrocholesterolu v kůži, nedostatečným vystavením slunečnímu záření, špatným příjmem vitaminu D ve stravě, chronickým onemocněním, farmakologickou léčbou, invaliditou [Oudshoorn, C., 2009]. Ve studii provedené ve skupině starších amerických mužů byla ve 25 % hladina kalcidiolu nižší než 20 ng/ml a většina měla hladinu nižší než 30 ng/ml [Orwoll, E., 2009].

Nicméně, stejně jako v běžné populaci, jsou údaje o sérových koncentracích kalcidiolu u evropské seniorské populace velmi heterogenní, což komplikuje odhad skutečné prevalence nedostatku vitaminu D. Za rozdílnou kvalitu dat jsou zodpovědné různé příčiny, mezi které patří rozdíly v analytických metodách [Sempos, C.T., 2009] s vysokou variabilitou i pro stejnou techniku stanovení [Binkley, N., 2004]. Program standardizace vitaminu D (VDSP) vyvinul protokoly pro standardizaci stávajících údajů o sérových hodnotách kalcidiolu na základě různých národních průzkumů, aby se vyřešily tyto metodické rozdíly při měření sérových koncentrací kalcidiolu. Aplikace protokolu VDSP pro standardizaci dat sérových koncentrací 25(OH)D ze dvou hlavních studií dříve provedených v evropských geriatrických populacích – studie LASA [Huisman, M., 2011] a studie AGES-Reykjavík [Harris, T.B., 2007] ukázaly prevalenci deficitu kalcidiolu v hladinách 25(OH)D < 30 nmol/l 4.6 %, resp. 8.4 % [Cashman, K.D., 2016]. Zavedení závěrů z těchto studií do rutinní klinické praxe je obtížné, protože většina z těchto studií byla provedena v severní Evropě, kde je široce používáno obohacování potravin vitaminem D.

Vzhledem k celosvětové prevalenci hypovitaminózy D, zejména u starších osob, by měl být preferován bezpečný pobyt na slunci a podporován i dostatečný příjem vitamínu D formou obohacených potravin nebo potravinových doplňků.

V následující tabulce převzaté z článku [Williams, CM., 2021] jsou prezentovány průměrné sérové hladiny vitamínu D v různých evropských zemích v různém ročním období u mužů (M) a žen (Ž) různých věkových skupin. Ukazuje se, že průměrné hodnoty jsou velmi podobné, avšak výrazné jsou sezónní výkyvy. Nejvyšší hodnoty v zimě jsou ve Finsku a Švédsku díky fortifikaci potravin vitamínem D. Hodnoty rovněž velice dobře korelují i s hodnotami v našich populačních skupinách, které jsou níže podrobně popisovány.

**Tab. č. 3: Hladiny vitamínu D u dospělé populace v Evropě, převzata a upravena dle [Williams, CM., 2021]**

Stát	Věková skupina	N	Průměrná hladina vit. D (nmol/l)	Roční období	Reference
Rakousko	21 – 76	1 048	52.2	Zima	[Kudlacek, 2003]
Belgie	20+	542	71.4 (M) 73.4 (Ž)	Léto	[Richart, 2011]
	21 - 65	126	48.2	Zima	[MacFarlane, 2004]
	40 - 60	401	35.0	-	[Moreno-Reyes, 2009]
	70 - 90 (Ž)	245	56.4	-	[Boonen, 1996]
	70 - 87 (Ž)	129	43.2	-	[Boonen, 1997]
Česká republika	62.3 (Ž, průměr)	47	58.2	-	[Zofkova a Hill, 2008]
Dánsko	35 - 65	125	25.5	Zima	[Rudnicki, 1993]
	17 - 87 (Ž)	2 316	62	Léto	[Rejnmark, 2011]
	45 - 58 (Ž)	510	24	Zima	[Brot, 1999]
	20 - 29 (M)	700	64.9	Léto	[Forst, 2010]
	71.6 (Ž, průměr)	53	47.8	Zima	[Andersen, 2005]
	70 - 74	669	47.6	Zima	[Dalgard, 2010]
	50 - 82 (Ž)	315	57	Léto	[Rejnmark, 2008]
Finsko	31 - 43	328	45.0 (M) 47.0 (Ž)	Neuvedeno	[Lamberg-Allardt, 2001]
	30+	6241	45.1	Zima	[Partti, 2010]
	10 - 69	4 097	43.6	Zima	[Mattila, 2007]
Francie	18 - 76 (Ž)	248	64.1	Léto	[Blain 2009]
	35 - 65	1 569	61.0	Léto	[Chapuy, 1997]
	35 - 65	1 191	75.5	Zima	[Malvy, 2000]

Stát	Věková skupina	N	Průměrná hladina vit. D (nmol/l)	Roční období	Reference
Německo	18 - 79	4 030	45.2 (M) 44.7 (Ž)	Zima	[Hintzpeter, 2008]
Irsko	65.1 (Ž, průměr)	43	43.7	Zima	[Andersen, 2005]
	51 - 69 (Ž)	44	54.5	Zima	[Hill, 2005]
Itálie	36.9 (průměr)	90	42.7	Zima	[Carnevale, 2001]
	69 - 80 (Ž)	697	37.9	Zima	[Adami, 2008]
Nizozemí	65 - 88	1 319	53.2	Neuvedeno	[Kuchuk, 1998]
	50 - 75	614	53.6	Neuvedeno	[Pilz, 2009]
	65 - 79	529	40.0 (M) 38.0 (Ž)	Neuvedeno	[Lowik, 1990]
Norsko	44 - 59 (Ž)	300	56.9	Léto	[Brustad, 2004]
	25 - 74	6 932	58.9	Léto	[Grimnes, 2010]
	45 - 75	869	74.8	Léto	[Meyer, 2004]
Polsko	60 - 90 (Ž)	274	33.5	Zima	[Napiorkowska, 2009]
	71.6 (Ž)	65	32.5	Zima	[Andersen, 2005]
Spojené království	65+	924	49.7	Neuvedeno	[Bates, 2003]
	65+	1 026	49.5	Neuvedeno	[Elia, 2005]
	40 - 65	1 057	56.4 (M) 50.1 (Ž)	Neuvedeno	[Wareham, 1997]
	65+	212	44.5 (40.5) leden-březen; 50.5 červenec-září	-	[Bates, 2014]



Stát	Věková skupina	N	Průměrná hladina vit. D (nmol/l)	Roční období	Reference
Španělsko	15 - 70	253	52.7 (M) 49.9 (Ž)	Zima	[Gomez, 2004]
	35	391	23.4 (M) 21.3 (Ž)	Podzim	[Muray, 2006]
	65 - 93	237	42.9	Zima	[Almirall, 2010]
Švýcarsko	25 - 74	3 276	50.0	Léto	[Burnand, 1992]
Švédsko	61 - 83 (Ž)	100	72.0	Zima	[Burgaz, 2009]
	75 - 85 (Ž)	986	95.0	Zima	[Gerdhem, 2005]
	71 (M, průměr)	958	69.0	Zima	[Hagstrom, 2009]
	79 - 95	104	69.9 (M) 64.9 (Ž)	Zima	[Melin, 2001]

#### 2.4.3.2 Referenční hodnoty vitamínu D

Nejčastější objektivní metodou k posouzení nedostatku vitamínu D v organismu je stanovení sérových koncentrací jeho nejstabilnějšího metabolitu kalcidiolu, resp. 25-hydroxyvitamínu D, 25(OH)D [Hart, GR., 2005]. Stanovení hranice optimální hladiny vitamínu D je však stále předmětem diskuzí. Jak bylo vysvětleno v předchozí kapitole, referenční hodnoty kalcidiolu v séru vycházejí z rizika kostních onemocnění vyplývajících z jeho nedostatku. Referenční hodnoty tedy nejsou hodnotami populačními, protože velká část populace trpí nedostatkem vitamínu D. Referenční hodnoty jsou v tomto případě vždy výsledkem konsensu odborníků či odborných společností. V literatuře můžeme najít celé spektrum názorů a několik referenčních intervalů, což je důkazem toho, že hledání konsensu není vždy jednoduché. Většina pramenů považuje za optimální dolní mez referenčního intervalu hodnotu 50 nmol/l nebo 75 nmol/l. Horní mez referenčního intervalu má rozpětí hodnot ještě vyšší, a to od 125 nmol/l do 250 nmol/l [Pludowski, P., 2017; Holick, MF., 2017]. Jak je patrné z výše uvedených skutečností, již jen volba referenčního intervalu pro hodnocení sérových hodnot vitamínu D a následně i referenčního intervalu pro naše epidemiologické studie prováděné ve FN Plzeň, byl

poměrně velký problém. Výběr hodnotících kritérií byl v našem případě ovlivněn proběhlou pandemií COVID-19 a velmi intenzivně diskutovanou úlohou vitamínu D v imunitním systému a ochraně před akutní respirační infekcí. Zvolili jsme proto vyšší interval referenčních hodnot. Klasifikace, která byla vytvořena ve FN Plzeň a kterou používám pro veškerá hodnocení ve výsledkové části je uvedena v **tabulce č. 4**.

**Tab. č. 4: Referenční hodnoty kalcidiolu v séru**, upraveno podle [Holick, MF., 2017]

Koncentrace kalcidiolu v séru (nmol/l)	Interpretace
< 25	Těžký nedostatek
25 – 50	Nedostatek
50 – 75	Snížená hladina
75 – 150	Optimální hladina
> 150	Nadbytek

V literatuře je běžné používání dvojích jednotek. Námi používané nmol/l, dále pak je možné se setkat s používáním jednotek  $\mu\text{g/l}$  (někdy též  $\text{ng/ml}$ , což je hodnotově totéž). Rovnice pro přepočítání jednotek je následující:

$$[\text{nmol/l}] = y \cdot 2,5 \quad (y = \text{množství vitamínu D v } \mu\text{g/l})$$

$$[\mu\text{g/l}] = x / 2,5 \quad (x = \text{množství vitamínu D v nmol/l})$$

Podobná situace panuje v literatuře ohledně doporučeného příjmu vitamínu D anebo jeho dávkování při suplementaci. Některé literární prameny uvádějí svá doporučení v mezinárodních jednotkách (IU), jiné v mikrogramech ( $\mu\text{g}$ ). Rovnice pro přepočítání jednotek je následující:

$$[\text{IU}] = y \cdot 40 \quad (y = \text{množství vitamínu D v mikrogramech})$$

$$[\mu\text{g}] = x / 40 \quad (x = \text{množství vitamínu D v IU jednotkách})$$

#### 2.4.3.3 Předávkování a toxicita vitamínu D

Suplementace vitamínem D je všeobecně dobře tolerována, terapeutické okno je široké. Vitamin D může být u dospělých toxický, je-li podáván denně v dávce  $> 10\,000$  IU po dobu několika týdnů až měsíců, během nichž dochází k jeho akumulaci v organismu a jsou

dosaženy sérové koncentrace kolem 500 nmol/l. Klinicky se předávkování projevuje nechutenstvím, nauzeou, únavou, bolestí hlavy, polydipsií, polyurií, průjmy, pocením a parestéziemi. V laboratorním nálezu je přítomna hyperkalcémie, hypernatrémie a zvýšené odpady vápníku a fosforu do moči. Nejzávažnější komplikací je tvorba krystalů fosforečnanu vápenatého v ledvinách a následné selhání ledvin [Kalvachová, B., 2007].

I když je vitamin D rozpustný v tucích, již dávno neplatí tvrzení, že proti kumulaci v tucích rozpustných vitaminů se naše tělo obtížně brání. Dnes víme, že ochranný mechanismus proti předávkování vitaminem D v našem těle existuje. Tuto ochrannou funkci má enzym 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxyláza, která katalyzuje konverzi 25-hydroxyvitaminu D3 a 1,25-dihydroxyvitaminu D3 na 24-hydroxylované produkty, které představují degradaci molekuly vitaminu D. 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxyláza je enzymem skupiny cytochromů P450 a je označována jako CYP24A1. Enzym CYP24A1 funguje v rovnováze s CYP27B1, což je cytochrom zodpovědný za konverzi 25(OH)D3 na jeho aktivní formu 1,25(OH)<sub>2</sub>D3, která pak interaguje s receptorem a způsobuje účinek vitaminu D [Jones, G., 2011].

#### **2.4.3.4 Doporučené postupy suplementace vitaminu D ve světě**

Doposud není přesně stanoveno, kolik vitaminu D nebo jeho metabolitů je zapotřebí k tomu, aby se sérové hladiny u jedinců dostaly na požadovanou úroveň. Obecně se hodnoty sérového kalcidiolu používá k posouzení nutričního stavu vitaminu D, případně k hodnocení efektivity suplementace vitaminem D nebo jeho metabolity. Obsah vitaminu D3 v komerčních preparátech se udává v mezinárodních jednotkách. Mezinárodní jednotka vitaminu D (IU) představuje 0,025 µg krystalického vitaminu D3. Doporučené denní dávky vitaminu D se liší podle věku nemocných a přítomnosti komorbidit. U nemocných ve zvýšeném riziku zlomenin se na suplementaci vitaminu D shoduje naprostá většina doporučení včetně doporučení České společnosti pro metabolická onemocnění skeletu [Rosa, J., 2015]. Snahou při úspěšné suplementaci vitaminem D3 nebo jeho metabolity je dosažení sérové koncentrace kalcidiolu nad 75 nmol/l. Všeobecně postačuje k dosažení koncentrace sérového kalcidiolu v optimálním rozmezí 75 – 150 nmol/l substituce 800 – 2 000 IU denně. Vyšší dávkování vitaminu D k optimalizaci jeho sérové koncentrace je třeba u pacientů s těžkou osteoporózou, malabsorpcí, obezitou, cystickou fibrózou, výrazně omezenou expozicí slunečnímu záření nebo neevropská etnika [Bouillon, R., 2013; Holick, MF., 2011]. Potřebná individuální dávka vitaminu D se často značně liší. U nemocných s

chronickým onemocněním ledvin nebo jater je nutno podávat aktivní metabolity. Zvolenou dávkou vitamínu D je možno podávat denně či v krátkodobých, zpravidla týdenních intervalech. V současnosti se nedoporučuje podávat jednorázově vysoké dávky vitamínu D v ročních intervalech s výjimkou potřeby vysoké dávky (50 000 – 100 000 IU) nezbytné k rychlému dosažení optimální sérové koncentrace kalcidiolu u nemocných s extrémně nízkými hodnotami 25(OH)D, u kterých se pak již dále doporučuje pravidelná substituce v maximálně týdenních intervalech [Rosa, J., 2015].

**Tab. č. 5: Doporučená dávkovací schémata pro suplementaci vitamínem D**

[Rosen, C.J., 2012]

Populace dle věku	Doporučené dávkovací schéma
0 - 1 rok	400 IU/den
1 - 18 let	400 – 600 (1000) IU/den
19 a více let	600 – 2 000 IU/den

Zajímavou suplementační alternativou, kterou lze využít k rychlému řízenému vzestupu hladiny vitamínu D v organismu je metoda nasycovací dávky [van Groningen, L., 2010]. U této metody je nutné znát výchozí hodnoty 25(OH)D v séru. Nasycovací dávka v počtu IU vitamínu D se pak vypočítá dle níže uvedené rovnice doplněním počáteční koncentrace 25(OH)D v séru a hmotnosti pacienta:

$$\text{IU} = 40 \times [75 \text{ nmol/L} - \text{konc. 25(OH)D}] \times \text{hmotnost pacienta (kg)}$$

Vypočítáme tedy přesné množství vitamínu D v IU, které musíme pacientovi dodat, aby se dostal s hladinou 25(OH)D v séru na spodní hranici normy (75 nmol/l). Rychlost suplementace je doporučena na 25 000 IU týdně. Vydělíme-li tedy celkový počet IU, který je nutný k dosažení spodní hranice normy hodnotou 25 000 IU, vyjde nám počet týdnů, po který je potřeba suplementovat. Doporučujeme pacientům užívání 5 000 IU cholekalciferolu denně během pracovního týdne, od pondělí do pátku, o víkendu neužívat. V pracovní dny je dle našich zkušeností compliance pacientů vyšší, kdežto o víkendech se významně snižuje. Vypočítaný čas suplementace i dosahování vypočítaných hladin je velmi přesné. Po dosažení 75 nmol/l většinou pokračujeme v podávání standardní

suplementace 2 000 IU denně.

Suplementační strategie se mohou v různých zemích výrazně lišit. Poslední dobou však zaznamenáváme snahy o sjednocení suplementačních přístupů v rámci geografických regionů. Jako velmi dobrý příklad může sloužit iniciativa středoevropského konsensu pro suplementaci vitamínu D [Pludowski, P., 2022]. Následující dvě tabulky obsahují doporučení pro prevenci nedostatku a doporučení pro léčbu deficitu vitamínu D se zaměřením na země střední a východní Evropy.

**Tab. č. 6: Vybraná doporučení pro prevenci nedostatku vitamínu D u dospělých se zaměřením na země střední a východní Evropy publikovaná od roku 2010**

[Pludowski, P., 2022]

Společnost a/nebo země/region	Cílová populace	Věk	Dávkování vit. D (IU)	Rok
Endocrine Society (USA)	Obecná populace	19 - 70	600 - 2000/den	2011
		> 70	800 - 2000/den	
	Těhotné a kojící ženy		600 - 2000/den	
	Obézní jedinci/Pacienti užívající antikonvulziva, glukokortikoidy, antimykotika, léčiva pro AIDS		2 - 3x více	
DACH (Německo/Rakousko/Švýcarsko)	Obecná populace	> 18	800/den	2012
EVIDAS (Střední Evropa)	Obecná populace	> 18	800 - 2000/den	2013
	Obézní jedinci a senioři		1600 - 4000/den	
	Prevence komplikací těhotenství a vývoje plodu	> 16	1500 - 2000/den	
	Noční pracovníci a tmavá pigmentace kůže		1000 - 2000/den	
EFSA (Evropa)	Obecná populace	> 18	600/den	2016
Rusko	Obecná populace	> 18	800 - 1000/den	2016
	Těhotné ženy		800 - 2000/den	
Polsko	Obecná populace	19 - 75	800 - 2000/den	2018
	Obézní jedinci	19 - 75	1600 - 4000/den	
	Obecná populace	> 75	2000 - 4000/den	
	Obézní jedinci	> 75	4000 - 8000/den	
	Těhotné a kojící ženy		2000/den	
Bělorusko	Obecná populace	> 18	800 - 2000/den	2013
Maďarsko	Obecná populace	> 18	1500 - 2000/den	2012
	Těhotné a kojící ženy		1500 - 2000/den	
Bulharsko	Obecná populace	> 19	600 - 2000/den	2019
	Těhotné a kojící ženy		600 - 2000/den	
	Pacienti užívající antikonvulziva, glukokortikoidy, antimykotika		2 - 3x více	
Slovensko	Pacientky s postmenopauzální osteoporózou	> 50	800 - 1000/den	2018

**Tab. č. 7: Vybraná doporučení pro léčbu deficitu vitamínu D u dospělých se zaměřením na země střední a východní Evropy publikovaná od roku 2010 [Pludowski, P., 2022]**

Společnost a/nebo země	populace	Dávkování vit. D per os (IU)	Délka léčby	Cílová koncentrace 25(OH)D nmol/l	Udržovací dávka vit. D per os (IU)	Rok
Endocrine Society (USA)	Obecná populace	50000/týden nebo 6000/den	8 týdnů	75	1500 - 2000/den	2011
	Obézní jedinci/pacienti užívající antikonvulziva, glukokortikoidy, antimykotika, léčiva pro AIDS	2 - 3x více, minimálně 6000-10000/den			3000 - 6000/den	
EVIDAS (Střední Evropa)	Obecná populace	50000/týden nebo 7000 – 10000/den	4 - 12 týdnů	75 - 125	800 - 2000/den	2013
Itálie	Obecná populace	50000/týden nebo 5000/den	8 týdnů	> 75	50000 IU dvakrát za měsíc nebo 1500 - 2000 IU/den	2018
Rusko	Obecná populace	25(OH)D<50 nmol/l:			1000 - 2000/den nebo 6000-14000/týden	2016
		50000/týden nebo	8 týdnů			
		200000/měsíc nebo	2 měsíce			
		150000/měsíc nebo	3 měsíce			
		6000-8000/den	8 týdnů			
		25(OH)D<75 nmol/l:				
		50000/týden nebo	4 týdny			
		200 000 nebo	Jedna dávka			
150 000 nebo	Jedna dávka					
6000 - 8000/den	4 týdny					
Polsko	Obecná populace	6000/den	12 týdnů nebo dokud 25(OH)D>75nmol/l	> 75 - 125	2000 - 4000/den	2018
Bělorusko	Obecná populace	25(OH)D<25 nmol/l: 2000-10000/den	4 -12 týdnů	75 - 200	800 - 2000/den	2013
		25(OH)D 25-50 nmol/l: 800-4000/den	1 rok			
Společnost a/nebo země	populace	Dávkování vit. D per os (IU)	Délka léčby	Cílová koncentrace 25(OH)D nmol/l	Udržovací dávka vit. D per os (IU)	Rok

Maďarsko	Obecná populace	50000/týden nebo	4 - 8 týdnů	75	1500 - 2000/den	2012
		30000/týden nebo	6 - 12 týdnů			
		2000/den	12 týdnů			
Bulharsko	Obecná populace	K udržení zdraví skeletu: 1000 - 2000/den	/	50	600 - 2000/den	2019
		Pro extraskeletální účinky: 2000 - 4000/den	/	75 - 110		

## 2.4.4 Metody stanovení vitamínu D

### 2.4.4.1 Stanovení kalcidiolu – 25(OH)D

25(OH)D je nejčastější metabolit vitamínu D stanovovaný v krevním séru. Je vhodným ukazatelem úrovně hladiny vitamínu D v organismu, neboť zohledňuje vitamin D syntetizovaný v kůži účinkem UV záření, přijatý alimentárně i suplementací. 25(OH)D má v krevním oběhu dlouhý poločas rozpadu, přibližně 3 týdny [Fuchsová, R., 2001; Vaňuga, A., 2017].

25(OH)D je jediný metabolit vitamínu D, který se používá k posouzení, zda má pacient insuficienci, deficit, dostatek nebo intoxikaci [Bouillon, R., 2001; Dawson-Hughes, B., 2005].

První testy pro stanovení 25(OH)D používaly kompetitivní formát vazby proteinů s proteinem vázajícím vitamin D (DBP) jako pojivem. Výhodou tohoto testu bylo, že DBP rozpoznal 25(OH)D<sub>2</sub> stejně dobře jako 25(OH)D<sub>3</sub>. Hlavním omezením tohoto testu bylo, že test měřil 25(OH)D ve vzorku séra, který obsahoval další metabolity vitamínu D včetně 24,25-dihydroxyvitamínu D, 25,26-dihydroxyvitamínu D, D-26,23-laktonu [Horst, RL., 1999]. Tyto polárnější metabolity 25(OH)D však obvykle cirkulují v nižší koncentraci než 10 – 15 % celkové koncentrace 25(OH)D a jsou obvykle nevýznamné.

V roce 1985 byla vyvinuta radioimunoanalýza (RIA) pro 25(OH)D [Hollis, BW., 2004]. Tento test firmy Diasorin rozpoznal stejně dobře 25(OH)D<sub>2</sub> jako 25(OH)D<sub>3</sub>. Stejně jako kompetitivní test vazby na proteiny DBP však RIA pro 25(OH)D také rozpoznala 24,25-dihydroxyvitamínu D a další polární metabolity ve stejném rozsahu. Testy DBP a RIA tedy obvykle nadhodnocovaly hladiny 25(OH)D přibližně o 10 - 20 %. Protože však variační koeficient (CV) pro intra a interassay variability byl 8 – 15 %, bylo to v rámci tolerance variability pro test. V nedávné době IDS vyvinula metodu RIA, která má 100% specificitu



pro 25(OH)D<sub>3</sub> a pouze 75% specifictu pro 25(OH)D.

K odstranění interferujících metabolitů vitamínu D byla vyvinuta jednoduchá chromatografie, která oddělila 25(OH)D od polárnějších metabolitů, které interferovaly s testem. V polovině 70. let 20. století byla na stanovení 25(OH)D aplikována vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) [Jones, G., 1978]. Tento test zahrnoval lipidovou extrakci séra následovanou preparativní chromatografií a frakce 25(OH)D byla aplikována na HPLC a k měření její koncentrace byla použita UV absorpce 25(OH)D. HPLC byla považována za „zlatý standard“, ale pro nízkou časovou průchodnost vzorků byla velmi těžkopádným testem, a proto nebyla běžně používána referenčními laboratořemi pro klinické vzorky.

Pokroky v tandemové hmotnostní spektrometrii a kapalinové chromatografii (LC-MS) byly použity pro přímé měření 25(OH)D v lidském séru. Tento test kvantitativně měřil jak 25(OH)D<sub>2</sub>, tak 25(OH)D<sub>3</sub> [Holick, MF., 2005; Guo, T., 2006].

Ve Fakultní nemocnici v Plzni pro stanovení celkového 25(OH)D používáme metodu chemoluminiscence na paramagnetických částicích na analyzátoru Beckman Coulter Unicel DxL 800 za použití reagenční soupravy Access 25(OH) Vitamin D Total.

#### **2.4.4.2 Stanovení kalcitriolu - 1,25(OH)<sub>2</sub>D**

Hladinu aktivní formy vitamínu D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) lze také stanovit, ale takové vyšetření má jiné indikace než stanovení celkového 25(OH)D. Přesné měření 1,25(OH)<sub>2</sub>D má velké limitace především z důvodu velmi krátkého biologického poločasu, který je pouze 4 – 6 hodin. 1,25(OH)<sub>2</sub>D je vysoce lipofilní a cirkuluje ve velmi malých koncentracích, na rozdíl od 25(OH)D, který je strukturálně podobný a cirkuluje v 1000x vyšších koncentracích. Když se u pacienta objeví nedostatek vitamínu D, dochází ke snížení absorpce vápníku ve střevě, což přechodně snižuje ionizovaný vápník. Tento signál je rozpoznán senzorem vápníku v příštítných tělískách, aby se zvýšila produkce a sekrece parathormonu (PTH) [Brown, EM., 1993]. PTH reguluje metabolismus vápníku zvýšením tubulární reabsorpce vápníku v ledvinách, zvýšením mobilizace vápníku z kostí a zvýšením renální produkce 1,25(OH)<sub>2</sub>D [Bouillon, R., 2001]. Když se tedy u pacienta vyskytne nedostatečná hladina 25(OH)D, zvýšení hladin PTH vede k normálním nebo zvýšeným hladinám 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Díky tomuto zpětnovazebnému regulačnímu mechanismu je test 1,25(OH)<sub>2</sub>D jako měřítko stavu vitamínu D v rutinní klinické praxi nepoužitelný. Indikací k provedení tohoto testu je

podezření na některé vrozené nebo získané poruchy metabolismu vápníku, které souvisejí se změnou renální nebo extrarenální produkce  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [Bouillon, R., 2001; Holich, MF., 2006]. K jeho stanovení lze použít imunoanalytické metody a kapalinovou chromatografii s tandemovou hmotnostní spektrometrií (HPLC-MS/MS) [Maláčová, E., 2001].

## 3. Část praktická

### 3.1 Metodika

#### 3.1.1 Cíle práce

Cíle práce byly stanoveny s ohledem na dlouholeté zkušenosti, které ve Fakultní nemocnici v Plzni s vitamínem D máme a s ohledem na léčebně-preventivní programy, které dlouhodobě uskutečňujeme. Výrazným faktorem, který mě v podstatě přiměl k iniciování prospektivních studií, byla pandemie onemocnění COVID-19. Problematika vitamínu D se díky této bezprecedentní události dostala do popředí zájmu jak zdravotníků, tak i celé společnosti. Ochota oslovených osob účastnit se organizovaných epidemiologických studií byla značná a zájem o výstupy ze studií ve zdravotnické i laické populaci byl vysoký. Dalo se tedy předpokládat, že by dlouhodobě pozorovaný deficit vitamínu D v české populaci nemusel být při iniciovaném epidemiologickém šetření tak výrazný, a že úroveň suplementace vitamínu D by mohla být vyšší než v minulých letech. Právě proto jsme se ve FN Plzeň v době po pandemii více zaměřili na informační a léčebně-preventivní kampaně pro zdravotníky i veřejnost.

Retrospektivní studie provedená na souboru onkologických pacientů pak byla vyústěním dlouholeté diskuze o hladinách vitamínu D a možnostech suplementace této skupiny pacientů.

Ve své habilitační práci jsem sledoval především tyto 3 cíle:

- 1) Zjistit na dostatečně velkých souborech osob, jak závažným problémem je nedostatek vitamínu D v populaci.
- 2) Zjistit v jakém rozsahu a jakým způsobem je prováděna suplementace vitamínu D, jak v souboru obecné populace města Plzně, tak i populace specifické (zaměstnanci FN Plzeň, zaměstnanci a klienti Městského ústavu sociálních služeb v Plzni).
- 3) Zjistit a zhodnotit hladiny vitamínu D u širšího spektra onkologických pacientů v době stanovení diagnózy.

Jako poslední je v Praktické části prezentována kazuistika, která nebyla prvoplánově zařazena mezi cíle práce. Tato kazuistika přímo prezentuje vztah mezi hladinou vitamínu D v organismu, suplementací a vliv akutní respirační infekce. Jedná se tedy o neplánovaný výstup, ale vzhledem k tomu, že byla přijata k publikaci v renomovaném periodiku, jedná se o výstup legitimní, úzce související s

ostatními mnou zvolenými cíli.

### 3.1.2 Soubory osob

#### □ **Prospektivní studie**

- Obecná populace města Plzně (PMP): N = 1 971 osob
- Zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň (FN): N = 456 osob
- Zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ): N = 180 osob
- Klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK): N = 248 osob

#### □ **Retrospektivní studie**

- Soubor onkologických pacientů: N = 6 590 osob

Stručný slovní popis každé skupiny je uveden níže, další charakteristiky jsou pak uvedeny souhrnně v přehledných tabulkách.

#### 3.1.2.1 **Prospektivní studie**

##### **Obecná populace města Plzně (PMP): N = 1 971 osob**

Tato skupina jedinců byla tvořena dobrovolníky, kteří se přihlásili na základě výzvy „Chcete znát svoji hladinu vitamínu D?“, kterou pořádala Fakultní nemocnice Plzeň v březnu 2023. Při příchodu do nemocnice byl s každým účastníkem studie vyplněn anamnestický dotazník o prodělaných onemocněních a užívání vitamínu D. Závažné kardiovaskulární nebo nádorové onemocnění bylo vylučovacím kritériem ze souboru, stejně tak jako přítomnost akutního infekčního respiračního onemocnění, častá infekční onemocnění a autoimunitní onemocnění. Užívání vitamínu D nebylo vylučovacím kritériem, účastníci studie, ale měli za povinnost tuto skutečnost uvést.

##### **Zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň (FN): N = 456 osob**

Jediným výběrovým kritériem byl zájem o vyšetření hladiny vitamínu D. Vylučovacím kritériem byla přítomnost kardiovaskulárního nebo nádorového onemocnění, přítomnost akutního infekčního respiračního onemocnění, častá infekční onemocnění a autoimunitní onemocnění. Osoby se zaregistrovaly do informačního systému Fakultní nemocnice Plzeň na den a hodinu odběru a vyplnily on-line stručný anamnestický dotazník. Užívání vitamínu D nebylo vylučovacím kritériem, účastníci studie, ale měli za povinnost tuto skutečnost do on-line dotazníku uvést.

**Zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ):** N =180 osob

Vyšetření bylo provedeno u zaměstnanců Ústavu sociálních služeb. S každým účastníkem byl vyplněn anamnestický dotazník o prodělaných onemocněních aužívání vitamínu D. Vylučovacím kritériem byla přítomnost kardiovaskulárního nebo nádorového onemocnění, přítomnost akutního infekčního respiračního onemocnění, častá infekční onemocnění a autoimunitní onemocnění. Užívání vitamínu D nebylo vylučovacím kritériem, účastníci studie, ale měli za povinnost tuto skutečnost v anamnéze uvést.

**Klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK):** N = 248 osob

Vyšetření bylo provedeno u klientů Ústavu sociálních služeb. Žádná vylučovací kritéria u této skupiny nebyla uplatněna. Přítomnost onemocnění, která byla důvodem k vyloučení ze studie u předchozích skupin, či často přítomná polymorbidita nepochybně mohla ovlivnit výsledky, ale tento fakt se týkal všech vyšetřovaných. Měli jsme k dispozici zdravotní dokumentaci a v řadě případů byla při vyhodnocování výsledků ověřována souvislost naměřeného výsledku s chorobným stavem. Kromě toho byla tato skupina velmi specifická nízkou venkovní aktivitou nezávisle na ročním období. U této skupiny osob jsme chtěli získat přehled o hladině vitamínu D včetně prováděné suplementace a včetně veškerých vlivů onemocnění a prostředí.

**Tab. č. 8: Charakteristika souborů prospektivních studií dle věku (absolutní počty osob)**

Věk (roky)	N (PMP)	N (FN)	N (MÚSSZ)	N (MÚSSK)
0 – 24	111	10	6	-
25 – 49	641	185	81	-
50 – 74	962	259	81	64
75+	257	2	12	184
Celkem	1 971	456	180	248

*PMP – obecná populace města Plzně, FN – zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň, MÚSSZ – zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb, MÚSSK – klienti Městského ústavu sociálních služeb.*

**Tab. č. 9: Charakteristika souborů prospektivních studií dle věku (frekvence osob v jednotlivých kategoriích v %)**

(Vročkky)	% (PMP)	% (FN)	% (MÚSSZ)	% (MÚSSK)
0 – 24	5.63	2.19	3.33	-
25 – 49	32.52	40.57	45.00	-
50 – 74	48.81	56.80	45.00	25.81
75+	13.04	0.44	6.66	74.19
Celkem	100.00	100.00	100.00	100.00

*PMP – obecná populace města Plzně, FN – zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň, MÚSSZ – zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb, MÚSSK – klienti Městského ústavu sociálních služeb.*

**Tab. č. 10: Zastoupení mužů a žen v jednotlivých souborech prospektivních studií (absolutní počty osob)**

Pohlaví	N (PMP)	N (FN)	N (MÚSSZ)	N (MÚSSK)
Ženy	1 367	395	152	174
Muži	604	61	28	74
Celkem	1 971	456	180	248

*PMP – obecná populace města Plzně, FN – zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň, MÚSSZ – zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb, MÚSSK – klienti Městského ústavu sociálních služeb.*

**Tab. č. 11: Zastoupení mužů a žen v jednotlivých souborech prospektivních studií (frekvence osob v jednotlivých kategoriích v %)**

Pohlaví	% (PMP)	% (FN)	% MÚSSZ)	% (MÚSSK)
Ženy	69.34	86.62	84.44	70.00
Muži	30.64	13.38	15.56	30.00
Celkem	100.00	100.00	100.00	100.00

*PMP – obecná populace města Plzně, FN – zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň, MÚSSZ – zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb, MÚSSK – klienti Městského ústavu sociálních služeb.*

### 3.1.2.2 Retrospektivní studie

**Soubor onkologických pacientů:** N = 6 590 osob

Údaje byly získány z nemocničního informačního systému Fakultní nemocnice Plzeň. Interval, který byl zkoumán byl definován takto: 1.1.2015 – 31.12.2023. Zpětné získávání dat je v souladu s informovaným souhlasem, který nemocný podepisuje při

přijetí k hospitalizaci. Systematická suplementace vitamínu D ve Fakultní nemocnici v Plzni prozatím prováděna není. Cílem u tohoto souboru tedy bylo získat ze zdravotní dokumentace hodnotu hladiny vitamínu D v séru v době stanovení diagnózy, byla-li měřena. V anamnéze bylo též kontrolováno, zda pacient uváděl v minulosti užívání vitamínu D, či nikoliv. Užívání vitamínu D bylo vylučovacím kritériem.

**Tab. č. 12: Zastoupení mužů a žen v souboru onkologických pacientů** (absolutní počty osob)

Pohlaví	N
Ženy	3 163
Muži	3 427
Celkem	6 590

**Tab. č. 13: Zastoupení mužů a žen v souboru onkologických pacientů** (frekvence osob v jednotlivých kategoriích v %)

Pohlaví	%
Ženy	48
Muži	52
Celkem	100



**Tab. č. 14: Přehled onkologických diagnóz a počtů nemocných s jednotlivými diagnózami**

Diagnóza	N
Nádory jícnu	4
Nádory žaludku	11
Nádory střev a konečníku	344
Nádory jater	89
Nádory žlučníku a žlučových cest	41
Nádory slinivky břišní	159
Nádory hlavy a krku	7
Nádory hrtanu	2
Nádory průdušek a plic	450
Nádory mezotelu a měkkých tkání	3
Nádory prsu	1 119
Nádory vaječníku	5
Nádory děložního těla	6
Nádory děložního čípku	5
Nádory vulvy	3

Diagnóza	N
Primární nádory kosti	2
Nádory mozku,	13
Neuroendokrinní nádory	14
Nádory štítné žlázy	179
Zhoubné imunoproliferační nemoci	16
Hodgkinova nemoc	81
Nehodgkinské lymfomy	393
Mnohočetný myelom	597
Leukemie	2 174
Nádory varlete	2
Nádory prostaty	66
Nádory ledvin	21
Nádory močového měchýře	5
Melanom a jiné zhoubné nádory kůže	17
Nádory nepřesně určené lokalizace	762

### 3.1.3 Odběr materiálu

Pro vyšetření byla odebírána srážlivá venózní krev standardním způsobem z vena cubitalis vždy v ranních hodinách (mezi 6 a 8 hodinou ranní) po minimálně

osmihodinovém nočním lačnění. U prospektivních studií byla krev z odběrového místa transportována pracovníky laboratoře. U retrospektivní studie prováděné na souboru onkologických pacientů byla krev dopravována do laboratoře standardním způsobem, který je ve FN Plzeň používán, a to potrubní poštou ihned po odběru pacientovi. U všech studií byl při odběru podepisován informovaný souhlas se zpracováním krve a jejím dalším uložením v biobance pro eventuální doplňující vyšetření.

### 3.1.4 Preanalytika

Mezi odběrem a dodáním materiálu do laboratoře nikdy nebyl časový odstup delší než 2 hodiny. V laboratoři po centrifugaci při 10 000 g byla okamžitě měřena hladina vitamínu D v séru. Ze zbylého séra byly připraveny 3 záložní alikvoty po 350  $\mu$ l a ty byly uloženy do mrazicího boxu, kde byly skladovány při teplotě - 80°C.

### 3.1.5 Metodika stanovení

Celkový 25(OH)D byl stanovován metodou chemiluminiscence na paramagnetických částicích na analyzátoru Beckman Coulter UniCel Dxl 800 za použití reagenční soupravy Access 25(OH) Vitamin D Total.

Pro interní kontrolu kvality byla používána kontrolní séra firmy Bio-Rad na dvou hladinách. Pro externí kontrolu kvality byly použity kontroly systému SEKK a DEQUAS. V obou systémech je trvale dosahováno 100% úspěšnosti.

### 3.1.6 Interpretace výsledků

Složitost nastavení hodnotících kritérií pro sérové hladiny vitamínu D byla detailně probrána v teoretické části, kapitoly Epidemiologie sérových hladin ve světě a Referenční hodnoty vitamínu D. Níže uvedená tabulka pro klasifikaci hodnot vitamínu D byla vytvořena ve FN Plzeň se zohledněním současných poznatků o vitamínu D. Tuto klasifikaci používám pro veškerá hodnocení hladin vitamínu D ve sledovaných souborech.

**Tab. č. 15: Referenční hodnoty vitamínu D (kalcidiolu) v séru používané ve FN Plzeň** upraveno podle [Holick, MF., 2017]

Vitamin D v séru (nmol/l)	Interpretace
< 25	Těžký nedostatek
25 – 50	Nedostatek
50 – 75	Snížená hladina
75 – 150	Optimální hladina
> 150	Nadbytek

### 3.1.7 Metody statistického vyhodnocení

Shromážděné parametry byly analyzovány pomocí následujících deskriptivních statistik:

Pro dichotomické (např. vitamin D  $\geq$  75 nmol/l vs. menší, pohlaví atd.) a kategoriální proměnné (např. vitamin D kategorizovaný hodnotami 30, 50, 75, 150 nmol/l) byly vypočteny absolutní a relativní četnosti (počty a procenta), pro numerické proměnné (např. samotný vitamin D, věk atd.) byly vypočteny aritmetické průměry, směrodatné odchylky, mediány, minima, maxima a dolní a horní kvartily.

Statistické srovnání skupin bylo provedeno pro dichotomické a kategoriální proměnné pomocí Chí-kvadrát testu, pro ordinální kategorické proměnné (např. pravidelné užívání suplementace vitaminu D, nepravidelné užívání suplementace vitaminu D, bez suplementace - pomocí Chí-kvadrát likelihood ratio, pro numerické proměnné pomocí Wilcoxonova rank sums testu.

Korelační analýza byla provedena Spearmanovým pořadovým korelačním koeficientem, protože některé parametry (především vitamin D) mají rozdělení významně se lišící od gaussovského (normálního) rozdělení.

Také byla provedena regresní analýza s výší suplementace v IU (mezinárodních jednotkách) jako nezávislou proměnnou a hladinou vitaminu D v séru jako závislou proměnnou.

Hladina vitaminu D v séru se mění v pravidelných ročních cyklech, kdy koncem léta jsou sérové hodnoty vitaminu D na maximu, v období března až dubna se obvykle pohybují na minimu. Při sledování hladin vitaminu D se mísí více efektů, což vede na

Generalized Linear Model (GLM) s efekty nádorové diagnózy, měsíce stanovení, pohlaví, věku pacienta, efektem roku (kde se projeví vliv onemocnění COVID-19, kdy byla vyšší míra suplementace, a také zřejmě efekt globálního oteplování s vyšším počtem teplých slunečných dnů v letním období).

Při použití tohoto komplexního GLM modelu jsou pak prezentovány tzv. adjustované průměry LS-means (Least square means), adjustované na všechny další vlivy (adjustace je na věk, pohlaví, rok, měsíc).

Všechny testy byly oboustranné, na hladině významnosti alfa = 5 %.

I když byla provedena vícenásobná srovnání, nebyly provedeny žádné úpravy pro vícenásobné testování kvůli explorační povaze této studie.

## **3.2 Výsledky a diskuse**

Výsledky jednotlivých studií jsou prezentovány v přehledných tabulkách a grafech. Z pěti souborů osob studovaných v této práci bylo získáno velké množství dat. Pro lepší orientaci čtenářů v celé problematice je spojena výsledková část s diskuzí.

Celkový počet osob, zařazených do jednotlivých souborů studie, je možné vždy zjistit v Charakteristice souborů osob výše. Níže, ve výsledkových tabulkách je možné se v některých případech dobrat při součtu jednotlivých hodnocených kategorií nižšího počtu, než je výše deklarováno. Tato diskrepance je způsobena tím, že vyjádření účastníků studie byla získávána pomocí dotazníku nebo přímým dotazem na účastníka. Ne vždy se nám však podařilo získat vyjádření všech účastníků zařazených do konkrétního souboru studie.

V následující části jsou nejdříve prezentovány výsledky prospektivních studií, dále pak výsledky retrospektivní studie na souboru onkologických pacientů.

### **3.2.1 Prospektivní studie**

V této kapitole jsou podrobně rozebírány sérové hladiny vitamínu D ve vztahu k typu populačního vzorku, věku, pohlaví, sérovým hladinám vitamínu D a charakteru suplementace. Prezentace dosažených výsledků je rozdělena do dvou celků, nejdříve se věnují hladinám vitamínu D zjištěným ve zkoumaných souborech a dále se pak věnují hodnotám vitamínu D dosažených při suplementaci.

**3.2.1.1 Prospektivní studie hladin vitamínu D v populaci**

Distribuce hodnot vitamínu D do jednotlivých kategorií je uváděna jak podle počtu osob, tak podle procentuálního rozdělení.

**Tab. č. 16: Frekvence sérových hladin vitamínu D v jednotlivých souborech prospektivních studií (absolutní počty osob)**

Vitamin D (nmo/l)	N (PMP)	N (FN)	N (MÚSSZ)	N (MÚSSK)
< 25	110	20	24	42
25 - 50	561	114	46	97
50 - 75	825	233	79	77
75 - 150	466	87	31	32
> 150	9	2	0	0
Celkem	1 971	456	180	248

*PMP – obecná populace města Plzně, FN – zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň, MÚSSZ – zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb, MÚSSK – klienti Městského ústavu sociálních služeb.*

**Tab. č. 17: Frekvence sérových hladin vitamínu D v jednotlivých souborech prospektivních studií (%)**

Vitamin D (nmo/l)	% (PMP)	% (FN)	% (MÚSSZ)	% (MÚSSK)
< 25	5.78	4.82	13.33	16.94
25 – 50	28.26	24.56	25.55	39.12
50 - 75	41.86	51.10	43.89	31.04
75 - 150	23.64	19.08	17.23	12.90
> 150	0.46	0.44	0.00	0.00
Celkem	100.00	100.00	100.00	100.00

*PMP – obecná populace města Plzně, FN – zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň, MÚSSZ – zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb, MÚSSK – klienti Městského ústavu sociálních služeb.*

Ve výše uvedených tabulkách je hodnocení hladin vitamínu D bez ohledu na to, zda a jakou měli jedinci suplementaci. Vztah hladin a suplementace je podrobně diskutován v následující kapitole. Pokud je tedy níže konstatován deficit, je nutné si uvědomit, že distribuce hladin vitamínu D je hodnocena včetně jedinců, kteří suplementují. Vliv slunečního záření na hladiny vitamínu D byl vyloučen cíleným pořádáním prospektivních studií v období říjen – duben, kdy je možnost získat cholekalciferol vlastní syntézou v kůži pomocí UVB záření naprosto zanedbatelná [Oskarsson, V., 2022].

Rozdělení populace na muže a ženy není při prezentaci výsledků hladin vitamínu D v populaci bráno v úvahu. Distribuce hladin vitamínu D v populaci není genderově závislá. Ve studiích, které prezentují výsledky pro muže a ženy odděleně je patrné, že tyto rozdíly jsou minimální [Kudlacek, S., 2003; Hintzpeter, P., 2008; Lamberg-Allardt, C., 2001].

Hodnocení a závěry jsou prezentovány s vědomím, že věkové složení srovnávaných skupin je rozdílné. Nejširší věkové rozmezí má skupina obecné populace města Plzně (PMP), obě zaměstnanecké skupiny (FN, MÚSSZ) se věkovým spektrem podobají

a seniorská skupina (MÚSSK) je samozřejmě věkově specifická. Rozložení hodnot vitamínu D ve skupinách PMP, FN a MÚSSZ bylo velmi podobné. Naše výsledky potvrzují fakt, že hlavním faktorem, který ovlivňuje populační hodnoty vitamínu D, je životní styl. Populace PMP byla pestřejší, co se týká věkového a profesního složení. Skupiny FN a MÚSSZ byly s převahou zdravotnických profesí. Přesto, ve těchto třech hodnocených skupinách bylo procento osob s těžkým nedostatkem vitamínu D (< 25 nmol/l) velice podobné, a to nízké (5.78 %, 4.82 %, 13.33 %). Po odeznění pandemie COVID-19 a vysoké úrovni informovanosti o úloze vitamínu D v organismu bylo určitým zklamáním zjištění, že ve všech třech souborech (PMP, FN a MÚSSZ) bylo v kategorii Optimální hladina vitamínu D (75 - 150 nmol/l) pouze kolem 20 % osob. Toto zjištění se v podstatě neliší od výsledků velkých studií prováděných ještě před pandemií [Boulkrane, M.S., 2020; Cashman, K.D., 2016].

Jiná situace byla u institucionalizované populace seniorů, klientů Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK). U této skupiny se sčítají faktory, které způsobují snížení hodnot vitamínu D (věk, minimální venkovní aktivity, komorbidita atd.). Po vyhodnocení dat bylo v této skupině identifikováno téměř 17 % osob s těžkým nedostatkem vitamínu

D (< 25 nmol/l) a v kategorii nedostatku vitamínu D (25 – 50 nmol/l) téměř 40 % osob. Optimální hladiny vitamínu D (75 - 150 nmol/l) se vyskytovaly pouze u necelých 13 % osob. Pokud bychom vzali v úvahu veškeré vlivy na hladinu vitamínu D, jak je výše zmíněno, nejsou zjištěné hodnoty vůbec překvapivé. Zahraniční studie tento fakt potvrzují [Isaia, G., 2003; Holick, MF., 2007; Holick, MF., 2008]. Překvapivé ovšem je, že přestože se frekvence testování hladin vitamínu D v posledních letech exponenciálně zvýšila, nezvýšila se hladina vitamínu D v seniorské populaci a vlastně ani v obecné populaci, jak bylo konstatováno výše. Hledat důvody tohoto stavu není úplně lehké. Suplementačně efektivní a cenově dostupná forma vitamínu D (cholecalciferol, léčivý přípravek Vigantol® kapky) byla uvedena na trh v roce 1927 společně firmami Merck a Bayer. Proč není suplementace při zjištění nedostatku vitamínu D ani v dnešní době dostatečně využívána, je otázka. Zásadní roli asi bude hrát fakt, že definice a význam nedostatku vitamínu D v klinické praxi jsou stále předmětem odborných diskusí a přínos suplementace je často zpochybňován [Amrein, K., 2020; Zhang, Y., 2019]. Vzhledem k tomu, že provedené studie často zahrnovaly jedince bez deficitu, není překvapivé, že intervenční studie obvykle nebyly schopny nalézt vliv suplementace vitamínu D na klinické výsledky. To se také odrazilo v metaanalýzách na toto téma, které byly provedeny na různé metodické úrovni [Amrein, K., 2017]. V důsledku toho řada autorů odmítla roli vitamínu D v důležitých klinických výsledcích a přiklonila se k názoru, že vitamin D může být více asociativním než kauzálním faktorem akutních a chronických onemocnění.

### **3.2.1.2 Prospektivní studie suplementace vitamínem D**

Pro účely této části práce byla využita data získaná ze souborů: obecná populace města Plzně (PMP), zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň (FN), zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) a klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK). Na rozdíl od předchozí části, zde byli identifikováni jedinci, kteří užívali nějakou formu vitamínu D, a to konkrétně cholecalciferol. Cholecalciferol, jako molekula nám vlastní, je v současnosti považován za nejefektivnější způsob suplementace [Rosa, J., 2015]. Cíleně nebyla řešena léková forma suplementovaného cholecalciferolu. Důraz byl kladen pouze na pravidelnost užívání. Co se týká suplementační dávky, nejčastěji bylo užíváno 1 000 IU nebo 2 000 IU cholecalciferolu denně, což je v souladu se současnými doporučeními pro středoevropský region

[Pludowski, P., 2022]. Hodnoty cholekalciferolu 1000 IU/den a 2000 IU/den nebyly ve vyhodnocení rozlišovány, protože se tyto dávky na sérové hladině měřeného kalcidiolu projeví prakticky bez velkého rozdílu. Tyto zkušenosti byly získány v nedávné studii, organizované společně FN Plzeň a plzeňskou lékařskou fakultou [Dědečková, E., 2023]. Pravidelnost užívání je tedy základem úspěchu suplementace.



**Tab. č. 18: Obecná populace města Plzně (PMP) – charakteristika souboru dle pravidelnosti užívání vitamínu D**

Užívání vitamínu D	N	%
Pravidelně	706	35.95
Nepravidelně	299	15.22
Neužívali	959	48.83
Celkem	1 971	100.00

**Tab. č. 19: Obecná populace města Plzně (PMP) – charakteristika souboru dle pohlaví a pravidelnosti užívání vitamínu D**

Užívání vitamínu D						
	Pravidelně		Nepravidelně		Neužívali	
	N	%	N	%	N	%
Ženy	505	37.13	204	15.00	651	47.87
Muži	201	33.27	95	15.73	308	50.99
Celkem	706	35.95	299	15.22	959	48.83

Tabulky č. 18, 19 shrnují rozdíly v pravidelnosti substituce a ukazují i pravidelnost užívání v závislosti na pohlaví. Z tabulek vyplývá, že nebyly zjištěny závažné rozdíly v přístupu k suplementaci mezi muži a ženami. Neuspokojivě nízké je však číslo pravidelně suplementovaných osob, a to pouhých 35 %. Skoro 50 % osob vitamín D nesuplementuje vůbec. Pokud konfrontujeme toto zjištění s předchozí kapitolou, kde bylo zjištěno, že optimální hladinu vitamínu D (75 - 150 nmol/l) má pouze 20 % osob, tak je jasné, že suplementace vitamínem D v obecné populaci je systematicky podceňována.

**Tab. č. 20: Obecná populace města Plzně (PMP) – charakteristika souboru dle pravidelnosti užívání a sérových hladin vitamínu D v nmol/l**

Užívání vitamínu D	N	Průměrná hladina vit. D							
Pravidelně	706	76.0 ± 25.1	21.0	46.7	60.0	72.0	86.7	118.4	342.7
Nepravidelně	299	58.7 ± 19.8	19.4	31.7	44.7	55.3	70.2	96.2	146.3
Neužívali	959	51.5 ± 18.9	15.0	24.4	38.5	49.4	61.3	86.3	145.0

Z tabulky č. 20 vyplývá, že průměrná hladina vitamínu D výrazně závisela na pravidelnosti užívání vitamínu D. Medián hladiny vitamínu D (49.4 nmol/l) u osob, které žádnou suplementaci neužívaly a medián osob, které pravidelně suplementovaly (72 nmol/l) je sice na první pohled zřejmý, ale pokud si uvědomíme, že optimální hladina vitamínu D je mezi 75 - 150 nmol/l, tak je jasné, že i Ti, kteří pravidelně suplementují, se této optimální hladině teprve blíží. Otázkou ovšem zůstává, zda všichni respondenti, kteří uváděli, že suplementují pravidelně, uvedli pravdivý údaj. Ve studii, která byla provedena v minulém roce a je zmiňována výše [Dědečková, E., 2023], se po měsíci kontrolované substituce dávkou 1000 IU nebo 2000 IU denně, vždy dostal medián sledované skupiny nad 75 nmol/l. Studie byla provedena cíleně v zimních měsících, takže zkreslení vlivem slunečního UVB záření je možné vyloučit, stejně tak jako u studie provedené na obecná populaci města Plzně (PMP).

**Tab. č. 21: Zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň (FN) – charakteristika souboru dle pravidelnosti užívání vitamínu D**

Užívání vitamínu D	N	%
Pravidelně	230	50.44
Nepravidelně	1	0.22
Neužívali	225	49.34
Celkem	456	100.00

**Tab. č. 22: Zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň (FN) – charakteristika souboru dle pohlaví a pravidelnosti užívání vitamínu D**

Užívání vitamínu D						
	Pravidelně		Nepravidelně		Neužívali	
	N	%	N	%	N	%
Ženy	195	49.37	-	-	200	50.63
Muži	35	57.38	1	1.64	25	40.98
Celkem	230	50.44	1	0.22	225	49.34

Z tabulek č. 21, 22 vyplývá, že zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň pravidelně suplementují v plných 50 %. Je možné, že se zde projevuje efekt dobré informovanosti díky dlouhodobě prováděným preventivním kampaním, kterých je FN Plzeň iniciátorem.

**Tab. č. 23: Zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň (FN) – charakteristika souboru dle pravidelnosti užívání a sérových hladin vitamínu D v nmol/l**

Užívání vitamínu D	N	Průměrná hladina vit. D							
Pravidelně	230	66.8 ± 21.6	21.9	38.9	52.8	61.9	78.4	109.1	158.9

Nepravidelně	1	53.9	53.9	53.9	53.9	53.9	53.9	53.9	53.9
Neužívali	225	53.7 ± 19.2	20.3	27.0	41.3	52.3	64.4	88.4	132.2

Při pohledu na dosažený medián hodnot (61.9 nmol/l) je ovšem zřejmé, že byť by byla suplementace pravidelná, užívané dávky zřejmě nejsou dostačující. Porovnáním s distribucí hodnot vitamínu D v předchozí kapitole, zjistíme, že zaměstnanci fakultní nemocnice (FN) měli nejvíce hodnot v rozmezí snížené hladiny vitamínu D (50 - 75 nmol/l), a to 51.1 %, v porovnání se soubory obecné populace města Plzně (PMP), zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) a klienty Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK). Toto zjištění by mohlo potvrzovat teorii o dobré informovanosti, pravidelné suplementaci, leč nižšími dávkami, než by bylo ve skutečnosti potřeba. Do budoucna by bylo vhodné zaměřit osvětové kampaně na pravidelné podávání vyšších dávek ve smyslu 2000 IU denně, což by bylo v souladu s aktuálními doporučeními [Pludowski, P., 2022]. Podávaná dávka by mohla být i vyšší, ale zde již nastupuje otázka monitorace sérových hladin kalcidiolu.

V dalších hodnocených souborech zaměstnanců Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) a klientů Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK) je hodnoceno užívání vitamínu D poněkud odlišným způsobem než v souborech obecné populace města Plzně (PMP) a zaměstnanců fakultní nemocnice (FN). V předchozím hodnocení byly účastníci studie dotazováni, zda užívají vitamin D pravidelně, nepravidelně anebo neužívají vůbec. Pro obě skupiny respondentů v Městském ústavu sociálních služeb,

zaměstnance (MÚSSZ) i klienty (MÚSSK) byl použit jiný typ dotazníku, kde na otázku na užívání vitamínu D odpovídali dotazovaní pouze ANO/NE.

**Tab. č. 24: Zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) – charakteristika souboru dle suplementace vitamínem D**

Užívání vitamínu D	N	%
Ano	37	20.56
Ne	143	79.44
Celkem	180	100.00

**Tab. č. 25: Zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) – charakteristika souboru dle pohlaví a suplementace vitamínem D**

Užívání vitamínu D				
	Ano		Ne	
	N	%	N	%
Ženy	31	20.39	121	79.61
Muži	6	21.43	22	78.57
Celkem	37	20.56	143	79.44

**Tab. č. 26: Zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) – charakteristika souboru dle suplementace vitamínem D a sérových hladin vitamínu D v nmol/l**

Užívání vitamínu D	N	Průměrná hladina vit. D							

Ano	37	81.4 ± 21.1	37.6	48.3	65.0	81.5	95.3	120.5	139.0
Ne	143	51.0 ± 15.6	20.1	28.8	39.7	48.9	61.1	76.9	116.6

Pokud srovnáme užívání vitamínu D v souboru zaměstnanců Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) se soubory obecné populace města Plzně (PMP) a zaměstnanců fakultní nemocnice (FN), tak můžeme říci, že pouze 20 % zaměstnanců Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) užívá vitamin D, ale pokud suplementují, dosahují poměrně uspokojivých výsledků (medián hladiny vitamínu D v séru 81.5 nmol/l). Tato hodnota již je v intervalu Optimální hladiny (75-150 nmol/l), na rozdíl od pravidelně suplementujících osob v souboru obecné populace města Plzně (PMP) a zaměstnanců Fakultní nemocnice (FN), kde medián hladin vitamínu D dosahoval pouze 72 nmol/l resp. 61.9 nmo/l.

**Tab. č. 27: Klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK) – charakteristika souboru dle suplementace vitamínem D**

<b>Užívání vitamínu D</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Ano	24	9.68
Ne	224	90.32
Celkem	248	100.00

**Tab. č. 28: Klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK) – charakteristika souboru dle pohlaví a suplementace vitamínem D**

Užívání vitamínu D				
	Ano		Ne	
	N	%	N	%
Ženy	18	10.34	156	89.66
Muži	6	8.11	68	91.89
Celkem	24	9.68	224	90.32

**Tab. č. 29: Klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK) – charakteristika souboru dle suplementace vitamínem D a sérových hladin vitamínu D v nmol/l**

Užívání vitamínu D	N	Průměrná hladina vit. D	Minimum			Medián			
Ano	24	88.9 ± 22.1	57.3	60.6	68.0	87.3	102.5	132.2	136.7
Ne	224	36.7 ± 20.2	14.0	14.0	19.3	32.0	48.3	77.6	94.3

Klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK) jsou v porovnání s třemi ostatními skupinami, obecná populace města Plzně (PMP), zaměstnanci fakulní nemocnice (FN) a zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) skupinou velmi specifickou, což bylo již rozebráno v charakteristice souborů osob výše. V této souvislosti tedy nepřekvapí zjištění, že u klientů Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK) neužívajících vitamín D byla extrémně nízká hladina vitamínu D. Co však překvapivé bylo, bylo zjištění že suplementaci vitamínem D užívalo pouze 10 % osob. Takto nízká byla frekvence suplementace bez rozdílů pohlaví.

Máme-li shrnout suplementaci v Ústavu sociální péče, je suplementace svým rozsahem

nedostatečná jak u klientů (10 %), tak i u zaměstnanců (20 %). Podávané denní dávky vitamínu D se pohybovaly mezi 1500 – 2000 IU. Pokud tedy suplementace prováděny byla, denní dávky vitamínu D byly nastaveny dobře a též užívání bylo pravidelné, o čemž svědčí dosahované mediány hladin vitamínu D (klienti 87.3 nmol/l a zaměstnanci 81.5 nmol/l). Pro zlepšení je bezpodmínečně nutné zavedení systému suplementace u klientů a její pravidelné kontroly. Tak jak existuje v jiných zemích a jak je dále diskutováno.

V naší republice je stále hlavní indikací k suplementaci vitamínem D porucha kostního metabolismu, a proto se používají stereotypní jednotné a většinou nízké dávky. Stále také u části odborné veřejnosti přetrvává dnes již neopodstatněná obava z předávkování nebo intoxikace vitamínem D. Toxicita vitamínu D je podrobně vysvětlována v teoretické části a ve světle současných poznatků, obavy z předávkování a toxicity vitamínu D nejsou na místě. Dnes již je dostatečně známa ochranná funkce enzymu 24-hydroxylázy (CYP24A1), která přeměnou 25-hydroxyvitamínu D a 1,25-dihydroxyvitamínu D na 24-hydroxylované neaktivní metabolity vitamínu D, zabraňuje vzniku kalcitriolu jako aktivního metabolitu, ten pak neinteraguje s receptorem pro vitamin D a tělo je tak chráněno před předávkováním [Jones, G., 2011]. Jako vše, i tento mechanismus má své limity, ale jeho vyčerpání nastává až po užívání denních dávek vitamínu D > 10 000 IU po mnoho týdnů či měsíců [Kalvachová, B., 2007]. Pokud pro suplementaci používáme dávky 2 000 IU/den a ještě k tomu monitorujeme hladiny kalcidiolu v séru, předávkování není prakticky možné. Ve většině rozvinutých států je dnes přístup k suplementaci nový, typický pro personalizovanou medicínu. Podle zvoleného cíle se volí optimální dávkování. Při stanovení denní dávek se bere v úvahu věk, genotyp, životní styl i dietní návyky jedince. Současně se respektují i rizikové skupiny obyvatelstva – adolescenti, těhotné ženy, a senioři [Bouillon, R., 2013; Holick, MF, 2011]. V rizikových skupinách se podávají dávky 2 000 IU na den i vyšší, za monitorace hladin vitamínu D. Je velkým nedostatkem, že v České republice neexistuje žádný doporučený postup, jako je tomu např. v Polsku, kde byl vydán v roce 2022 doporučený postup Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland [Pludowski,

P., 2022], vycházející z doporučení pro země střední a východní Evropy. Podobné doporučené postupy byly vydány v USA, Kanadě, Austrálii a na Novém Zélandě. Doporučení pro optimální suplementaci vitamínem D je na základě výsledků validních evropských a světových studií.



### 3.2.2 Retrospektivní studie

#### Retrospektivní studie na souboru onkologických pacientů

Problematika vitamínu D a nádorů je ve FN Plzeň diskutována řadu let. Provádění prospektivních studií, které jsou prezentovány v předchozí kapitole nás motivovalo k hlubší sondě i do této problematiky. Jako nejvhodnější způsob zahájení se jeví provedení „inventory“ současného stavu, tzn. provedení retrospektivní studie hladin vitamínu D v čase stanovení diagnózy. V nemocničním informačním systému jsme provedli šetření v období 1.1.2015 – 31.12.2023.

Věková charakteristika získaného souboru byla následující:

**Tab. č. 30: Věková charakteristika souboru onkologických pacientů**

Věk (roky)								
Průměr		Min.			Medián			Max.
48.2	24.9	14.0	14.0	29.7	45.2	63.7	95.3	99.0

Distribuci hodnot vitamínu D ve sledovaném souboru uvádí tabulka č. 31:

**Tab. č. 31: Charakteristika souboru onkologických pacientů dle distribuce sérových hladin vitamínu D**

Vitamin D (nmol/l)	N	%
< 25	1 039	15.77
25 – 50	1 740	26.40
50 – 75	2 192	33.27

75 – 150	1 592	24.16
> 150	27	0.40
Celkem	6 590	100.00

Téměř 16 % pacientů s nádory mělo sérové hladiny vitamínu D v úrovni těžkého nedostatku (< 25 nmol/l). Toto extrémně vysoké procento kritického nedostatku vitamínu D především sice souvisí s nádorovým onemocněním, avšak nepochybně nezanedbatelný je i vliv vysokého věku ve sledové skupině osob. Pokud připočítáme ještě 26.4 % pacientů v pásmu nedostatku vitamínu D (25 – 50 nmol/l) a 33.3 % pacientů v pásmu snížené hladiny vitamínu D (50 – 75 nmol/l), dostáváme se na plných 75 % pacientů, kteří nemají optimální hladinu vitamínu D (75 – 150 nmol/l). Sérové hladiny vitamínu D nad 150 nmol/l bylo výjimečné, a to jen u 0.4 % pacientů. V pásmu optimální hladiny (75 – 150 nmol/l) se nacházelo pouhých 24 % pacientů. Paradoxně, u zdravé populace, obecná populace města Plzně (PMP) + zaměstnanci FN Plzeň (FN) je toto procento dokonce ještě nižší. Ve stejných souborech je ale výrazně nižší procento osob s těžkým deficitem (< 25 nmol/l), 5.78 % resp. 4.82 %. Toto ukazuje na nutnost suplementace, a to bez velkých obav z předávkování vitamínem D.

Nádorové diagnózy jsme sledovali průřezově, vznikly tedy i skupiny nádorových diagnóz o velmi malém počtu osob. Výsledky šetření jsou však uvedeny v plné šíři (viz. tabulka č. 32). Tento průřez jsme provedli s cílem získat přehled o tom, u kterých nádorových diagnóz se alespoň provádí měření hladin vitamínu D, i když se další suplementace v souvislosti s nádorovou diagnózou systematicky neaplikovala.

Početnější skupiny jsou dány určitě vyšší incidencí daných nádorů v populaci, ale také např. přítomností výzkumného projektu na konkrétní diagnózu, kde měření hladiny vitamínu D bylo součástí protokolu studie.

**Tab. č. 32: Soubory onkologických pacientů s uvedením typu maligního nádoru a hodnotami sérových hladin vitamínu D**

Typ nádoru a počty nemocných		Vitamin D v séru (nmo/l)								
Diagnóza	N			Min.			Medián			Max.
Nádory jícnu	4	18.9	2.9	15.9	15.9	17.0	18.5	20.8	22.8	22.8
Nádory žaludku	11	49.5	27.8	26.1	26.1	37.0	43.3	50.0	129.8	129.8
Nádory střev a konečníku	344	41.1	22.7	15	15.0	22.2	37.1	53.0	82.6	120.7
Nádory jater	89	47.6	22.0	15.0	19.0	29.8	47.0	60.9	86.1	126.2
Nádory žlučníku a žlučových cest	41	44.3	22.9	15.0	15.3	24.3	40.2	62.2	81.1	98.3
Nádory slinivky břišní	159	45.7	24.3	15.0	15.0	27.2	43.6	57.0	91.3	153.6
Nádory hlavy a krku	7	63.3	40.6	15.0	15.0	17.4	67.0	102.5	112.8	112.8
Nádory hrtanu	2	55.3	52.3	18.3	18.3	18.3	55.3	92.3	92.3	92.3
Nádory průdušek a plic	450	50.1	25.9	15.0	15.0	31.0	45.7	65.2	93.5	182.6
Nádory mezotelu a měkkých tkání	3	48.8	19.7	36.6	36.6	36.6	38.3	71.5	71.5	71.5
Nádory prsu	1 119	54.6	24.2	15.0	22.5	37.8	51.1	67.4	96.5	275
Nádory vaječníku	5	64.4	32	17.5	17.5	57.9	67.9	72.1	106.5	106.5
Nádory děložního těla	6	57.3	30.0	15.0	15.0	42.7	55.4	73.9	101.5	101.5
Nádory děložního čípku	5	60.3	9.0	46.8	46.8	57.7	61.1	65.0	71.0	71.0
Nádory vulvy	3	58.2	11.6	44.8	44.8	44.8	64.1	65.7	65.7	65.7
Primární nádory kosti	2	43.0	11.2	35.1	35.1	35.1	43.0	50.9	50.9	50.9
Nádory mozku,	13	57.6	28.7	15.0	15.0	38.8	64.0	74.5	106.8	106.8
Neuroendokrinní nádory	14	56.8	18.3	23.4	23.4	46.8	53.1	73.0	88.3	88.3

Typ nádoru a počty nemocných		Vitamin D v séru (nmol/l)								
Diagnóza	N			Min.			Medián			Max.
Nádory štítné žlázy	179	72.0	31.1	15.0	33.7	51.8	70.3	87.8	108.6	290.8
Zhoubné imunoproliferační nemoci	16	56.1	24.1	15.2	15.2	37.8	55.3	77.2	95.5	95.5
Hodgkinova nemoc	81	59.2	17.6	22.3	28.1	49.2	60.1	67.8	88.9	106.6
Nehodgkinské lymfomy	393	66.0	31.4	15.0	19.6	40.4	65.2	88.8	121.7	179.4
Mnohočetný myelom	597	63.7	24.7	15.0	26.1	45.9	63.4	76.6	107.2	166.9
Leukemie	2 174	65.9	26.8	15.0	23.7	47.6	65.0	82.4	113	174.7
Nádory varlete	2	63.8	19.8	49.8	49.8	49.8	63.8	77.8	77.8	77.8
Nádory prostaty	66	70.4	25.6	15.0	25.7	49.3	73.1	88.6	108.6	132.2
Nádory ledvin	21	77.4	33.9	19.2	28.0	53.2	88.3	99.3	120.4	127.0
Nádory močového měchýře	5	73.6	34.1	15.0	15.0	75.4	83.6	94.5	99.5	99.5
Melanom a jiné zhoubné nádory kůže	17	63.7	19.4	21.2		54.8	70.1	21.2	90.8	90.8
Nádory nepřesně určené lokalizace	762	44.3	22.7	15.0	15.0	27.2	40.3	56.8	88.3	178.0

Validní závěry o výšce hladin lze dělat pouze ze skupin s vyšším počtem zastoupených nádorů (N alespoň 30 pacientů). V těchto skupinách byly zjištěny sérové hladiny vitamínu D nejnižší, na úrovni nedostatku vitamínu D (25 – 50 nmol/l), u pacientů s nádory gastrointestinálního traktu: střev a konečníku (37.1 nmol/l), žlučníku a žlučových cest (40.2 nmol/l), slinivky břišní (43.6 nmol/l) a jater (47.0 nmol/l). Dalšími nádory s nízkými hodnotami byli nádory průdušek a plic (45.7 nmol/l). Originální jsou zjištění lehce snížených hladin vitamínu D u hematologických nádorů. V praxi se v poslední době často setkáváme s normálními hodnotami vitamínu D. Souvisí to však se skutečností, že suplementace vitamínu D je nedílnou součástí léčby.

Naopak téměř normální hodnoty, těsně pod hranicí 75 nmol/l, měli pacienti s nádory štítné žlázy

(70.3 nmol/l) a s nádory prostaty (73.1 nmol/l).

Veškeré poznatky o nízkých hodnotách u zmíněných skupin nádorů jsou impulsem pro nutný další výzkum v této oblasti. Naší snahou bude nashromáždit co největší množství prospektivních dat a především prokázat, jak se mění hladiny vitamínu D při follow-up onemocnění.

Získaný soubor byl ještě rozdělen podle pohlaví, zastoupení mužů a žen bylo na stejné úrovni.

**Tab. č. 33: Charakteristika souboru onkologických pacientů dle sérových hladin vitamínu D a pohlaví**

		Vitamin D v séru (nmol/l)								
Pohlaví	N	Průměr		Min.			Medián			Max.
Ženy	3 163	57.4	26.7	15.0	17.0	37.2	55.8	74.1	104.4	178.0
Muži	3 427	58.7	27.7	15.0	19.9	38.0	55.6	75.2	108.0	290.8

Sérové hladiny vitamínu D se dle pohlaví liší jen velmi málo, v průměru o 1.3 nmol/l jsou hladiny vyšší u mužů než u žen, což je ale z klinického hlediska nepodstatné.

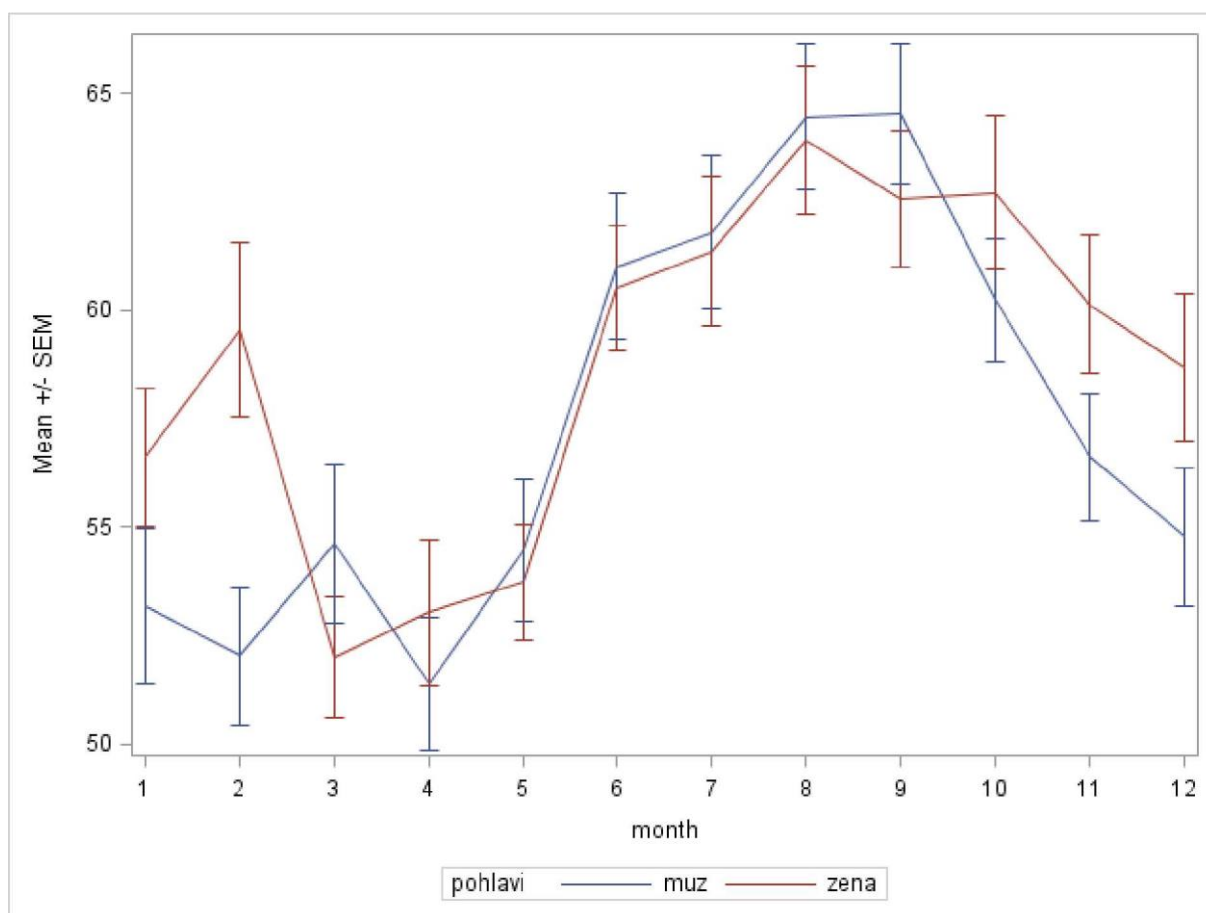
Role vitamínu D při snižování rizika výskytu rakoviny a úmrtí je studována po dlouhou dobu. Nejstarší studie byly epidemiologické studie úmrtnosti na rakovinu s ohledem na indexy celkového slunečního záření nebo UVB záření nebo laboratorní studie mechanismů metabolitů vitamínu D na rakovinných buňkách [Peller, S., 1936; Conrad, KK., 1939; Apperly, FL., 1941]. Postupem času proběhly observační studie incidence rakoviny s ohledem na hladinu sérového 25(OH)D a byly provedeny studie mechanismů vlivu vitamínu D na výskyt, progresi a metastázy rakoviny. Ukázalo se, že koncentrace 25(OH)D hraje velmi důležitou roli ve výskytu, progresi a úmrtí u mnoha typů nádorových onemocnění.

V České republice jsou studie zabývající se vztahem mezi nádory a sérovými hladinami

vitaminu D prováděny ojediněle a rovněž není ani cíleně prováděná suplementace vitaminem D.

Data získaná v retrospektivní studii na souboru onkologických pacientů byl využita k modelaci sezónního průběhu hladin vitaminu D v organismu. Veškerá data umístěná do sumarizačního grafu ukazuje obrázek č. 6.

**Obr. č. 6: Graf sumarizující průměrné sérové hladiny vitaminu D (nmol/l) u onkologických pacientů v jednotlivých měsících za roky 2015-2023 dle pohlaví**

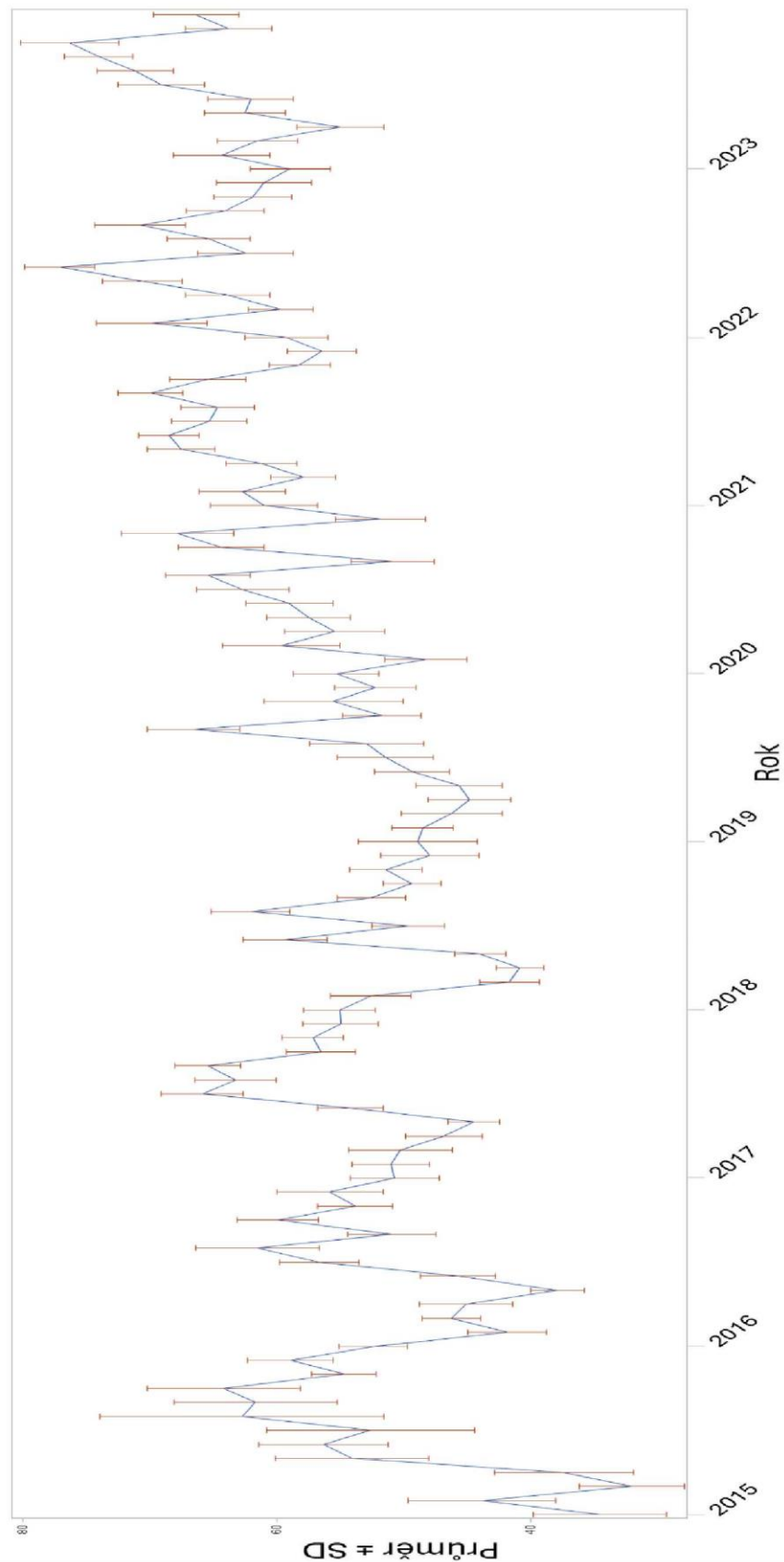


Výsledný tvar křivky odpovídá sezónnímu kolísání hladin vitaminu D v populaci, což bylo ověřeno řadou zahraničních studií a prokázáno nejen ve střední, ale i v jižní části Evropy [Lombardi., G., 2017]. Nejnížší hladiny vitaminu D jsou v jarních měsících (březen, duben), od května, když je možné v našich zeměpisných šířkách získávat vitamin D pomocí UVB záření syntézou v kůži se hladiny zvyšují a dosahují svého maxima na konci léta. Od října, kdy období syntézy vitaminu D v kůži končí, začínají hladiny opět klesat. Typický tvar křivky dokazuje, že

byla použita data populace, která neužívá žádnou suplementaci. Rozdíly dle pohlaví nejsou v této sezónnosti nijak podstatné.

Druhý model je prezentován níže a vznikl chronologickým seřazením dat získaných ve studii na souboru onkologických pacientů. V grafu na obrázku č. 7, jsou znázorněny průměry a SD dle roku a měsíce stanovení a velké skupiny pacientů s nádorovými onemocněními. Je vidět jasný sezónní vliv na sérovou hladinu 25(OH)D. Ne každý rok je ale tento sezónní vliv stejně silný. Nejsilnější byl rok 2015 a pak 2017, nejslabší roky 2020 a 2021. Roky 2020 a 2021 jsou roky, kdy probíhala pandemie COVID-19. V tomto období zřejmě pacienti užívali v průměru častěji suplementaci, a naopak méně často chodili ven na slunce. Dále je vidět, že hladiny vitamínu D neustále mírně narůstají. Z těchto dat není možné přesně odlišit vlivy vyšší míry suplementace a např. vyšší výskyt slunečních dnů, jako možný důsledek globálního oteplování. Zřejmě se zde oba vlivy sčítají. Sledované období je však příliš krátké, abychom mohli vzestup hladin vitamínu D s určitou spolehlivostí přičíst globálnímu oteplování „k dobru“. Dále je zajímavé, že některé roky došlo k dosažení ročního minima již v březnu (např. v roce 2015), někdy až v květnu (např. v roce 2016, 2017), někdy v dubnu (např. v roce 2018, 2019). V roce 2020 bylo dosaženo ročního minimum již v únoru. V lednu 2020 se v Evropě objevila pandemie COVIDU-19, takže již koncem února a v březnu začali lidé užívat ve vyšší míře suplementaci a toto je na datech z roku 2020 dobře vidět. Rok 2021 pak byl s velmi nevýrazným minimem v březnu. Též toto bude efekt vyšší míry suplementace kvůli COVIDU-19. Rok 2023 se již chová opět tradičně s výrazným minimem v dubnu. Naše prospektivní studie, provedené v období zima 2022 – jaro 2023 tento trend potvrzují, protože distribuce hodnot v nich se pohybovala podobně, jako v populačních studiích provedených před pandemií.

Obr. č. 7: Graf znázorňující chronologicky průměrné sérové hladiny vitamínu D (nmol/l) u onkologických pacientů v jednotlivých měsících za roky 2015-2023



Vzhledem k tomu, že nádorům trávicího ústrojí se věnujeme systematicky ve Fakultní



nemocnici dlouhodobě, stala se proto problematika vztahu těchto nádorů a vitamínu D předmětem institucionálního výzkumu. V následujícím textu se snažíme konfrontovat naše výsledky s publikovanými údaji o vztahu vitamínu D k patofyziologii onemocnění trávicího ústrojí.

Je potvrzeno, že fyzická aktivita souvisí s nižším rizikem kolorektálního karcinomu (KRK) [Campbell, PT., 2013], což iniciovalo výzvy k přezkoumání doporučení pro fyzickou aktivitu ke snížení incidence a zlepšení prognózy kolorektálního karcinomu [World Cancer Research Fund, 2011]. Vztah mezi fyzickou aktivitou a zvýšenou expozicí slunečnímu záření by mohl být skrytým spojením mezi vitamínem D a kolorektálním karcinomem. K prozkoumání vzájemných vztahů mezi fyzickou aktivitou a kolorektálním karcinomem budou však zapotřebí další randomizované kontrolní studie. Kromě toho by důkladné vysvětlení biologických mechanismů, které jsou základem publikovaných klinických důkazů, přispělo k objasnění role vitamínu D a agonistů VDR jako důležitých faktorů v prevenci a léčbě nádorových onemocnění. Ovlivnění vzniku, rozvoje a progresu kolorektálního karcinomu prostřednictvím změn v životního stylu (především fyzické aktivity), se zdá být zajímavou perspektivou, přestože efekt suplementace vitamínem D ve stravě zůstává zatím prokázána nedostatečně.

**Karcinom jícnu:** s výjimkou několika experimentálních studií, které naznačovaly, že vitamin D a VDR by mohly být terapeutickými cíli u karcinomu jícnu, přinesla většina klinických studií, zabývajících se vztahem mezi vitamínem D a karcinomem jícnu nedostatečná nebo kontroverzní zjištění [Polednak, APOD., 2003; Chang, CK., 2012]. Někteří autoři neprokázali žádný vztah mezi rizikem rozvoje karcinomu jícnu a sérovými hladinami 25(OH)D [Fanidi, A.; 2016; Thota, PN.; 2016]. Další studie provedená v Číně ukázala, že zvýšené hladiny 25(OH)D v séru mohou předpovídat riziko squamózní dysplazie (tj. prekursorového stavu dlaždicobuněčného karcinomu jícnu (ESCC) [Abnet, CC., 2007]. U Barrettova jícnu, dobře známého onemocnění předcházejícího vzniku adenokarcinomu jícnu, bylo zjištěno, že exprese VDR je up-regulována ve srovnání s normálním dlaždicovým epitelem jícnu [Trowbridge, R., 2012].

**Karcinom žaludku:** mnoho studií uvádí, že vitamin D souvisí s rakovinou žaludku. [Nomura, A., 1990; Park, MR., 2012; Scartozzi, M., 2007] Přetrvávají však pochybnosti o vztahu mezi vitamínem D a tumorigenezí žaludku. V retrospektivní studii provedená Renem et al. na 197 pacientech bylo prokázáno, že stadium karcinomu žaludku a výskyt metastáz v lymfatických uzlinách nepřímo souvisí s hladinami 25(OH)D před léčbou [Ren, C., 2012]. U pacientů s karcinomem žaludku bylo zjištěno, že vysoká hladina 25(OH)D v séru  $\geq 50$  nmol/l je spojena s

vyšším celkovým přežitím než nižší hladiny 25(OH)D v séru <50 nmol/l ( $p = 0,018$ ). Je pozoruhodné, že sérové hladiny 25(OH)D zůstaly nezávislým prognostickým faktorem karcinomu žaludku ( $p = 0,019$ ). Khayatzadeh a kol. neprokázal žádný statisticky významný vztah mezi rizikem rakoviny žaludku a příjmem vitamínu D nebo sérovými hladinami 25(OH)D [Khayatzadeh, S., 2015]. Kohortová studie publikovaná Giovannuccim et al., zjistili, že mezi sérem 25(OH)D a četností karcinomu žaludku existuje nevýznamný inverzní vztah [Giovannucci, E., 2002].

**Hepatocelulární karcinom:** primární jaterní nádor, vzniká obvykle v důsledku chronického zánětu způsobeného některou z následujících příčin samostatně nebo v kombinaci: alkoholismus, virové infekce (tj. viry hepatitidy B a C) a ukládání toxických látek, jako je tuk, měď a železo [El-Serag, HB., 2007]. Játra jsou převládajícím orgánem, kde dochází k aktivaci vitamínu D 25-hydroxylací a kde je syntetizován DBP [Kitson, MT., 2012]. Těžké funkční poškození jater u pacientů s jaterní fibrózou a cirhózou (s občasnou maligní transformací) by mohlo vést ke snížení hydroxylace vitamínu D na 25-OH-D [Imawari, M., 1979]. Proto je u těchto pacientů běžně diagnostikován nedostatek vitamínu D [Kitson, MT., 2012].

Studie o příznivých účincích vitamínu D na cholangiokarcinom a buňky hepatocelulárního karcinomu odhalily, že tyto nádorové buňky nadměrně exprimují katabolický enzym *CYP24A1*, což může vést ke snížení intracelulárních hladin 25(OH)D, což je predisposicí k růstu nádoru [Horvath, E., 2012; Kennedy, L., 2013]. Jiné studie ukázaly, že suplementace vitamínem D působí velice příznivě tím, že snižuje proliferační aktivitu obou výše zmíněných karcinomů [Hammad, LN., 2013; Ghous, Z., 2008]. Finkelmeier a kol. ukázali, že závažný nedostatek vitamínu D souvisí se zvýšeným rizikem úmrtí na hepatocelulární karcinom (HR 2.25, 95 % CI

1.331-3.179). Prokázal také, že velmi nízké hladiny 25(OH)D nezávisle souvisely s mortalitou [Finkelmeier, F., 2014]. Koncept, že vitamin D může být terapeutickou pomocí u obou hlavních typů nádorů jater, je pravděpodobný díky jeho antiproliferativním, prodiferenčním a proapoptózním účinkům na maligní buňky.

**Karcinom pankreatu:** Cho a kol. [Cho, M., 2013] studovali 178 pacientů a prokázali, že nedostatek vitamínu D (tj. sérové hodnoty 25(OH)D < 20 ng/ml) vedl k nepříznivé prognóze u pacientů s pokročilým karcinomem pankreatu (tj. stádia III a IV). Další epidemiologická studie prokázala, že vitamin D má významnou prognostickou hodnotu a může také vykazovat synergický terapeutický účinek v kombinaci s chemoterapeutickými látkami (např. gemcitabin) [Yu, WD., 2010]. Vitamin D reguluje syntézu, vazbu a odpověď inzulínu, a tak moduluje souhru

mezi karcinogenezí pankreatu a diabetem, protože diabetem je tento stav rizikovým faktorem pro vznik karcinomu slinivky [Stolzenberg-Solomon, RZ., 2005]. V souladu s tím bylo nedávno prokázáno, že snížená hladina 25(OH)D v séru je spojena s vyšším rizikem rozvoje karcinomu pankreatu u diabetických pacientů [Ahmad, S., 2013].

**Kolorektální karcinom:** některé studie ukázaly, že vyšší sérová hladina 25(OH)D souvisí s nižším výskytem kolorektálního karcinomu a zlepšuje přežití [Jacobs, ET., 2013; Freedman, DM., 2007]. Několik metaanalýz ukázalo, že vitamin D může hrát roli v prevenci a léčbě kolorektálního karcinomu [Wei, MY., 2008; Ma, Y., 2011]. National Cancer Institute (NCI) také zdůraznil, že vitamin D má potenciální ochranný účinek při snižování mortality kolorektálního karcinomu [Freedman, DM., 2007]. Ačkoli četné observační studie prokázaly ochrannou roli vitaminu D při výskytu rakoviny, pouze několik randomizovaných kontrolovaných studií mezi nimi prokázalo nějaký významný vztah [Bolland, MJ., 2011; Lappe, J., 2017; Grant, WB., 2017]. Jako příčina těchto neúspěšných výsledků bylo postulováno nedostatečné uspořádání těchto studií a hodnocení pouze dávky vitaminu D spíše než změn sérové koncentrace 25(OH)D u karcinomu [Grant, WB., 2017; Heaney, RP., 2014]. K objasnění definitivní role, kterou hraje vitamin D ve vývoji a progresi karcinomů gastrointestinálního traktu a také k identifikaci optimální formy a dávkování suplementace vitaminu D, která může vytvořit účinnou ochranu proti karcinomům, budou zapotřebí další velké randomizované klinické studie.

### 3.2.3 Vybraná kazuistika s problematikou vitaminu D

Na následujících stránkách je uvedena zajímavá kazuistika, která byla přijata k publikování do časopisu *In vivo* pod názvem „A Case Study of Vitamin D Supplementation Therapy and Acute Respiratory Tract Infection“.

Vztah mezi hladinou vitaminu D a náchylností k akutní infekci dýchacích cest byl podrobně popsán v teoretické části této práce. I když máme v této oblasti řadu poznatků, velkým problémem stále zůstává získávání přímých důkazů o změnách sérových hladin vitaminu D před a v průběhu akutní infekce dýchacích cest. Tato kazuistika jako jedna z mála nabízí přímé monitorování složitého vztahu mezi hladinami vitaminu D, suplementační dávkou vitaminu D a výskytem akutní respirační infekce.

23-letá pacientka, studentka lékařské fakulty, s nedostatkem vitaminu D využila preventivních akcí pořádaných FN Plzeň a na základě našich doporučení dokázala pomocí doplňků stravy úspěšně zvýšit hladinu sérového vitaminu D z velmi nízké hladiny 45.60 nmol/l na velice uspokojivou hladinu 85.91 nmol/l (referenční rozmezí 75 - 200 nmol/l). Krátce po dosažení

této hladiny však onemocněla akutní respirační infekcí. Desátý den po objevení příznaků respirační virózy se dostavila na plánovanou kontrolu měření hladiny vitamínu D v séru. Překvapivě jsme zaznamenali pokles hladiny vitamínu D na 70.04 nmol/l, i když pacientka pokračovala v suplementaci i během virové infekce. Abychom si byli jisti efektivitou nastavené suplementace, dohodli jsme se s pacientkou, že bude pokračovat v nastaveném dávkování další měsíc a pak provedeme ještě jedno měření. Hodnota vitamínu D po dalším měsíci užívání byla 132 nmol/l. Pozorovaný pokles hladin vitamínu D v průběhu pravidelné suplementace, naznačuje, že akutní respirační infekce mohou ovlivnit „spotřebu“ vitamínu D v organismu.

Tato kazuistika je velmi cenná tím, že sledovanou osobou byla velice dobře spolupracující studentka medicíny a akutní respirační infekce se u ní projevila v době, kdy byla její hladina vitamínu D pravidelně monitorována. Zjištěná fakta ukazují jak je důležité se vztahu hladin vitamínu D a akutní respirační infekce věnovat, i když je provádění takovýchto studií v klinické praxi velice náročné. [Šimánek, V.; Dědečková, E.; Králová, M.; Kučera, R., 2024].

### 3.3 Závěry

Problematika vitamínu D je v současné době velice široká. Naše poznatky o vitamínu D jsou v současné době takového rozsahu, že je není možné celkově postihnout v rámci jedné habilitační práce. Ve své habilitační práci jsem se proto zaměřil na oblasti, kterým se ve FN Plzeň dlouhodobě věnujeme a závěry, které uvádím jsou výsledkem těchto dlouholetých zkušeností. Motorem událostí se paradoxně stala pandemie onemocnění COVID-19, které mě přiměla iniciovat řadu aktivit, včetně epidemiologických studií, které se pak staly tématem habilitační práce.

Populační soubory prospektivních studií o celkovém počtu 2 855 jedinců zahrnovaly níže uvedené čtyři skupiny:

- Obecná populace města Plzně (PMP): N = 1 971 osob
- Zaměstnanci Fakultní nemocnice Plzeň (FN): N = 456 osob
- Zaměstnanci Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ): N = 180 osob
- Klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK): N = 248 osob

Populační soubor retrospektivní studie zahrnoval:

- Soubor nemocných s nádory: N = 6 590 osob

**Prvním cílem** bylo zjistit na dostatečně velkých souborech osob, jak závažným problémem je nedostatek vitamínu D v populaci a závěry v tomto ohledu jsou následující:

V populačních souborech obecné populace města Plzně (PMP), zaměstnanců Fakultní nemocnice Plzeň (FN) a zaměstnanců Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ) byla prokázána optimální hladina (75 – 150 nmol/l) v průměru pouze u 20 % osob. Těžký nedostatek měřeného 25(OH)D (< 25 nmol/l) se vyskytoval asi jen u 5 % osob. I když je věkové spektrum obecné populace poněkud širší než věková spektra zaměstnaneckých souborů, rozložení hodnot vitamínu D je podobné. Deficit vitamínu D v populaci obecně je podle dosažených výsledků značný. Rozhodujícím faktorem bude do jisté míry věk, ale daleko výraznějšími faktory budou vliv prostředí a současný životní styl. U zaměstnanců Fakultní nemocnice Plzeň (FN) bylo nejméně osob v těžkém deficitu (< 25 nmol/l), a to 4.82 % a nejvíce osob v kategorii snížené hladiny vitamínu D (50 – 75 nmol/l), a to 51.1 %.

U klientů Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK), tj seniorů s minimálním pohybem a venkovní aktivitou se vyskytoval těžký deficit vitamínu D (< 25 nmol/l) u 17 % osob, nedostatek (25 – 50 nmol/l) pak u 40 % osob. Optimální hladiny (75 – 150 nmo/l) byly zjištěny jen ve 13 % případů. Toto zjištění je alarmující a svědčí o nedostatečném využívání v současnosti běžně dostupné suplementace.

**Druhým cílem** bylo zjistit v jakém rozsahu a jakým způsobem je prováděna suplementace vitamínu D, jak v souboru obecné populace města Plzně, tak i populace specifické (zaměstnanci FN Plzeň, zaměstnanci a klienti Městského ústavu sociálních služeb v Plzni). Závěry jsou následující:

Suplementaci pravidelně užívalo necelých 36 % osob obecné populace města Plzně (PMP), 50 % zaměstnanců Fakultní nemocnice Plzeň (FN) a 20 % Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSZ). Tato zjištění nasvědčují tomu, že zaměstnanci FN Plzeň by mohli být pozitivně ovlivněni dlouhodobě prováděnými preventivními kampaněmi, kterých je FN Plzeň iniciátorem. Vysoce alarmující je skutečnost, že klienti Městského ústavu sociálních služeb (MÚSSK) užívali substituci pouze v necelých 10 %.

Množství užívaného vitamínu D se pohybovalo mezi 800 – 2 000 IU denně, což je v souladu s platnými doporučeními.

Do budoucna je nutné se věnovat především rizikovým skupinám osob, kde by měla být suplementace aktivně prováděna i kontrolována.

**Třetím cílem** bylo zjistit a zhodnotit hladiny vitamínu D u širšího spektra onkologických pacientů v době stanovení diagnózy. Závěry jsou následující:

U onkologických pacientů bylo provedeno pouze retrospektivní epidemiologické šetření úrovně hladin vitamínu D v době stanovení diagnózy a zjištění byla následující:

U osob s nádory se těžký nedostatek vitamínu D (< 25 nmol/l) vyskytoval u necelých 16 % pacientů. Nedostatek vitamínu D v úrovni (25 – 50 nmol/l) pak u 26 % pacientů.

Optimální hladiny (75 – 150 nmo/l) byly zjištěny jen u 25 % pacientů. Nádory, u kterých byly zjištěny nejnižší hladiny vitamínu D, byly především nádory gastrointestinálního traktu, hodnoty se pohybovaly v úrovni nedostatku v intervalu (25 – 50 nmol/l).

Do budoucna by měly být sérové hladiny D vitamínu u onkologických pacientů kontrolovány a následně by měla být prováděna adekvátní suplementace.

### 3.4 Závěry pro praxi a perspektivy

Podle nedávných názorů by úroveň vitamínu D v organismu neměla být považována pouze za údaj o hladině sérového 25(OH)D, ale za ukazatel životního stylu obecně. Hladina vitamínu D odráží stravovací návyky, úroveň fyzické aktivity a může být ovlivněna mnoha zdravotními faktory. Sérové hladiny 25(OH)D by tedy mohly být považovány za ukazatel dobrého zdraví.

Při zkoumání příčin nízkých hladin vitamínu D i při prováděné suplementaci je důležité využít získaných poznatků v oblasti personalizované medicíny pro nastavení individuálních potřeb jednotlivce. Uvědomíme-li si složitou metabolickou cestu vitamínu D v našem organismu, zapojení transportérů, receptoru a celé řady enzymů, je nutné pracovat na výzkumu v oblasti vitamínu D vždy v multioborových týmech. Je nutné zapojit genetiky a provádět vyšetření genomu u vybraných rizikových skupin pacientů. Současně je nutné si uvědomit, že různé věkové skupiny populace mohou predisponovat k různým typům onemocnění i v závislosti na genotypu. Proto je nutné uvažovat o rozdělení strategií suplementace podle těchto skupin. Zároveň by bylo vhodné využít poznatky, které získáme díky postupům personalizované medicíny pro vytvoření screeningového programu vitamínu D a tento pak nabídnout zdravotním pojišťovnám v oblasti preventivní péče.

V praxi je pak v budoucnu nutné, s ohledem na naši zeměpisnou šířku a v závislosti na ročním období, nastavit poměr suplementace používáním fortifikovaných potravin a léčivých přípravků s obsahem vitamínu D. Toto nám pokládá i otázku jaká je ideální hladina pro komplexní osobnost, která se může lišit věkem, genotypem, životním stylem, dietními návyky atd.

Na výše zmíněné otázky se budeme snažit hledat odpovědi i ve Fakultní nemocnici Plzeň. V současné době je v závěrečném stadiu příprav klinická suplementační studie vitamínem D (EU identifikační číslo klinického hodnocení: 2024-511889-36). Klinická studie bude probíhat od října 2024 do dubna 2026 u mladé a starší populace se stejným



dávkovacím schématem a na základě zjištěných rozdílů si dává za cíl vyvinout účinný model suplementace pro každou věkovou skupinu.

V budoucnu se ve Fakultní nemocnici v Plzni plánujeme zaměřit na následující oblasti sledování vitamínu D:

- V populaci
  - provádění epidemiologických studií
  - vypracovávání optimálních schémat pro suplementaci
  
- U chorobných stavů
  - nádory
  - kardiovaskulární onemocnění
  - neurodegenerativní onemocnění
  - metabolická onemocnění

## 4. Literatura

- **Abnet, CC.**; Chen, W.; Dawsey, SM. et al. Serum 25(OH)-vitamin D concentration and risk of esophageal squamous dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2007; 16:1889–1893.
- **Ahmad, S.**; Chowdhury, TA.; Boucher, BJ. Diabetes and cancer: could vitamin D provide the link? *J Diabetes Complicat.* 2013; 27:184–190.
- **Ali, N.** Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression and Severity. *J. Infect. Public Health* 2020, 13, 1373–1380.
- **Alnimer, A.** et al., Association between expression of vitamin D receptor and insulin-like growth factor 1 receptor among breast cancer patients. *World J. Oncol.* 14 (2023) 67–74.
- **Amrein, K.**; Martucci, G.; McNally, JD. When not to use meta-analysis: analysing the meta-analyses on vitamin D in critical care. *Clin Nutr.* 2017; 36:1729–30.
- **Antonaci, F.**; Nappi, G.; Galli, F.; Manzoni, G.C.; Calabresi, P.; Costa, A. Migraine and Psychiatric Comorbidity: A Review of Clinical Findings. *J. Headache Pain* 2011, 12, 115–125.
- **Annweiler, G.**; Corvaisier, M.; Gautier, J.; Dubée, V.; Legrand, E.; Sacco, G.; Annweiler, C. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients* 2020, 12, 3377.
- **Ao, T.**; Kikuta, J.; Ishii, M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules* 2021, 11, 1624.
- **Apperly, FL.** The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1:191–5.
- **Baeke, F.**; Takiishi, T.; Korf, H.; Gysemans, C.; Mathieu, C. Vitamin D: Modulator of the Immune System. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010, 10, 482–496.
- **Bakkerus, L.**; Pickkers, P.. Personalized medicine in COVID-19. *Intensive Care Med.* 2022 Nov;48(11):1607-1610. doi: 10.1007/s00134-022-06908-6. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36210384; PMCID: PMC9548417.
- **Bandera Merchan, B.**; Morcillo, S.; Martin-Nuñez, G.; Tinahones, F.J.; Macías-González, M. The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: Through epidemiology and basic sciences. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017; 167:203–

218.

- **Bergwitz, C.;** Jüppner, H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61:91–104.
- **Bhatia, S.;** Rawal, R.; Sharma, P.; Singh, T.; Singh, M.; Singh, V. Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: Opportunities for Drug Development. *Curr. Neuropharmacol.* 2021, 20, 675–692.
- **Bikle, DD.;** Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014 Mar 20;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24529992; PMCID: PMC3968073.
- **Binkley, N.;** Krueger, D.; Cowgill, C.S.; Plum, L.; Lake, E.; Hansen, K.E.; DeLuca, H.F.; Drezner, M.K. Assay Variation Confounds the Diagnosis of Hypovitaminosis D: A Call for Standardization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 3152–3157.
- **Bivona, G.;** Lo Sasso, B.; Gambino, C.M.; Giglio, R.V.; Scazzone, C.; Agnello, L.; Ciaccio, M. The Role of Vitamin D as a Biomarker in Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2021, 11, 334.
- **Bolland, MJ.;** Grey, A.; Gamble, G.D.; Reid, I.R. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: A reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94:1144–1149.
- **Boonen, S.;** Lesaffre, E.; Dequeker, J.; et al. (1996) Relationship between baseline insulin-like growth factor-I (IGF-I) and femoral bone density in women aged over 70 years: potential implications for the prevention of age-related bone loss. *Journal of the American Geriatrics Society* 44: 1301–6.
- **Boonen, S.;** Cheng, XG.; Nijs, J.; et al. (1997) Factors associated with cortical and trabecular bone loss as quantified by peripheral computed tomography (pQCT) at the ultradistal radius in aging women. *Calcified Tissue International* 60: 164–70.
- **Borissova, A.-M.;** Boyanov, M.A.; Popivanov, P.R.; Kolarov, Z.; Petranova, T.P.; Shinkov, A.D. Recommendation for Diagnosis, Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency; *Bulgarian Society of Endocrinology: Sofia, Bulgaria, 2019.*
- **Bouillon, R.** Vitamin D: From photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology. Philadelphia:*

*WB Saunders; 2001. pp. 1009–1028.*

- **Bouillon, R.;** van Schoor, NM.; Gielen, E. et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocr Metab* 2013; 98(8): E1283–304.
- **Bouillon, R.;** Carmeliet, G.; Lieben, L.; Watanabe, M.; Perino, A.; Auwerx, J.; et al. Vitamin D and energy homeostasis: of mice and men. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10:79–87.
- **Boulkrane, M.S.;** Ilina, V.; Melchakov, R.; Fedotova, J.; Drago, F.; Gozzo, L.; Das, U.N.; Abd El-Aty, A.M.; Baranenko, D. COVID-19 Disease and Vitamin D: A Mini-Review. *Front. Pharm.* 2020, 11, 604579.
- **Brown, EM.;** Gamba, G.; Riccardi, D.; Lombardi, M.; Butters, R.; Klfor, O.; et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993; 366:575–580.
- **Campbell, PT.;** Patel, AV.; Newton, CC.; Jacobs, EJ.; Gapstur, SM. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol.* 2013; 31:876–885.
- **Cantorna, M.T.** Mechanisms Underlying the Effect of Vitamin D on the Immune System. *Proc. Nutr. Soc.* 2010, 69, 286–289.
- **Cashman, K.D.;** Dowling, K.G.; Škrabáková, Z.; Gonzalez-Gross, M.; Valtueña, J.; de Henauw, S.; Moreno, L.; Damsgaard, C.T.; Michaelsen, K.F.; Mølgaard, C.; et al. Vitamin D Deficiency in Europe: Pandemic? *Am. J. Clin. Nutr.* 2016, 103, 1033–1044.
- **Cawthorn, W.P.;** Sethi, J.K. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett.* 2008; 582:117–131.
- **Cayir, A.;** Turan, M.I.; Tan, H. Effect of Vitamin D Therapy in Addition to Amitriptyline on Migraine Attacks in Pediatric Patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2014, 47, 349–354.
- **Cesareo, R.;** Attanasio, R.; Caputo, M.; Castello, R.; Chiodini, I.; Falchetti, A.; Guglielmi, R.; Papini, E.; Santonati, A.; Scillitani, A.; et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients* 2018, 10, 546.
- **Cohen-Lahav, M.;** Shany, S.; Tobvin, D.; Chaimovitz, C.; Douvdevani, A. Vitamin D decreases NF kappaB activity by increasing IkappaBalpha levels.

*Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21:889–897.

- **Conrad, K.K.;** Hill, AB. Mortality from cancer of the skin in relation to mortality from cancer at other sites. *Am J Cancer* 1939; 36: 8397.
- **da Costa, D.S.;** Hygino, J.; Ferreira, T.B.; Kasahara, T.M.; Barros, P.O.; Monteiro, C.; Oliveira, A.; Tavares, F.; Vasconcelos, C.C.; Alvarenga, R.; et al. Vitamin D modulates different IL-17-secreting T cell subsets in multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.* 2016, 299, 8–18.
- **Danner, O.K.;** Matthews, L.R.; Francis, S.; Rao, V.N.; Harvey, C.P.; Tobin, R.P.; Wilson, K.L.; Alema-Mensah, E.; Newell Rogers, M.K.; Childs, E.W. Vitamin D3 Suppresses Class II Invariant Chain Peptide Expression on Activated B-Lymphocytes: A Plausible Mechanism for Downregulation of Acute Inflammatory Conditions. *J. Nutr. Metab.* 2016, 2016, 4280876.
- **D'Avolio, A.;** Avataneo, V.; Manca, A.; Cusato, J.; de Nicolò, A.; Lucchini, R.; Keller, F.; Cantù, M. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020, 12, 1359.
- **Dawson-Hughes, B.;** Heaney, RP.; Holick, MF.; Lips, P.; Meunier, PJ.; Vieth, R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int (Editorial)* 2005; 16:713–716.
- **Dědečková, E.;** Viták, R.; Jirásko, M.; Králová, M.,.; Topolčan, O.; Pecen, L.; Fürst, T.; Brož, P.; Kučera, R. Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation: Comparison of 1000 IU and 2000 IU Dose in Healthy Individuals. *Life (Basel).* 2023 Mar 16;13(3):808.
- **Dimasi, J.A.;** Grabowski, H. G; Hansen, R. W (2016). "Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs". *Journal of Health Economics.* 47: 20–33. doi: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012.
- **di Somma, C.;** Scarano, E.; Barrea, L.; Zhukouskaya, V.V.; Savastano, S.; Mele, C.; Scacchi, M.; Aimaretti, G.; Colao, A.; Marzullo, P. Vitamin D and Neurological Diseases: An Endocrine View. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2482.
- **DGE – German Nutrition Society.** New reference values for vitamin D. *Ann. Nutr. Metab.* 2012, 60, 241–246.
- **Dou, R.;** Ng, K.; Giovannucci, E.L.; Manson, J.E.; Qian, Z.R.; Ogino, S. Vitamin D and colorectal cancer: Molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br. J. Nutr.* 2016; 115:1643–1660.
- **Drozdenko, G.;** Scheel, T.; Heine, G.; Baumgrass, R.; Worm, M. Impaired T Cell

Activation and Cytokine Production by Calcitriol-Primed Human B Cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2014, 178, 364–372.

- **Dyck, P.J.;** Litchy, W.J.; Hokanson, J.L.; Low, J.L.; O'Brien, P.C. Variables Influencing Neuropathic Endpoints: The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995, 45, 1115–1121.
- **Edmonds, M.;** Manu, C.; Vas, P. The Current Burden of Diabetic Foot Disease. *J. Clin. Orthop. Trauma* 2021, 17, 88–93.
- **EFSA NDA Panel** (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA J.* 2016, 14, 4547.
- **Egnew, TR.** Suffering, meaning, and healing: challenges of contemporary medicine". *Annals of Family Medicine.* 2019. 7 (2): 170–5.
- **El-Serag, HB.;** Rudolph, KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007; 132:2557–2576.
- **Endocrinol. 2018, 9, 246.**EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA J.* 2016, 14, 4547.
- **Esteban, L.;** Vidal, M.; Dusso, A. 1 $\alpha$ -Hydroxylase Transactivation by Gamma-Interferon in Murine Macrophages Requires Enhanced C/EBP $\beta$  Expression and Activation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004, 89–90, 131–137.
- **Estébanez, N.;** Gómez-Acebo, I.; Palazuelos, C.; Llorca, J.; Dierssen-Sotos, T. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2018;8: 9039.
- **Expert Panel** on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
- **Fanidi, A.;** Muller, DC.; Midttun, Q.; et al. Circulating vitamin D in relation to cancer incidence and survival of the head and neck and oesophagus in the EPIC cohort. *Sci Rep.* 2016, Nov 4:6:36017. doi:10.1038/srep36017.
- **Fasano, A.;** Cereda, E.; Barichella, M.; Cassani, E.; Ferri, V.; Zecchinelli, A.L.;

Pezzoli, G. COVID-19 in Parkinson's Disease Patients Living in Lombardy, Italy. *Mov. Disord.* 2020, 35, 1089–1093.

- **Faye, P.A.**; Poumeaud, F.; Miressi, F.; Lia, A.S.; Demiot, C.; Magy, L.; Favreau, F.; Sturtz, F.G. Focus on 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in the Peripheral Nervous System. *Front. Neurosci.* 2019, 13, 348.
- **Feldman, D.**; Krishnan, A.V.; Swami, S.; Giovannucci, E.; Feldman, B.J. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2014; 14:342–357.
- **Feldman, E.L.**; Callaghan, B.C.; Pop-Busui, R.; Zochodne, D.W.; Wright, D.E.; Bennett, D.L.; Bril, V.; Russell, J.W.; Viswanathan, V. Diabetic Neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2019, 5, 42.
- **Finkelmeier, F.**; Kronenberger, B.; Köberle, V.; et al. Severe 25-hydroxyvitamin D deficiency identifies a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma—a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39:1204–1212.
- **Freedman, DM.**; Looker, AC.; Chang, SC.; Graubard, BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:1594–1602.
- **Fullard, M.E.**; Xie, S.X.; Marek, K.; Stern, M.; Jennings, D.; Siderowf, A.; Willis, A.W.; Chen-Plotkin, A.S. Vitamin D in the Parkinson Associated Risk Syndrome (PARS) Study. *Mov. Disord.* 2017, 32, 1636–1640.
- **Fuchsová, R.**; Topolčan, O.; Vrzalová, J.; Novák, J.; Šmejkal, J.; Deficit vitaminu D. *Medicina po promoci.* 2013. 14(1). 51-56.
- **Garland, C.F.**; Gorham, E.D. Dose-response of serum 25-hydroxyvitamin D in association with risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017; 168:1–8.
- **Gazerani, P.**; Fuglsang, R.; Pedersen, J.G.; Sørensen, J.; Kjeldsen, J.L.; Yassin, H.; Nedergaard, B.S. A Randomized, Double-Blinded, Placebo- Controlled, Parallel Trial of Vitamin D 3 Supplementation in Adult Patients with Migraine. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019, 35, 715–723.
- **Ghous, Z.**; Akhter, J.; Pourgholami, MH.; Morris, DL. Inhibition of hepatocellular cancer by EB1089: in vitro and in vivo study. *Anticancer Res.* 2008; 28:3757–3761.

- **Giannini, S.;** Passeri, G.; Tripepi, G.; Sella, S.; Fusaro, M.; Arcidiacono, G.; Torres, M.O.; Michielin, A.; Prandini, T.; Baffa, V.; et al. Effectiveness of In-Hospital Cholecalciferol Use on Clinical Outcomes in Comorbid COVID-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study. *Nutrients* 2021, 13, 219.
- **Giovannucci, E.** Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2002; 31:925–943.
- **Giovannucci, E.;** Liu, Y.; Rimm, EB.; et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:451–459.
- **Golubnitschaja, O.:** Predictive Diagnostics & Personalized Treatment: Dream or Reality? *Nova Science Publishers. New York* 2010.
- **Grant, WB.;** Boucher, BJ. Randomized controlled trials of vitamin D and cancer incidence: a modeling study. *PLoS ONE.* 2017;12:e0176448.
- **Grant, WB.;** Boucher, BJ. Why secondary analyses in vitamin d clinical trials are important and how to improve vitamin d clinical trial outcome analyses—a comment on “Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients* 2019, 11, 1460” *Nutrients.* 2019;11: 2182.
- **Guo, T.;** Taylor, RL.; Singh, RJ.; Soldin, SJ. Simultaneous determination of 12 steroids by isotope dilution liquid chromatography-photospray ionization tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2006;372(12):76–82.
- **Gurkan, N.** Vitamin D supplementation during pregnancy inhibits the activation of fetal membrane NF-κB pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26:5926–5931.
- **Hancı, F.;** Kabakuş, N.; Türay, S.; Bala, K.A.; Dilek, M. The Role of Obesity and Vitamin D Deficiency in Primary Headaches in Childhood. *Acta Neurol. Belg.* 2020, 120, 1123–1131.
- **Harris, T.B.;** Launer, L.J.; Eiriksdottir, G.; Kjartansson, O.; Jonsson, P.V.; Sigurdsson, G.; Thorgeirsson, G.; Aspelund, T.; Garcia, M.E.; Cotch, M.F.; et al. Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study: Multidisciplinary Applied Phenomics. *Am. J. Epidemiol.* 2007, 165, 1076–1087.
- **Hammad, LN.;** Abdelraouf, SM.; Hassanein, FS.; Mohamed, WA.; Schaalán, MF. Circulating IL-6, IL-17 and vitamin D in hepatocellular carcinoma: potential biomarkers for a more favorable prognosis? *J Immunotoxicol.* 2013; 10:380–



386.

- **Hart, GR.** Overview of vitamin D measurement and methodologies. *Immunodiagnostic systems*. 2005; 2: 1–9.
- **Heaney, RP.** Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev*. 2014; 72:48–54.
- **Holick, MF.** Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003 Feb 1;88(2):296-307. doi: 10.1002/jcb.10338.
- **Holick, MF.** Variations in 25-hydroxyvitamin D assay results. *J Clin Endocrinol Metab (Letter to the Editor)* 2005;90(5):210.
- **Holick, MF, Garabedian M.** Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Edition. Chapter 17. American Society for Bone and Mineral Research; Washington, DC: 2006. pp. 129–137.
- **Holick, MF.:** Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med*. 2007, 357, 266–281.
- **Holick, MF.;** Chen, T.C. Vitamin D Deficiency: A Worldwide Problem with Health Consequences. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008, 87, S1080–S1086.
- **Holick, MF.;** Binkley, NC.; Bischoff-Ferrari, HA.; et al. Evaluation, treatment, and preventiopn of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice quideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911–1930.
- **Holick, MF.** The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165.
- **Hollis, B.** The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:3149–3151.
- **Horák, P.** Nedostatek vitamínu D a jeho zdravotní dopady. *Vnitr Lek*, 2019, vol. 65, iss. 11, p. 724-727.
- **Horst, RL.;** Hollis, BW. Vitamin D assays and their clinical utility. In: Holick MF, editor. *Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 1999. pp. 239–271.
- **Horvath, E.;** Lakatos, P.; Balla, B.; et al. Marked increase of CYP24A1 mRNA level in hepatocellular carcinoma cell lines following vitamin D administration. *Anticancer Res*. 2012; 32:4791–4796.
- **Hossain, S.;** Beydoun, M.A.; Beydoun, H.A.; Chen, X.; Zonderman, A.B.; Wood,

- R.J. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2019; 30:170–184.
- **Huisman, M.**; Poppelaars, J.; van der Horst, M.; Beekman, A.T.; Brug, J.; van Tilburg, T.G.; Deeg, D.J. Cohort Profile: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Int. J. Epidemiol.* 2011, 40, 868–876.
  - **Charoengam N**, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 Nov-Dec;10(6):1082-1093.
  - **Chakraborty, M.**; et al. Fokl polymorphism of Vitamin D receptor gene and deficiency of serum Vitamin D increases the risk of breast cancer in North Indian women. *Endocrine* (2023).
  - **Chang, CK.**; Mulholland, HG.; Cantwell, MM.; et al. Vitamin D receptor gene variants and esophageal adenocarcinoma risk: a population-based case–control study. *J Gastrointest Cancer*. 2012; 43:512–517.
  - **Chaychi, L.**; Mackenzie, T.; Bilotta, D.; Lynch, M.; Cohen, J. Association of Serum Vitamin D Level with Diabetic Polyneuropathy. *Med. Pract. Rev.* 2011, 2, 11–15.
  - **Chen, G.**; Wu, D.; Guo, W.; Cao, Y.; Huang, D.; Wang, H.; Wang, T.; Zhang, X.; Chen, H.; Yu, H.; et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *J. Clin. Investig.* 2020, 130, 2620–2629.
  - **Cho, M.**; Peddi, PF.; Ding, K.; et al. Vitamin D deficiency and prognostics among patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Transl Med.* 2013; 11:206.
  - **Chung, I.**; Han, G.; Seshadri, M.; Gillard, B.M.; Yu, W.; Foster, B.A.; Trump, D.L.; Johnson, C.S. Role of vitamin D receptor in the antiproliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo. *Cancer Res.* 2009; 69:967–975. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2307.
  - **Ilie, P.C.**; Stefanescu, S.; Smith, L. The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality. *Aging Clin. Exp. Res.* 2020, 32, 1195–1198.
  - **Imawari, M.**; Akanuma, Y.; Itakura, H.; Muto, Y.; Kosaka, K.; Goodman, DS. The effects of diseases of the liver on serum 25-hydroxyvitamin D and on the serum binding protein for vitamin D and its metabolites. *J Lab Clin Med.* 1979; 93:171–180.
  - **Isaia, G.**; Giorgino, R.; Rini, G.B.; Bevilacqua, M.; Maugeri, D.; Adami, S.

- Prevalence of Hypovitaminosis D in Elderly Women in Italy: Clinical Consequences and Risk Factors. *Osteoporos. Int.* 2003, 14, 577–582.
- **Jack CR.**; Bennett, D.A.; Blennow, K.; Carrillo, M.C.; Dunn, B.; Haeberlein, S.B.; Holtzman, D.M.; Jagust, W.; Jessen, F.; Karlawish, J.; et al. NIA-AA Research Framework: Toward a Biological Definition of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dement.* 2018, 14, 535–562.
  - **Jacobs, ET.**; Hibler, EA.; Lance, P.; Sardo, CL.; Jurutka, PW. Association between circulating concentrations of 25(OH)D and colorectal adenoma: a pooled analysis. *Int J Cancer.* 2013; 133:2980–2988.
  - **Jain, KK.** Personalized medicine: the impact of pharmacogenetics on drug development. Decision, Resources, Inc. *Waltham MA* 1998.
  - **Jain, KK.** Textbook of Personalized Medicine. *Springer* 2009.
  - **Jain, KK.** The handbook of Biomarkers. *Springer – Human Press* 2010.
  - **Jeffery, L.E.**; Wood, A.M.; Qureshi, O.S.; Hou, T.Z.; Gardner, D.; Briggs, Z.; Kaur, S.; Raza, K.; Sansom, D.M. Availability of 25-Hydroxyvitamin D(3) to APCs Controls the Balance between Regulatory and Inflammatory T Cell Responses. *J. Immunol.* 2012, 189, 5155–5164.
  - **Jones, G.** Assay of vitamin D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> in human plasma by high performance liquid chromatography. *Clin Chem.* 1978; 24:287–298.
  - **Jones, G.**; Prosser, DE.; Kaufmann, M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2012 Jul 1;523(1):9-18.
  - **Jung, S.**; Shaoyue, J.; Youjin, J. Vitamin D intake, blood 25-hydroxyvitamin D, and Risk of ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies, *J. Women's. Health (Larchmt. )* (2023), <https://doi.org/10.1089/jwh.2022.0432>.
  - **Kalvachová , B.** Vitamin D – nové poznatky a endokrinní mikrosystémy katcetriolu. *Osteol Bull* 2007; 12(2): 62–67.
  - **Kamiya, S.**; et al., Suppression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 provides increased sensitivity to chemotherapeutic drugs in breast cancer. *Oncol. Rep.* 49 (2023).
  - **Kanasuo, E.**; Siiskonen, H.; Haimakainen, S.; Komulainen, J.; I.T. Harvima, I.T. Regular use of vitamin D supplement is associated with fewer melanoma cases compared to non-use: a cross-sectional study in 498 adult subjects at risk of skin

cancers. *Melanoma Res* 33 (2023) 126–135.

- **Karonova, T.**; Stepanova, A.; Bystrova, A.; Jude, E.B. High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients. *Nutrients* 2020, 12, 2518.
- **Kennedy, L.**; Baker, K.; Hodges, K.; et al. Dysregulation of vitamin D3 synthesis leads to enhanced cholangiocarcinoma growth. *Dig Liver Dis.* 2013; 45:316–322.
- **Kestenbaum, B.** Epidemiology and Biostatistics: *An Introduction to Clinical Research.* 2nd edition. Springer, 2019. ISBN 3319966421.
- **Khalil, M.**; Shanmugam, H.; Abdallah, H.; John Britto, J.S.; Galerati, I.; Gómez-Ambrosi, J.; Frühbeck, G.; Portincasa, P. The Potential of the Mediterranean Diet to Improve Mitochondrial Function in Experimental Models of Obesity and Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2022; 14:3112.
- **Khayatzadeh, S.**; Feizi, A.; Saneei, P.; Esmailzadeh, A. Vitamin D intake, serum Vitamin D levels, and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2015; 20:790–796.
- **Kitson, MT.**; Roberts, SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2012; 57:897–909.
- **Knekt, P.**; Kilkkinen, A.; Rissanen, H.; Marniemi, J.; Sääksjärvi, K.; Heliövaara, M. Serum Vitamin D and the Risk of Parkinson Disease. *Arch. Neurol.* 2010, 67, 808–811.
- **Koduah, P.**; Paul, F.; Dörr, J.M. Vitamin D in the Prevention, Prediction and Treatment of Neurodegenerative and Neuroinflammatory Diseases. *EPMA J.* 2017, 8, 313–325.
- **Kudlacek, S.**; Schneider, B.; Peterlik, M.; et al. (2003) Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *European Journal of Clinical Investigation* 33: 323–31.
- **Lahoor, Basha.; S.**; Suresh, S.; Ashok Reddy, V.V.; Surya Teja, S.P. Is the Shielding Effect of Cholecalciferol in SARS CoV-2 Infection Dependable? An Evidence Based Unraveling. *Clin. Epidemiol. Glob. Health* 2021, 9, 326–331.
- **Lappe, J.**; Watson, P.; Travers-Gustafson D, et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317:1234–1243.

- **Lawler, T.;** Warren Andersen, S. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Risk: A Systematic Review of Mendelian Randomization Studies. *Nutrients*. 2023 Jan 13;15(2):422.
- **Leonardi, M.;** Raggi, A. A Narrative Review on the Burden of Migraine: When the Burden Is the Impact on People's Life. *J. Headache Pain* 2019, 20, 41.
- **Li, G.;** Baker, S.P. (2012). Epidemiologic Methods. In: Li, G., Baker, S. (eds) *Injury Research*. Springer, Boston, MA. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1599-2\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1599-2_9).
- **Li X.;** Zhang, D.; Vatner, D.F.; Goedeke, L.; Hirabara, S.M.; Zhang, Y.; Perry, R.J.; Shulman, G.I. Mechanisms by which adiponectin reverses high fat diet-induced insulin resistance in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117:32584–32593.
- **Liampas, I.;** Bourlios, S.; Siokas, V.; Aloizou, A.M.; Dervenis, P.; Nasios, G.; Bakirtzis, C.; Bogdanos, D.P.; Dardiotis, E. Vitamin D and tension-type headache: Causal association or epiphenomenon? *Int. J. Neurosci*. 2022, 9, 1–11.
- **Lips, P.;** Cashman, K.D.; Lamberg-Allardt, C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Obermayer-Pietsch, B.; Bianchi, M.L.; Stepan, J.; El-Hajj Fuleihan, G.; Bouillon, R. Current Vitamin D Status in European and Middle East Countries and Strategies to Prevent Vitamin D Deficiency: A Position Statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur. J. Endocrinol*. 2019, 180, P23–P54.
- **Liu Y.;** Sun, H.; Hu, M.; Zhang, Y.; Chen, S.; Tighe, S.; Zhu, Y. The Role of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Carcinogenesis. *Clin. Colorectal Cancer*. 2017;16: 165–172. doi: 10.1016/j.clcc.2016.09.012.
- **Ludwig, D.S.,** Ebbeling C.B. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond “Calories In, Calories Out” *JAMA Intern. Med*. 2018; 178:1098–1103.
- **Luthra, N.S.;** Kim, S.; Zhang, Y.; Christine, C.W. Characterization of Vitamin D Supplementation and Clinical Outcomes in a Large Cohort of Early Parkinson's Disease. *J. Clin. Mov. Disord*. 2018, 5, 7.
- **Lysandropoulos, A.P.;** Jaquiéry, E.; Jilek, S.; Pantaleo, G.; Schlupe, M.; du Pasquier, R.A. Vitamin D Has a Direct Immunomodulatory Effect on CD8+ T Cells of Patients with Early Multiple Sclerosis and Healthy Control Subjects. *J. Neuroimmunol*. 2011, 233, 240–244.

- **Ma, Y.;** Khalifa, B.; Yee, Y.K.; Lu, J.; Memezawa, A.; Savkur, R.S.; Yamamoto, Y.; Chintalacharuvu, S.R.; Yamaoka, K.; Stayrook, K.R.; et al. Identification and Characterization of Noncalcemic, Tissue-Selective, Nonsecosteroidal Vitamin D Receptor Modulators. *J. Clin. Investig.* 2006, 116, 892–904.
- **Ma, Y.;** Zhang, P.; Wang, F.; Yang, J.; Liu, Z.; Qin, H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol.* 2011; 29:3775–3782.
- **MacFarlane, GD.;** Sackrison, J.L. Jr.; Body, J.J.; et al. (2004) Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 89: 621–2.
- **Máčová, L.;** Bičíková, M. Vitamin D: Current Challenges between the Laboratory and Clinical Practice. *Nutrients [online].* 2021, 13(6) [cit. 2023-0127]. ISSN 2072-6643.
- **Manson, J.E.;** Cook, N.R.; Lee, I-M.; Christen, W.; Bassuk, S.S.; Mora, S.; et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2018; 380:33–44.
- **Martens, P.J.;** Gysemans, C.; Verstuyf, A.; Mathieu, C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients* 2020, 12, 1248.
- **Mathieu, E.;** Ritchie, H.; Rodés-Guirao, L.; et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19) [online].2020. Dostupné z: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- **Mattiuzzi, C.;** Lippi, G. Updates on Migraine Epidemiology. *Eur. J. Neurol.* 2020, 27, e13.
- **McCollum, E.V.;** Davis, M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. *J Biol Chem* 1913; 25:167–231.
- **McCullough, M.L.;** Zoltick, E.S.; Weinstein, S.J.; Fedirko, V.; Wang, M.; Cook, N.R.; Eliassen, A.H.; Zeleniuch-Jacquotte, A.; Agnoli, C.; Albanes, D.; et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019; 111:158–169.
- **Meltzer, D.O.;** Best, T.J.; Zhang, H.; Vokes, T.; Arora, V.; Solway, J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw. Open* 2020, 3, e2019722.
- **Mentis, A.F.A.;** Dardiotis, E.; Chrousos, G.P. Apolipoprotein E4 and Meningeal Lymphatics in Alzheimer Disease: A Conceptual Framework. *Mol.*

*Psychiatry* 2021, 26, 1075–1097.

- **Mitsikostas, D.D.**; Rapoport, A.M. New Players in the Preventive Treatment of Migraine. *BMC Med.* 2015, 13, 279.
- **Mora, J.R.**; Iwata, M.; von Andrian, U.H. Vitamin Effects on the Immune System: Vitamins A and D Take Centre Stage. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, 685–698.
- **Moradi, S.**; Shahdadian, F.; Mohammadi, H.; Rouhani, M.H. A comparison of the effect of supplementation and sunlight exposure on serum vitamin D and parathyroid hormone: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020; 60:1881–1889.
- **Moreno-Reyes, R.**; Carpentier, YA.; Boelaert, M.; et al. (2009) Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in relation to ethnicity: a cross-sectional survey in healthy adults. *European Journal of Nutrition* 48: 31–7.
- **Moretti, R.**; Morelli, M.E.; Caruso, P. Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2245.
- **Nomura, A.**; Grove, JS.; Stemmermann, GN.; Severson, RK. Cigarette smoking and stomach cancer. *Cancer Res.* 1990; 50:7084.
- **Novosad, P.** Vápník a vitamin D u primární a sekundární prevence osteoporózy. *Med. praxi [online].* 2017, roč. 14, vol. 5, s. 217–223.
- **Orwoll, E.**; Nielson, C.M.; Marshall, L.M.; Lambert, L.; Holton, K.F.; Hoffman, A.R.; Barrett-Connor, E.; Shikany, J.M.; Dam, T.; Cauley, J.A. Vitamin D Deficiency in Older Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, 1214–1222.
- **Oskarsson, V.**; Eliasson, M.; Salomaa, V.; Reinikainen, J.; Männistö, S.; Palmieri, L.; Donfrancesco, C.; Sans, S.; Costanzo, S.; de Gaetano, G.; Iacoviello, L.; Veronesi, G.; Ferrario, MM.; Padro, T.; Thorand, B.; Huth, C.; Zeller, T.; Blankenberg, S.; Anderson, AS.; Tunstall-Pedoe, H.; Kuulasmaa, K.; Söderberg, S. BiomarCaRE investigators. Influence of geographical latitude on vitamin D status: cross-sectional results from the BiomarCaRE consortium. *Br. J. Nutr.* 2022 Dec 14;128(11):2208-2218.
- **Oudshoorn, C.**; van der Cammen, T.J.M.; McMurdo, M.E.T.; van Leeuwen, J.P.T.M.; Colin, E.M. Ageing and Vitamin D Deficiency: Effects on Calcium Homeostasis and Considerations for Vitamin D Supplementation. *Br. J. Nutr.* 2009, 101, 1597–1606.
- **Ozgen, O.**; et al. Vitamin D increases the efficacy of cisplatin on bladder cancer

- cell lines, *Mol. Biol. Rep.* 50 (2023) 697–706, <https://doi.org/10.1007/s11033-022-08044-2>.
- **Palička, V.** Vitamin D: skeletální a extraskeletální účinky. *Med. praxi [online]. 2013, roč. 10, vol. 5, s. 199–202.*
  - **Park, MR.;** Lee, JH.; Park, MS.; et al. Suppressive effect of 19-nor-1 $\alpha$ -25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> on gastric cancer cells and peritoneal metastasis model. *J Korean Med Sci.* 2012; 27:1037–1043.
  - **Patel, P.;** Shah, J. Role of Vitamin D in Amyloid Clearance via LRP-1 Upregulation in Alzheimer's Disease: A Potential Therapeutic Target? *J. Chem. Neuroanat.* 2017, 85, 36–42.
  - **Payer, J.;** Killinger, Z.; Jackuliak, P.; Kužma, M. Postmenopausal osteoporosis: Standard diagnostic and therapeutic practice. *Clin. Osteol.* 2018, 23, 18–27.
  - **Peller, S.** Carcinogenesis as a means of reducing cancer mortality. *Lancet* 1936; 2:552–6.
  - **Pittas, AG.;** Dawson-Hughes, B.; Sheehan, P.; Ware, JH.; Knowler, WC.; Aroda, VR.; et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N. Engl J Med.* 2019;381: 520–30.
  - **Plantone, D.;** Primiano, G.; Manco, C.; Locci, S.; Servidei, S.; De Stefano, N. Vitamin D in Neurological Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 87.
  - **Pludowski, P.;** Karczmarewicz, E.; Bayer, M.; Carter, G.; Chlebna-Sokol, D.; Czech-Kowalska, J.; Debski, R.; Decsi, T.; Dobrzanska, A.; Franek, E.; et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe—Recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013, 64, 319–327.
  - **Pludowski, P.;** Holick, MF.; Grant, WB.; et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 125–135.
  - **Pludowski, P.;** Takacs, I.; Boyanov, M.; Belaya, Z.; Diaconu, CC.; Mokhort, T.; Zherdova, N.; Rasa, I.; Payer, J.; Pilz, S. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: *A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. Nutrients.* 2022.
  - **Pludowski, P.;** Kos-Kudła, B.; Walczak, M.; Fal, A.; Zozulińska-Ziółkiewicz, D.; Sieroszewski, P.; Peregud-Pogorzelski, J.; Lauterbach, R.; Targowski, T.;



- Lewiński, A.; Spaczyński, R.; Wielgoś, M.; Pinkas, J.; Jackowska, T.; Helwich, E.; Mazur, A.; Ruchała, M.; Zygmunt, A.; Szalecki, M.; Bossowski, A.; Czech-Kowalska, J.; Wójcik, M.; Pyrżak, B.; Żmijewski, MA.; Abramowicz, P.; Konstantinowicz, J.; Marcinowska-Suchowierska, E.; Bleizgys, A.; Karras, SN.; Grant, WB.; Carlberg, C.; Pilz, S.; Holick, MF.; Misiorowski, W. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30;15(3):695.
- **Poewe, W.**; Seppi, K.; Tanner, C.M.; Halliday, G.M.; Brundin, P.; Volkmann, J.; Schrag, A.E.; Lang, A.E. Parkinson Disease. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017, 3, 17013.
  - **Polednak, AP.** Trends in survival for both histologic types of esophageal cancer in US surveillance, epidemiology and end results areas. *Int J Cancer*. 2003; 105:98–100.
  - **Pigrova, E.A.**; Rozhinskaya, L.Y.; Belaya, J.E.; Dzeranova, L.K.; Karonova, T.L.; Ilyin, A.V.; Melnichenko, G.A.; Dedov, I.I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Probl. Endocrinol.* 2016, 62, 60–84.
  - **Pike, J.W.**; Christakos, S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2017, 46, 815–843.
  - **Pop-Busui, R.**; Boulton, A.J.M.; Feldman, E.L.; Bril, V.; Freeman, R.; Malik, R.A.; Sosenko, J.M.; Ziegler, D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017, 40, 136–154.
  - **Powell, E.E.**; Wong, V.W.; Rinella, M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021; 397:2212–2224.
  - **Prakash, S.**; Rathore, C.; Makwana, P.; Dave, A.; Joshi, H.; Parekh, H. Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *Headache* 2017, 57, 1096–1108.
  - **Prieti, B.**; Treiber, G.; Pieber, T.R.; Amrein, K. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients* 2013, 5, 2502–2521.
  - **Rebecchi, V.**; Gallo, D.; Princiotta Cariddi, L.; Piantanida, E.; Tabae Damavandi, P.; Carimati, F.; Gallazzi, M.; Clemenzi, A.; Banfi, P.; Candeloro, E.; et al. Vitamin D, Chronic Migraine, and Extracranial Pain: Is There a Link? Data From an Observational Study. *Front. Neurol.* 2021, 12, 651750.

- **Ren, C.;** Qiu, MZ.; Wang, DS.;, et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in gastric cancer. *J Transl Med.* 2012; 10:16.
- **Richart, T.;** Thijs, L.; Nawrot, T.; et al. (2011) The metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in relation to the parathyroid hormone to 25-OH-D(3) ratio in a general population. *American Journal of Hypertension* 24: 102–9.
- **Rosa, J.;** Šenk, F.;, Palička, V.; et al. Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy. Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP 2015. *Osteol Bull* 2015; 20(4): 150–168.
- **Rosen, CJ.;** Abrams, SA.; Aloia, JF.; Brannon, PM.; Clinton, SK.; Durazo-Arvizu, RA.; et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1146–52.
- **Ross, A.C.;** Manson, J.E.; Abrams, S.A.; Aloia, J.F.; Brannon, P.M.; Clinton, S.K.; Durazo-Arvizu, R.A.; Gallagher, J.C.; Gallo, R.L.; Jones, G.; et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96:53–58.
- **Rosso, C.;** Fera, N.; Murugan, N.J.; Voutsadakis, I.A. Vitamin D levels in newly diagnosed breast cancer patients according to tumor sub-types, *J. Diet. Suppl.* , 1–13 (2022).
- **Rudenko, E.** National Regulation about Methods of Diagnosis, Prevention and Differentiated Treatment of Vitamin D Deficiency; Ministry of Health of the Republic of Belarus: Minsk, Belarus, 2013.
- **Rusinska, A.;** Pludowski, P.; Walczak, M.; Borszewska-Kornacka, M.K.; Bossowski, A.; Chlebna-Sokol, D.; Czech-Kowalska, J.; Dobrzanska, A.; Franek, E.; Helwich, E.; et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies—2018 Update. *Front. Endocrinol.* 2018.
- **Samuel, S.;** Sitrin, M.D. Vitamin D's Role in Cell Proliferation and Differentiation. *Nutr. Rev.* 2008, 66, S116–S124.
- **Sanders, M.E.;** Merenstein, D.J.; Reid, G.; Gibson, G.R.; Rastall, R.A.

Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 16:605–616.

- **Santa, K.;** Kumazawa, Y.; Nagaoka, I. Prevention of Metabolic Syndrome by Phytochemicals and Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 30;24(3):2627.
- **Santos-Martinez, N.;** et al. Calcitriol induces estrogen receptor alpha expression through direct transcriptional regulation and epigenetic modifications in estrogen receptor-negative breast cancer cells, *Am. J. Cancer Res* 11 (2021) 5951–5964.
- **Scartozzi, M.;** Galizia, E.; Verdecchia, L.; et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer: across the years for a standard of care. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8:797–808.
- **Sempos, C.T.;** Vesper, H.W.; Phinney, K.W.; Thienpont, L.M.; Coates, P.M.; Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D Status as an International Issue: National Surveys and the Problem of Standardization. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2012, 243, 32–40.
- **Segovia-Mendoza, M.;** Garcia-Quiroz J.; Diaz L.; Garcia-Becerra, R. Combinations of calcitriol with anticancer treatments for breast cancer: an update, *Int. J. Mol. Sci.* 22 (2021).
- **Shehab, D.;** Al-Jarallah, K.; Mojiminiyi, O.A.; al Mohamedy, H.; Abdella, N.A. Does Vitamin D Deficiency Play a Role in Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes? *Diabet. Med* 2012, 29, 43–49.
- **Shillo, P.;** Selvarajah, D.; Greig, M.; Gandhi, R.; Rao, G.; Wilkinson, I.D.; Anand, P.; Tesfaye, S. Reduced Vitamin D Levels in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabet. Med.* 2019, 36, 44–51.
- **Shrestha, S.;** Lutsey, P.L.; Alonso, A.; Huang, X.; Mosley, T.H.; Chen, H. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Mid-Adulthood and Parkinson's Disease Risk. *Mov. Disord.* 2016, 31, 972–978.
- **Song D.;** Deng, Y.; Liu, K.; Zhou, L.; Li, N.; Zheng, Y.; Hao, Q.; Yang, S.; Wu, Y.; Zhai, Z; et al. Vitamin D intake, blood vitamin D levels, and the risk of breast cancer: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Aging.* 2019; 11:12708–12732.
- **Steenbock, H.** The induction of growth promoting and calcifying prop-erties in a ration by exposure to light. *Science* 1924; 60:224–5.

- **Stolzenberg-Solomon, RZ.;** Graubard, BI.; et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA*. 2005; 294:2872–2878.
- **Suzuki, M.;** Yoshioka, M.; Hashimoto, M.; Murakami, M.; Noya, M.; Takahashi, D.; Urashima, M. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vitamin D Supplementation in Parkinson Disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, 97, 1004–1013.
- **Šimánek, V.;** Pecen, L.; Řezáčková, H.; Topolčan, O.; Fajfrlík, K.; Sedláček, D. ; Šín, R.; Bludovská, M.; Pazdiora, P.; Slouka, D.; Kučera, R. Long-term monitoring of the Antibody Response to a SARV-CoV-2. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Oct 16;11(10):1915.
- **Šimánek, V.;** Pecen, L.; Krátká, Z.; Fürst, T.; Řezáčková, H.; Topolčan, O.; Fajfrlík, K.; Sedláček, D.; Šín, R.; Pazdiora, P.; Zelená, H.; Slouka, D.; Kučera R. Five commercial Immunoassays for SARS-CoV-2 Antibody Determination and their Comparison and Correlation with the Virus Neutralization Test. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 25;11(4):593.
- **Šimánek, V.;** Dědečková, E.; Topolčan, O.; Králová, M.; Kučera R. A Case Study of Vitamin D Supplementation Therapy and Acute Respiratory Tract Infection. *In vivo*. 2024 Mar 3;38(2):949-953.
- **Takacs, I.;** Benko, I.; Toldy, E.; Wikonkal, N.; Szekeres, L.; Bodolay, E.; Kiss, E. ; Jambrik, Z.; Szabo, B.; Merkely, B.; et al. Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. *Orv. Hetil*. 2012, 153 (Suppl. 2), 5–26.
- **Takahashi, K.;** Nakayama, Y.; Horiuchi, H.; Ohta, T.; Komoriya, K.; Ohmori, H.; Kamimura, T. Human Neutrophils Express Messenger RNA of Vitamin D Receptor and Respond to 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2002, 24, 335–347.
- **Tan, J.;** Guo, L. Swimming intervention alleviates insulin resistance and chronic inflammation in metabolic syndrome. *Exp. Ther. Med.* 2019; 17:57–62.
- **Thevarajan, I.;** Nguyen, T.H.O.; Koutsakos, M.; Druce, J.; Caly, L.; van de Sandt, C.E.; Jia, X.; Nicholson, S.; Catton, M.; Cowie, B.; et al. Breadth of Concomitant Immune Responses Prior to Patient Recovery: A Case Report of Non-Severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020, 26, 453–455.

- **Thota, PN;** Kistangari, G.; Singh, P.; et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of dysplasia and esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 2016; 61:247–254.
- **Topolčan, O.;** Kinkorová, J.: Personalizovaná medicína. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(3): 121–122.
- **Topolčan, O.;** Pešta, M.; Svobodová, Š.; Kinkorová, J.; Kučera, R.; Karlíková M.; Bílek, R.; Fuchsová, R.; Dvořák, P.; Justová, V.; Hampl, R.; Stárka, L.; Windrichová, J.; Kaušitz, J.; Bičíková, M. Vitamin D a nádory. *Tribun* 2014. ISBN 978-80-263-0827-0.
- **Trowbridge, R.;** Mittal, SK.; Sharma, P.; Hunter, WJ.; Agrawal, DK. Vitamin D receptor expression in the mucosal tissue at the gastroesophageal junction. *Exp Mol Pathol.* 2012; 93:246–249.
- **UNAIDS/WHO ESTIMATES,** 2023. HIV data and statistics [online]. 2023 [cit. 2024-03-01]. Dostupné z: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>.
- **van Groningen, L.;** Opdenoordt, S.; van Sorge, A.; Telting, D.; Giesen, A.; de Boer, H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol.* 2010 Apr;162(4):805-11. doi: 10.1530/EJE-09-0932.
- **van Harten-Gerritsen, A.S.;** Balvers, M.G.J.; Witkamp, R.F.; Kampman, E.; van Duijnhoven, F.J.B. Vitamin D, Inflammation, and Colorectal Cancer Progression: A Review of Mechanistic Studies and Future Directions for Epidemiological Studies. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2015; 24:1820– 1828.
- **Vaňuga, A.;** Huba, P.; Ságová, I.; Blažiček, P.; Melegová, J.; Payer, J.; Vaňuga, P. Úskalia stanovenia vitamínu D. *Vnitr Lek,* 2017, vol. 63, iss. 6, p. 403-408.
- **Volmer, DA.;** Mendes, LR.; Stokes, CS. Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: Current techniques, limitations of the "gold standard" method, and anticipated future directions. *Mass Spectrom Rev.* 2015;34(1):2-23.
- **Wactawski-Wende, J.;** Kotchen, J.M.; Anderson, G.L.; Assaf, A.R.; Brunner, R.L.; O'Sullivan, M.J.; Margolis, K.L.; Ockene, J.K.; Phillips, L.; Pottern, L.; et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354:684–696.
- **Wancket, L.M.;** Frazier, W.J.; Liu, Y. Mitogen-activated protein kinase phosphatase (MKP)-1 in immunology, physiology, and disease. *Life Sci.* 2012,

90, 237–248.

- **Wei, MY.;** Garland, CF.; Gorham, ED.; Mohr, SB.; Giovannucci, E. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2008; 17:2958–2969.
- **Wei, W.;** Zhang, Y.; Chen, R.; Qiu, X.; Gao, Y.; Chen, Q. The Efficacy of Vitamin D Supplementation on Painful Diabetic Neuropathy: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 2020, 99
- **White, J.H.** Vitamin D Metabolism and Signaling in the Immune System. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012, 13, 21–29.
- **Williams, CM.;** Buttriss, JL.; Whelan, K. Synthesising nutrition science into dietary guidelines for populations amidst the challenge of fake news: Summary of an Academy of Nutrition Sciences position paper. *J Hum Nutr Diet.* 2021 Jun;34(3):467-471.
- **Wimalawansa, S.J.** Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology* 2019, 8, 30.
- **World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.** Continuous update project report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer. 2011.
- **Xu, H.;** Soruri, A.; Gieseler, R.K.H.; Peters, J.H. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Exerts Opposing Effects to IL-4 on MHC Class-II Antigen Expression, Accessory Activity, and Phagocytosis of Human Monocytes. *Scand. J. Immunol.* 1993, 38, 535–540.
- **Yamine, K.;** Abi Kharma, J.; Kaypekian, T.; Assi, C.; Zeeni, N. Is Diabetic Neuropathy Associated with Vitamin D Status? A Meta-Analysis. *Br. J. Nutr.* 2022, 127, 972–981
- **Yang, K.;** Lamprecht, S.A.; Shinozaki, H.; Fan, K.; Yang, W.; Newmark, H.L.; Kopelovich, L.; Edelman, W.; Jin, B.; Gravaghi, C.; et al. Dietary calcium and cholecalciferol modulate cyclin D1 expression, apoptosis, and tumorigenesis in intestine of adenomatous polyposis coli1638N/+ mice. *J. Nutr.* 2008; 138:1658–1663. doi: 10.1093/jn/138.9.1658.
- **Yeshokumar, A.K.;** Saylor, D.; Kornberg, M.D.; Mowry, E.M. Evidence for the Importance of Vitamin D Status in Neurologic Conditions. *Curr. Treat. Opt. Neurol.* 2015, 17, 51.

- **Yu, WD.;** Ma, Y.; Flynn, G.; et al. Calcitriol enhances gemcitabine anti-tumor activity in vitro and in vivo by promoting apoptosis in a human pancreatic carcinoma model system. *Cell Cycle*. 2010; 9:3022–3029.
- **Zandifar, A.;** Masjedi, S.S.; Banihashemi, M.; Asgari, F.; Manouchehri, N.; Ebrahimi, H.; Haghdoost, F.; Saadatnia, M. Vitamin D Status in Migraine Patients: A Case-Control Study. *Biomed. Res. Int*. 2014, 2014, 514782.
- **Zhao, H.;** Zhang, H.; Wu, H.; Li, H.; Liu, L.; Guo, J.; Li, C.; Shih, D.Q.; Zhang, X. Protective role of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12:57.
- **Zhang, L.;** Wang, S.; Che, X.; Li, X. Vitamin D and lung cancer risk: A comprehensive review and meta-analysis. *Cell. Physiol. Biochem*. 2015;36: 299–305.
- **Zhang, Y.;** Leung, D.Y.M.; Richers, B.N.; Liu, Y.; Remigio, L.K.; Riches, D.W.; Goleva, E. Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. *J. Immunol*. 2012, 188, 2127–2135.
- **Zhang, Y.;** Fang, F.; Tang, J.; Jia, L.; Feng, Y.; Xu, P.; et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2019;366: 14673.