

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2025

Eliška Zajdová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Nedostatek vitamínu D

Bakalářská práce

University of Pardubice  
Faculty of Chemical-Technology

Vitamin D deficiency

Bachelor Thesis

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2024/2025

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Eliška Zajdová**  
Osobní číslo: **C22274**  
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**  
Téma práce: **Nedostatek vitamínu D**  
Téma práce anglicky: **Vitamin D Deficiency**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši na téma deficitu vitamínu D.
2. V úvodních kapitolách uvést význam vitamínu D pro lidský organismus a z jakých zdrojů ho lze získat.
3. V následujících kapitolách popsat mechanismus působení tohoto vitamínu.
4. Stěžejní část práce věnovat nedostatku vitamínu D v dětství a dospělosti, uvést klinické symptomy deficitu vitamínu D a diagnostiku.
5. Popsat možnosti léčby a prevence nedostatku vitamínu D.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2024**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

L.S.

**prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

Prohlašuji:

Práci s názvem Nedostatek vitamínu D jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 23.6.2025

Eliška Zajdová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala vedoucí své bakalářské práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, ochotu a podporu, které mi během psaní bakalářské práce poskytovala.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou nedostatku vitamínu D, jeho příčinami, projevy a zejména jeho důsledky na lidské zdraví. Stěžejní část práce se zaměřuje jak na dětskou, tak dospělou populaci a popisuje onemocnění a stavy, které mohou být způsobeny nedostatkem vitamínu D. Popisuje laboratorní stanovení hladiny vitamínu D, možnosti prevence a léčby nedostatku vitamínu D.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

vitamin D, nedostatek vitamínu D, dětské onemocnění, nemoci u dospělých, suplementace, léčba

## **TITLE**

Vitamin D deficiency

## **ANNOTATION**

This bachelor's thesis deals with the issue of vitamin D deficiency, its causes, symptoms, and especially its impact on human health. The main part of the thesis focuses on both the pediatric and adult populations, describing diseases and conditions that may be caused by a lack of vitamin D. It also describes laboratory methods for determining vitamin D levels, as well as options for prevention and treatment of vitamin D deficiency.

## **KEYWORDS**

vitamin D, vitamin D deficiency, childhood diseases, adult diseases, supplementation, treatment

## SEZNAM ZKRATEK

25(OH)D	25-hydroxyvitamin D
25(OH)D <sub>3</sub>	kalcifediol
[1,25(OH) <sub>2</sub> D]	1,25-dihydroxyvitamin D
BMI	index tělesné hmotnosti (Body Mass Index)
CD	Crohnova choroba (Crohn's Disease)
CLIA	chemiluminiscenční imunoanalýza (Chemiluminescent Immunoassay)
CYP2R1	jaterní 25-hydroxyláza (Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1)
CYP24A1	24-hydroxyláza (Cytochrome P450 Family 24 Subfamily A Member 1)
DHCR7	7-dehydrocholesterol reduktáza (7-Dehydrocholesterol Reductase)
ELCIA	elektrochemiluminiscenční imunoanalýza (electrochemiluminescence Immunoassay)
ELISA	enzymově vázaná imunosorbentní analýza (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
GC	vazebný protein pro vitamin D (Gc-globulin“)
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie (High-Performance Liquid Chromatography)
HPLC-UV/VIS	vysokoúčinná kapalinová chromatografie s detekcí v UV/viditelné oblasti (High-Performance Liquid Chromatography with UV/Visible Detection)
IU	mezinárodní jednotky (International Unit)
LC-MS	kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií (Liquid Chromatography – Mass Spectrometry)
LC-MS/MS	tandemová hmotnostní spektrometrie s kapalinovou chromatografií (Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry)

PTH	parathormon (Parathyroid Hormone)
RCT	randomizovaná kontrolní studie (Randomized Controlled Trial)
RIA	radioimunoanalýza (Radioimmunoassay)
RS	roztroušená skleróza
RSS	skóre závažnosti křivice (Rickets Severity Score)
UVB záření	ultrafialové záření (Ultraviolet B Radiation)
VDR	vitamin D receptor

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1</b> Endogenní syntéza vitamínu D .....	16
<b>Obrázek 2</b> Dvě sestry ve věku 7 let (vlevo) a 3 let (vpravo) s křivicí, alopecií a rezistencí na vitamín D .....	25
<b>Obrázek 3</b> Rentgenové snímky zápěstí a ruky u pacientů s křivicí z nutričního nedostatku D a některými formami hereditární křivice.....	27
<b>Obrázek 4</b> Vliv nedostatku vitamínu D a jeho suplementace na depresi .....	39

## SEZNAM TABULEK

<b>Tabulka 1</b> Obsah vitamínu D ve vybraných potravinách .....	17
<b>Tabulka 2</b> Fáze závažnosti křivice způsobené nedostatkem vitamínu D .....	25
<b>Tabulka 3</b> Léčba křivice z nutričního nedostatku vitamínu D denním podáváním vitamínu..	27
<b>Tabulka 4</b> Léčba křivice z nutričního nedostatku vitamínu D jednorázovým nebo opakovaným podáváním vitamínu D .....	27
<b>Tabulka 5</b> Doporučené koncentrace vitamínu D v séru dle regionálních směrnic .....	42

# OBSAH

ÚVOD .....	14
<b>1 VITAMIN D.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Zdroje vitamínu D .....</b>	<b>15</b>
1.1.1 Endogenní tvorba.....	15
1.1.2 Zdroje v potravě.....	16
<b>1.2 Metabolismus vitamínu D.....</b>	<b>18</b>
<b>1.3 Účinky vitamínu D.....</b>	<b>18</b>
<b>2 NEDOSTATEK VITAMINU D .....</b>	<b>19</b>
2.1 Příčiny nedostatku vitamínu D.....	19
2.3 Účinky vitamínu a nedostatku vitamínu D na plodnost .....	20
2.4 Nedostatek vitamínu D v těhotenství .....	20
<b>3 NEDOSTATEK VITAMINU D V DĚTSVÍ .....</b>	<b>22</b>
3.1 Novorozenci a kojenci.....	22
3.1.1 Léčba snížené hladiny vitamínu D u novorozenců a kojenců.....	22
3.2 Nedostatek vitamínu D a dětské nemoci s ním spojené.....	23
3.2.1 Křivice .....	24
3.2.1.1 Diagnostika a léčba křivice .....	26
3.2.2 Dětská obezita .....	27
3.2.3 Dětské astma .....	28
3.2.4 Crohnova choroba .....	30
3.2.5 Roztroušená skleróza .....	30
<b>4 NEDOSTATEK VITAMINU D U DOSPĚLÝCH.....</b>	<b>32</b>
4.1 Poruchy a onemocnění z nedostatku vitamínu D u dospělých.....	32
4.1.1 Osteomalacie .....	32
4.1.2 Sarkopenie.....	33
4.1.3 Kardiovaskulární onemocnění .....	33
4.1.4 Rakovina.....	35
4.1.5 Diabetes mellitus 2. typu .....	36
4.1.6 Deprese .....	37

<b>5</b>	<b>LABORATORNÍ STANOVENÍ VITAMINU D</b> .....	40
5.1	Imunochemické testy .....	40
5.2	Chromatografické metody.....	41
5.3	Fyziologické rozmezí.....	41
<b>6</b>	<b>PREVENCE A LÉČBA NEDOSTATKU VITAMINU D</b> .....	43
6.1	Prevence nedostatku vitamínu D.....	43
6.2	Léčba nedostatku vitamínu D .....	43
6.2.1	Horní hranice suplementace vitamínem D při léčbě jeho nedostatku.....	44
6.2.2	Léčba nedostatku vitamínu D kalcifediolem .....	45
	<b>ZÁVĚR</b> .....	47
	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	48

## ÚVOD

Vitamin D zahrnuje více jak 50 různých metabolitů, ty se od sebe liší především koncentrací v plazmě a biologickými aktivitami. Nejznámější úlohou vitaminu D je především udržování kalcium-fosfátové homeostázy v těle, jeho účinky jsou však mnohem širší. Vitamin D je nezbytností pro správné fungování imunitního, kardiovaskulárního i muskuloskeletálního systému, také ovlivňuje reprodukční schopnosti, a i psychickou pohodu.

Hlavní dvě formy vitaminu D jsou cholekalciferol neboli D3 a ergokalciferol neboli D2. Vitamin D3 se vytváří přirozeně v kůži po vystavení slunečnímu záření, zatímco D2 se získává především z vnějších zdrojů. Bohužel je jen velmi málo přírodních zdrojů vitaminu D. Tento a další faktory jako jsou například věk, obezita, nedostatečný pobyt na slunci, zeměpisná šířka a různá onemocnění spojená s nedostatečnou funkcí či selháním orgánů, ve kterých probíhá metabolismus vitaminu D, přispívají k nedostatku vitaminu D, který je celosvětovým problémem postihujícím všechny věkové skupiny.

Zvláštní pozornost této práce je věnována onemocněním a stavům způsobených nedostatkem vitaminu D. Nedostatek vitaminu D u dětí je nejvíce spojován s křivicí, avšak souvisí například i s Crohnovou chorobou, roztroušenou sklerózou nebo dětskou obezitou. U dospělých je nedostatek vitaminu D spojován s osteomalácií, sarkopenií, kardiovaskulárními chorobami, diabetem 2. typu či s depresemi.

Součástí práce je rovněž přehled metod laboratorního stanovení hladin vitaminu D v séru, referenční hodnoty a také prevence a léčba nedostatku vitaminu D. Ambicí této práce je přispět k lepšímu porozumění této problematice a zdůraznit důležitost prevence, zejména u rizikových skupin.

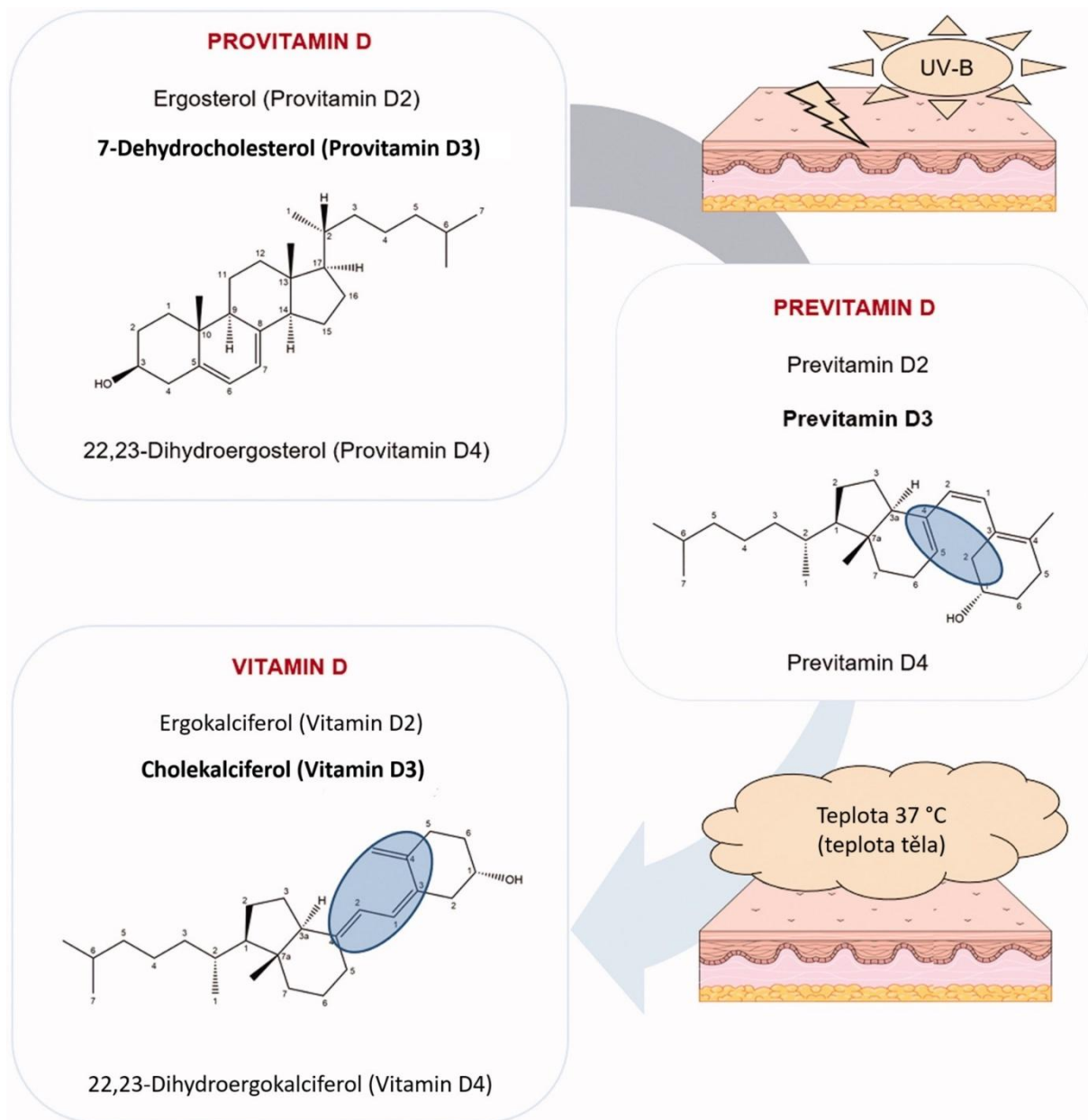
# 1 VITAMIN D

Vitamin D není pouze jedna sloučenina, ale zahrnuje více než 50 různých metabolitů, které vznikají z cholesterolu prostřednictvím komplexního souboru enzymatických a neenzymatických reakcí. Chemicky se jedná o sekosteroidy, které se vyznačují přerušením vazby v jednom ze steroidních kruhů. Metabolity se mezi sebou výrazně liší v koncentracích v plazmě a v biologických aktivitami. Dvě hlavní formy vitamínu D jsou cholekalciferol (vitamin D3) a ergokalciferol (vitamin D2). Hlavní rozdíl mezi těmito dvěma formami spočívá v přítomnosti další dvojné vazby mezi uhlíky 22 a 23 a v methylové skupině na uhlíku 24 v postranním řetězci u vitamínu D2. Vitamin D3 se přirozeně tvoří v kůži člověka pod vlivem slunečního záření, zatímco vitamin D2 pochází výhradně z vnějších zdrojů. [1]

## 1.1 Zdroje vitamínu D

### 1.1.1 Endogenní tvorba

Po vystavení kůže slunečnímu záření pronikají fotony UV-B do epidermis, kde absorbovaná energie způsobuje fotolýzu 7-dehydrocholesterolu, jenž je součástí plazmatické membrány keratinocytů, tímto pak vzniká previtamin D3. Previtamin D3 je termodynamicky nestabilní a rychle se přeměňuje na vitamin D3. Během 8 hodin při teplotě 37 °C se 80 % previtamínu D3 změní na vitamin D3. Vzniklý vitamin D3 se následně uvolní z plazmatické membrány do extracelulárního prostoru. Odtud se dostává do kapilár, kde se naváže na plazmatické proteiny. Za ideálních podmínek se endogenní syntézou může vytvořit 80–90 % tělesných zásob vitamínu D. [2] Endogenní syntéza vitamínu D je znázorněna na obrázku 1.



**Obrázek 1** Endogenní syntéza vitamínu D; převzato a upraveno z [2]

### 1.1.2 Zdroje v potravě

Bohužel neexistuje mnoho přírodních zdrojů bohatých na vitamín D. Vitamín D2 je vytvářen nejvíce houbami. Různé hladiny byly také nalezeny v řasách a stopové množství také v rostlinách, zde je možné nalézt i druhou formu vitamínu D a to D3. Avšak hlavním zdrojem vitamínu D3 jsou převážně živočišné zdroje. Dle tabulky 1 zdrojů vitamínu D lze vidět, že v běžné stravě je více obsažen vitamín D3 nežli vitamín D2. [2]

**Tabulka 1** Obsah vitamínu D ve vybraných potravinách; převzato z [2]

<b>Potraviny/přípravky</b>	<b>Obsah cholekalciferolu/ergokalciferolu</b>
<b>Ryby/olej z rybích jater</b>	
Olej z tuňákových jater	25 000–112 500 µg/100 g oleje
Tuňáková játra	3 250 µg/100 g čerstvého vzorku
Tuňák	1–10 µg/100 g čerstvého vzorku
Olej z tresčích jater	85–1 250 µg/100 g čerstvého vzorku
Treska	Stopy (6,9 µg/100 g čerstvého vzorku)
Tilapie	45 µg/100 g čerstvého vzorku
Losos	6–33 µg/100 g čerstvého vzorku
Sleď	15–27,5 µg/100 g čerstvého vzorku
Makrela	8–15,5 µg/100 g čerstvého vzorku
<b>Vejsce</b>	
Slepičí vejce – žloutek	2–5 µg/100 g čerstvého vzorku
Kuřecí celá vejce	1,4–2,9 µg/100 g čerstvého vzorku
<b>Maso</b>	
Vepřový tuk – obohacený	24–148 µg/100 g čerstvého vzorku
Vepřové – obohacené	1–17,2 µg/100 g čerstvého vzorku
Vepřové	0,05–1,39 µg/100 g čerstvého vzorku
Kuřecí	0–0,3 µg/100 g čerstvého vzorku
Hovězí	0–0,3 µg/100 g čerstvého vzorku
<b>Mléčné výrobky</b>	
Mléko	0–0,08 µg/100 ml
Máslo	0,18–1 µg/100 g čerstvého vzorku
Eidam	0,05–0,15 µg/100 g čerstvého vzorku
Smetana ke šlehání	0,06–0,1 µg/100 ml
<b>Houby</b>	
Pekařské droždí ozářené UV zářením	45 000–87 500 µg/100 g sušiny
Pěstované houby UV zářením	400–40 000 µg/100 g sušiny
Divoké houby	0–58 µg/100 g čerstvého vzorku
Pěstované houby ozářené sluncem	5–32 µg/100 g čerstvého vzorku
1 µg odpovídá 40 IU vitamínu D	

## 1.2 Metabolismus vitamínu D

Po endogenním vytvoření vitamínu D v kůži nebo po jeho zisku potravou dochází k transportu do jater. Zde dochází k hydroxylaci v poloze 25 za vzniku 25-hydroxyvitamínu D [25(OH)D], který je hlavní zásobní formou vitamínu D. Následně je transportován do ledvin, konkrétně do proximálního tubulu, kde je opět hydroxylován, ale nyní enzymem 1- $\alpha$ -hydroxylázou a za vzniku 1,25-dihydroxyvitamínu D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], toto je aktivní forma vitamínu D, která zodpovídá za jeho biologické účinky. Oba tyto metabolity jsou pak dále přeměněny pomocí enzymu 24-hydroxylázy na neaktivní 25-hydroxyvitamin D. [3]

## 1.3 Účinky vitamínu D

Pro aktivní formu vitamínu D jsou vazebnými místy receptory, které se nachází v játrech, ledvinách, kostech, střevech a na příštítných tělískách. To napomáhá udržovat v těle kalcium-fosfátovou homeostázu. Pokud dojde k poklesu hladiny vápníku v krvi, příštítná tělíska syntetizují parathormon, který zvýší resorpci vápníku v ledvinových tubulech. Vitamin D je také klíčovým kofaktorem pro vstřebávání vápníku ve střevech. Tento vitamin se podílí na mnoha fyziologických procesech, včetně zvyšování koncentrace vápníku v séru, a to jak prostřednictvím ledvinové, tak střevní absorpce vápníku, a para-celulárního transportu vápníku. Vitamin D je nezbytný pro správnou funkci kardiovaskulárního, muskuloskeletálního i imunitního systému a neurologických funkcí. Také ovlivňuje genetické a epigenetické procesy, reguluje exprese cílových genů a podporuje příznivé biologické dráhy. [4]

## **2 NEDOSTATEK VITAMINU D**

Za fyziologickou hodnotu cirkulujícího 25-hydroxyvitaminu D, je považována hladina vyšší než 20 ng/ml. Jako nedostatek vitaminu D je brána hodnota hladiny pod 20 ng/ml (nebo také 50 nmol/l). Nedostatek vitaminu D trápí obyvatelé po celém světě. V zemích jako Indie, Tunisko, Pákistán a Afghánistán je dokonce u více jak 20 % populace obvyklá hladina 25-hydroxyvitaminu D nižší než 30 nmol/l. [5]

### **2.1 Příčiny nedostatku vitaminu D**

Mezi náchylnější jedince s tímto problémem patří starší lidé, obézní lidé, obyvatelé pečovatelských domů a také hospitalizovaní pacienti. Nejběžnějším důvodem nedostatku vitaminu D je nedostatečný pobyt na slunci, čímž je snížena jeho syntéza v kůži. Toto je samozřejmě ovlivněno různými vlivy jako například ročním obdobím, zeměpisnou šířkou nebo větším množstvím kožního barviva melaninu. Ale také to souvisí s věkem, kdy u starších osob je snížena koncentrace 7-dehydrocholesterolu a je tím tedy ovlivněna i syntéza vitaminu D. Proto je u starších osob doporučováno vitamin D přijímat i z jiného zdroje. Další ohroženou skupinou mohou být vegetariáni a vegani, neboť zdroje vitaminu D jsou převážně v potravinách živočišného původu. Nedostatek vitaminu D se také často pojí s nedostatečnou funkcí nebo selháním orgánů, ve kterých probíhá metabolismus vitaminu D. To se vyskytuje zejména u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a hemodialýzou a u příjemců po transplantaci jater a ledviny. Dalšími faktory, které mohou přispět k nedostatku vitaminu D, jsou některé gastrointestinální a ledvinové poruchy, genetické mutace enzymů, nádorové onemocnění, těhotenství nebo také terapeutické lékové interakce. [2, 5, 6]

### **2.2 Příznaky nedostatku vitaminu D**

Jak již bylo výše zmíněno, vitamin D je nedílnou součástí mnoha procesů v těle, proto je nedostatek vitaminu D spojen s nesprávnou funkcí těchto procesů. Má vliv na kvalitu kostí z důvodu sníženého vstřebávání vápníku a fosfátů z potravy. Nedostatek vitaminu D v dětství má za následek onemocnění zvané křivice. Toto onemocnění je popisováno s opožděným uzávěrem fontanelů, vyklenutí dlouhých kostí, malformacemi v kolenou a zápěstí, skoliózou nebo kyfózou a špatným růstem. V prvním roce života se mohou také u dětí vyskytnout hypokalcemické záchvaty. Deformace kostí jsou také u dětí časté, na rozdíl od dospělých, kdy

tyto příznaky nejsou obvyklé. U dospělých jedinců se nedostatek vitamínu D pojí s osteomalácií a osteoporózou, tato onemocnění jsou charakterizována demineralizací kostí se zvýšeným rizikem zlomenin. Osteomalacie je ještě doprovázena izolovanou nebo generalizovanou bolestí kostí. K dalším příznakům patří svalová slabost a únava, zvýšená náchylnost k infekčním onemocněním a pomalejší hojení ran na kůži. Několik výzkumů naznačilo, že výrazný nedostatek vitamínu D může být spojen s atrofií svalových vláken typu II. Byly také zaznamenány případy lokální ztráty vlasů. [2]

### **2.3 Účinky vitamínu a nedostatku vitamínu D na plodnost**

Současný výzkum prokázal, že vitamin D hraje klíčovou roli v mužské i ženské plodnosti. Důležitost vitamínu D na plodnost, potvrzuje fakt, že v mužských i ženských centrálních a periferních reprodukčních orgánech, tkáních a buňkách jsou přítomny receptory vitamínu D. [7]

Byly i provedeny experimenty na zvířatech, kdy u samic s odstraněním receptoru vitamínu D došlo k různým reprodukčním problémům, jako je hypoplazie dělohy, snížení aktivity aromatázy a změny v expresi aromatázového genu. Hladiny luteinizačního hormonu v séru a folikulárního stimulačního hormonu byly zvýšené, což naznačuje, že primární porucha postihla periferní tkáň. Také u samců byly reprodukční funkce narušeny: došlo k poklesu počtu spermií, snížení jejich pohyblivosti a histologickým abnormalitám ve varlatech, přičemž hladiny testosteronu zůstaly v normálním rozmezí. [8]

Lidské studie ukázaly podobné výsledky jako u pokusů na zvířatech, neboť muži s dostatečnou hladinou vitamínu D měli lepší výsledky spermioqramu než ti, kteří měli jeho nedostatek. Plodní muži vykazovali vyšší hladiny vitamínu D. [9]

Hladina vitamínu D u matky ovlivňuje výběr „nejlepších spermií“ během oplodnění, podporuje jejich kapacitaci, hyperaktivaci a akrozomální reakci. Naopak hladina vitamínu D u otce nemá žádný vliv na tyto procesy, jelikož vitamin D se ve spermatu nenachází. [7]

### **2.4 Nedostatek vitamínu D v těhotenství**

Metabolismus vitamínu D je během těhotenství tak speciální, že ho dokonce i někteří autoři označili za jedinečný, z toho důvodu, že se výrazně odlišuje od stavu u žen před otěhotněním nebo u netěhotných žen. Tento proces je zvláště důležitý, protože v těhotenství je

matka hlavním zdrojem vitamínu D, který je nezbytný pro vývoj plodu. Pokud těhotné ženě chybí vitamín D, tak nedostatek postihne plod nebo novorozenec. 70 % žen v těhotenství trpí nedostatkem vitamínu D, 21 % deficitem vitamínu D a pouhých 7,3 % těhotných žen má dostatečnou hladinu vitamínu D. Nedostatek vitamínu D v těhotenství nejenže může u novorozenců způsobit vrozenou nebo časnou křivici, ale také se pojí s opakovaným selháním implantace embrya a opakovanou ztrátou plodu. Taktéž je spojován se zvýšeným rizikem gestační hypertenze a preeklampsie, těhotenského diabetu, porodu císařským řezem a předčasným porodem. Riziko předčasného porodu u žen s hladinou vitamínu D nad 40 mg/ml se snižuje o 60 %. Mezi porodem císařským řezem a hladinou vitamínu D je nepřímá souvislost. Ženy s deficitem vitamínu D skoro čtyřikrát častěji porodily císařským řezem, nežli ženy s hladinami vyššími než 37,5 nmol/l. [7, 10]

## **3 NEDOSTATEK VITAMINU D V DĚTSVÍ**

### **3.1 Novorozenci a kojenci**

Jak již bylo výše zmíněno nedostatek vitamínu D hraje důležitou roli při růstu a mineralizaci kostí. Třetí trimestr je z hlediska mineralizace kostí pro plod nejdůležitější. Pokud tedy během třetího trimestru trpí matka nedostatkem vitamínu D, může to způsobit nedostatek vitamínu D u plodu nebo v závažných případech i křivici plodu. Předčasný porod u dítěte také zvyšuje riziko vzniku křivice, a to kvůli nedostatku vápníku a fosforu a nižší koncentraci 25(OH)D. Jelikož je u předčasně narozených dětí zkrácena doba těhotenství, má novorozenec méně času na akumulaci vitamínu D od matky. Nedostatek vitamínu D je také často spojován s takzvanou „křivicí plic“, při které dochází k opakovaným infekcím dolních cest dýchacích, nejčastěji jsou to pneumonie nebo bronchiolitida. [10, 11]

Alakas a kol. prováděli studii s dětmi s akutní bronchiolitidou v Turecku. Hypovitaminóza vitamínu D úzce souvisela se závažnou bronchiolitidou a nutností hospitalizace kojenců na jednotce intenzivní péče. [12]

Byly také prováděny studie, které zkoumaly vztah mezi vitamínem D a astmatem u novorozenců. Matky trpící astmatem měly dvakrát vyšší riziko, že jejich potomci budou také trpět astmatem nebo opakujícím se sípáním do věku 3 let nežli matky bez astmatu. Pokud však astmatické matky měly dostatečnou hladinu vitamínu D v raném a pozdním stádiu těhotenství, bylo toto riziko výrazně sníženo. [10, 11, 13]

#### **3.1.1 Léčba snížené hladiny vitamínu D u novorozenců a kojenců**

U kojenců je hlavním zdrojem vitamínu D mateřské mléko, kde se nejvíce nachází ve formě cholekalciferolu a 25(OH)D. Jeho obsah je docela stabilní, ale také závisí na hladině vitamínu D u matky. I tak výsledky studií ukazují, že obsah vitamínu D v mateřském mléce je nejspíše moc nízký, aby splňoval denní potřebu vitamínu D pro první rok života. [10]

Také bylo zjištěno, že obsah vitamínu D v mateřském mléce se během posledních desetiletí progresivně snižuje. [14]

To je spojeno se změnami v životním stylu, což je nižší vystavení slunečnímu záření, a to ze zdravotních nebo sociokulturních důvodů. I kdyby byla hladina 25(OH)D u těhotných

žen dostatečná, novorozenec tyto zásoby vyčerpá během 6–8 týdnů po narození. Proto je potřeba, aby kojenci dostávali suplementaci vitamínu D, protože přirozený, a i hlavní zdroj vitamínu D, tedy sluneční záření, není doporučován pro kojence mladší 6 měsíců. V dnešní době je doporučováno, aby byl novorozencům co nejdříve podáván doplněk cholekalciferolu o dávce 400 IU denně, a to by mělo být po dobu prvního roku života, kvůli dosažení optimální hladiny vitamínu D. Jako nahrazení této suplementace byla testována suplementace matky, aby došlo ke zvýšení hladiny v mateřském mléce. Byl proveden výzkum, zda by suplementace vysokými dávkami vitamínem D mohla zvýšit hladinu vitamínu D jak u matky, tak i hladinu vitamínu D v mateřském mléce. [10]

Několik randomizovaných kontrolovaných klinických studií myšlenku toho výzkumu potvrdilo. Pokud matka bude brát suplement o vysoké dávce (6400 IU denně) dojde ke zvýšení hladiny 25(OH)D v krevním oběhu matky i v mateřském mléce, která je dostačující k uspokojení potřebného množství vitamínu D u kojence. [15]

Dokonce u kojených dětí vykazuje hladina 25(OH)D z mateřského mléka matky, suplementující vysoké dávky vitamínu D, podobné hodnoty jako při suplementaci kojence 400 IU vitamínu D denně, a to bez důkazu nežádoucích účinků. [16]

I přesto jsou pořád obavy ohledně suplementace vysokými nebo mega dávkami mateřského vitamínu D, a to i když nebyly potvrzeny nežádoucí účinky. Intoxikace vitamínem D je v tomto případě velmi málo pravděpodobná, musí se však brát na vědomí její nežádoucí účinky, a tak je důležité, aby byla dodržována horní hladina vitamínu D, která je vždy stanovena lékařem. [10]

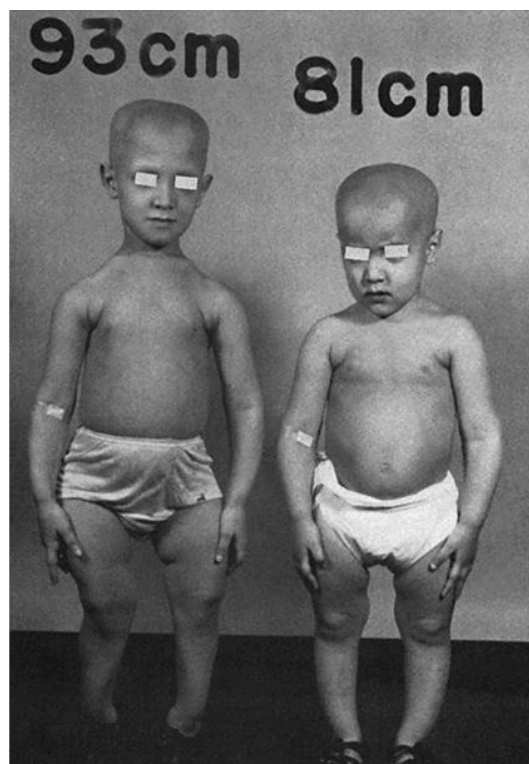
### **3.2 Nedostatek vitamínu D a dětské nemoci s ním spojené**

Nedostatek vitamínu D představuje celosvětově rozšířený problém veřejného zdraví. Nízká hladina vitamínu D je spojována se zvýšeným rizikem vzniku celé řady onemocnění. Zvláště ohroženou skupinou jsou děti, u nichž může deficit 25(OH)D vést ke zdravotním komplikacím. Mezi klíčové faktory přispívající k nedostatku vitamínu D patří tmavý odstín kůže, omezený pobyt venku spojený se sedavým způsobem života a tím i nedostatečným vystavením slunečnímu záření, znečištěné ovzduší, obezita, používání opalovacích krémů a absence

suplementace vitamínem D. Také bylo zjištěno, že užívání některých léků, jako například antiepileptik a antikonvulziv, může snižovat hladinu vitamínu D *in vivo*. [17, 18]

### 3.2.1 Křivice

Aby docházelo k správné mineralizaci kostí, musí být v těle dostatek vápníku a fosforu, ale také vitamínu D, který je nezbytný pro vstřebávání těchto minerálů ve střevě. Při hypovitaminóze vitamínu D je absorpce vápníku ve střevě výrazně snižena. Ať je důvodem křivice nedostatek vitamínu D nebo vápníku ve stravě, výsledkem je vždy nízká dostupnost vápníku. Snižena dostupnost vápníku vede k poklesu jeho hladiny v séru, avšak nezpůsobuje okamžitou hypokalcemii. Jakmile hladina vápníku v séru klesne pod geneticky stanovenou hodnotu, buňky příštítných tělísek reagují uvolněním většího množství parathormonu (PTH). Z důvodu zvýšení PTH dojde ke zvýšení aktivity renální 1-hydroxylázy, která katalyzuje přeměnu kalcidiolu na kalcitriol, což má za následek maximalizaci absorpce vápníku ve střevě. Sekundární hypoparatyreóza rovněž obnovuje hladinu vápníku v séru, a to na úkor kostí, mobilizací uloženého vápníku prostřednictvím působení PTH na osteoklasty. Zvýšené množství PTH rovněž šetří vápník v ledvinách tím, že snižuje jeho vylučování, avšak zároveň zvyšuje vylučování fosfátů. Právě prodloužená fosfaturie a následná hypofosfátemie je zodpovědná za vznik křivice a osteomalacie. Ke klinickým projevům patří rozvoj rachitického růžence, což jsou hmatatelné uzlíky v kostních chrupavčitých spojeních, deformace lebky u kojenců, hrudní alterace, deformity nohou u dětí, které začínají chodit, zubní anomálie a také zvýšené riziko zlomenin. Na obrázku 2 níže je zobrazena deformace nohou u dětí. Kromě anomálií kostí a chrupavek je křivice spojována s dalšími projevy vycházejícími z hypokalcemie a postižení svalů a vazů, mezi ně patří respirační problémy jako je recidivující bronchopneumonie a laryngospasmus, neuromuskulární změny, do kterých patří hypotonie a záchvaty, ochablost svalů nebo jejich bolest, ale také srdeční anomálie, nejčastěji tedy arytmie a kardiomyopatie. Závažnost těchto projevů a biochemických a hormonálních anomálií závisí na závažnosti a délce trvání onemocnění, které bylo shrnuto do tabulky 2 níže. [19, 20]



**Obrázek 2** Dvě sestry ve věku 7 let (vlevo) a 3 let (vpravo) s křivicí, alopecií a rezistencí na vitamin D; převzato z [21]

**Tabulka 2** Fáze závažnosti křivice způsobené nedostatkem vitaminu D; převzato z [20]

Fáze	První	Druhá	Třetí
Sérový vápník	↓	Normální	↓
Sérový fosfát	N- ↓	↓	↓
Sérová alkalická fosfatáza	↑	↑↑	↑↑↑
Kalciurie	↓	↓	↓
Parathormon	↑	↑↑	↑↑↑
25(OH)D*	↓	↓	↓
1,25 (OH)D	N- ↓	N- ↓	↓
Radiologické nálezy	Žádný	Nízká hustota kostí	Ano

\* Sérové hladiny 25(OH)D mohou být normální nebo dokonce vysoké, pokud byla léčba vitaminem D zahájena nedávno.

N = normální, ↓: mírný pokles, N-↓: normální až nízké hladiny, ↑: mírný vzestup, ↑↑: střední vzestup, ↑↑↑: závažný vzestup.

### 3.2.1.1 Diagnostika a léčba křivice

Pro správnou diagnostiku formy křivice je důležité stanovit anamnézu, provést fyzikální a biochemické vyšetření a také zhodnotit klinické příznaky, které byly vypsány výše. Do stanovovaných biochemických parametrů patří sérový vápník, fosfát, alkalická fosfatáza, PTH a metabolity vitamínu D. Většina dětí s diagnostikovou křivicí z nedostatku vitamínu D má koncentraci 25(OH)D v séru pod 10 ng/ml a některé dokonce pod 5 ng/ml. Finální určení diagnózy křivice by mělo potvrdit radiologické vyšetření. U dítěte s podezřením na křivici by měla být rentgenována kostní místa, kde kosti rostou nejrychleji, což se liší v závislosti na věku dítěte. U většiny dětí se radiologické známky křivice nejčastěji projevují na zápěstí a kolenou, kde právě dochází k rychlému růstu. Za nejvhodnější místo pro detekci časných změn je považována distální ulna, a to především u malých dětí. Typickými rachitickými změnami jsou rozšíření a nepravidelnost růstových štěrbin, rozšíření deformace metafýz s jejich rozprostřením, vyklenutím a třepením. V oblasti metafýz může být patrný hrubý trabekulární vzor. Osifikační centra epifýz se stávají nezřetelnými nebo naopak jsou více zviditelněna. U dětí s těžkou formou křivice je i pravděpodobnost zlomeniny. Na obrázku 3 níže jsou vyobrazeny rentgenové snímky pacientů s křivicí. Radiologickým vyšetřením je kromě diagnostiky možné i odhadnout závažnost křivice pomocí tzv. skóre závažnosti křivice (zkratkou RSS). Toto skóre se určuje na základě stupně metafyzárního třepení, konkávnosti a rozsahu postižení růstové ploténky v oblastech zápěstí, kolen a kotníků. RSS využívá 10 bodové rozmezí, přičemž hodnota 0 značí absenci radiologických změn a hodnota 10 označuje nejvyšší stupeň závažnosti. Zahájení včasné léčby křivice způsobené nedostatkem vitamínu D probíhá na kombinovaném podávání vitamínu D a vápenatých solí, jejichž dávka závisí na tělesné hmotnosti. Dávka vitamínu D se odlišuje podle věku pacienta, jak je uvedeno v tabulce 3 níže. Také může být použita tzv. Stossova terapie, kdy je vitamin D2 nebo D3 aplikován jednorázovou dávkou, což udává tabulka 4. [22, 23]



Křivice z nutričního nedostatku vitamínu D

Muž 3,5 měsíců

Křivice závislá na vitamínu D typu 1A

Žena 16 měsíců

Křivice závislá na vitamínu D typu 2A

Žena 2,3 let

X – vázaná hypofosfatemická křivice

Muž 4 měsíce

**Obrázek 3** Rentgenové snímky zápěstí a ruky u pacientů s křivicí z nutričního nedostatku D a některými formami hereditární křivice. Bílé a černé šipky znázorňují zlomeniny; převzato a upraveno z [24]

**Tabulka 3** Léčba křivice z nutričního nedostatku vitamínu D denním podáváním vitamínu D; převzato a upraveno z [22]

Věk	Dávka IU	Trvání
Méně než 3 měsíce	2000	3 měsíce
3–12 měsíců	2000	3 měsíce
1–12 let	3000–6000	3 měsíce
12 let a více	6000	3 měsíce

**Tabulka 4** Léčba křivice z nutričního nedostatku vitamínu D jednorázovým nebo opakovaným podáváním vitamínu D; převzato a upraveno z [22]

Věk	Dávka IU	Trvání
3–12 měsíců	50 000	Jednorázová dávka
1–12 let	150 000	Jednorázová dávka
12 let a více	300 000	Jednorázová dávka

### 3.2.2 Dětská obezita

Nezdravá jídla bohatá na cukry a tuky jsou běžná ve stravě dětí, což společně s nedostatkem fyzické aktivity přispívá k dětské obezitě. Ve Spojených státech amerických bylo dokonce zaznamenáno 14 milionů obézních dětí. S dětskou obezitou je spojována řada

zdravotních komplikací, včetně diabetu 2. typu, ortopedických onemocnění, a psychologické problémy, jako jsou úzkost a autismus. [18, 20]

Výsledky metaanalýzy ukazují, že děti a dospívající trpící nadváhou vykazují vyšší prevalenci deficitu vitamínu D. Tento jev je vysvětlován zvýšeným ukládáním vitamínu D do tukové tkáně, čímž se snižuje jeho biologická dostupnost. [25]

U mnoha obézních dětí je také častá steatóza jater, která by navíc mohla přispívat ke snížené syntéze 25(OH)D v játrech. Taktéž je u obézních dětí běžný sedavý životní styl, s kterým je spojeno nedostatečné množství slunečního záření, což může přispívat k nižším hladinám vitamínu D. [18, 20]

Studie, která byla založena na podávání cholekalciferolu brazilským dětem ve věku 4 až 11 let trpících hypertriglyceridemií, uvedla zlepšení hladiny lipidů v krvi, ale nebyla pozorována změna tělesné hmotnosti. [26]

V jiné studii, kde byl obézním dětem perorálně podáván vitamin D<sub>3</sub>, byla u 50 % pozorována zlepšená hladina vitamínu D a BMI. U všech dětí bylo výrazně sníženo procento tukové hmoty, ale obézní byly stále. [27]

Na základě výše uvedených výsledků studií pouhá suplementace vitamínu D nemá při léčbě dětské obezity významný terapeutický účinek. [18, 20]

### **3.2.3 Dětské astma**

Astma představuje časté chronické zánětlivé onemocnění, postihující primárně dýchací systém. Jedná se o vysoce heterogenní onemocnění, které zahrnuje řadu klinických fenotypů lišících se různými charakteristikami, jako je typ spouštěče (alergický či nealergický), věk nástupu onemocnění (předškolní či školní věk, dospělost), patofyziologický mechanismus (přítomnost vysoké či nízké Th<sub>2</sub>-zprostředkované zánětlivé odpovědi, eozinofilní nebo neozinofilní zánět) a délka trvání příznaků (přechodné nebo přetrvávající do dospělosti). Klinický obraz astmatu je značně variabilní. U dětí v předškolním věku se často objevují astmatu podobné příznaky, což může být prodloužený kašel či opakované sípání, které mohou postupem času ustoupit, nebo naopak přejít do závažnější formy onemocnění, u které může dokonce docházet až k nevratným obstruktivním změnám v plicích. [18, 23]

Výsledky metaanalýzy ukazují, že děti trpící astmatem měly výrazně nižší hladiny 25(OH)D než děti bez astmatu. [28]

V jižním Jordánsku byla provedena průřezová studie, kdy z 98 dětí, které měly bronchiální astma, 41,8 % trpělo deficitem hladiny 25(OH)D a u 34,7 % byla jeho hladina nedostačující. Navíc bylo zjištěno, že deficit 25(OH)D významně koreluje s mírou závažnosti tohoto onemocnění. [29]

Hypotézu, že astma by mohlo být spíše příčinou nežli důsledkem snížené koncentrace 25(OH)D v séru, podporuje Mendelova randomizační studie, která neprokázala souvislost mezi geneticky podmíněnými hladinami 25(OH)D a výskytem astmatu. [30]

Navíc děti s astmatem mohou trávit méně času venku, tudíž nejsou dostatečně vystaveny slunečnímu záření, a to následně vede k nižší syntéze vitamínu D v kůži. Jak bylo výše zmíněno astma je chronické zánětlivé onemocnění a v jiných případech zánětlivých onemocnění je předpoklad, že zánět snižuje hladiny 25(OH)D. Toto tvrzení týkající se snížené hladiny 25(OH)D a zánětu u astmatiků, je ještě potřeba prokázat, avšak do jisté míry je tato hypotéza podpořena. Jsou také rozdílné názory týkající se účinků vitamínu D na astmatické děti. Někteří vědci naznačují, že suplementace vitamínu D jakožto ochrana před astmatem nemusí být účinná. [18, 23]

Chirag Thakur a jeho kolegové provedli randomizovanou kontrolovanou studii, které se zúčastnilo 60 dětí ve věku 6 až 11 let se středně těžkou formou astmatu. Děti byly náhodně rozděleny do skupiny intervenční a skupiny s placebem po dobu 12 týdnů. Ve skupině s intervencí byly hladiny vitamínu D významně vyšší, ale u obou skupin nebyl zaznamenán významný rozdíl u testů kontroly astmatu a počtu exacerbací astmatu, které patří k ukazatelům astmatu. [31]

Další studií byla Fornova randomizovaná klinická studie, která potvrdila, že při podávání suplementace vitamínu D3 dětem trpícím chronickým astmatem a nízkými hladinami vitamínu D, nedošlo k významnému zlepšení doby do závažných exacerbací astmatu. [32]

Systematické přehledy a metaanalýzy dospěly k závěru, že suplementace vitamínem D má pouze mírný účinek a nízkou míru jistoty. Výsledky těchto analýz neprokázaly významnou

účinnost vitamínu D při snižování astmatických záchvatů nebo systémových hladin steroidů ani při ovlivnění návštěv pohotovosti či hospitalizací u astmatických dětí. [18, 23, 33]

### **3.2.4 Crohnova choroba**

Crohnova choroba (CD) je recidivující zánětlivé onemocnění střev, jehož incidence narůstá. Toto onemocnění je spojeno s poruchami vrozené imunitní homeostázy ve střevech. Pozoruhodným rysem CD je její častější výskyt ve vyšších zeměpisných šířkách a také její souvislost s nedostatečnou expozicí slunečního záření, zejména v raném věku. U dospělých je CD více prozkoumána nežli u dětí, přestože je přibližně čtvrtina případů diagnostikována již v dětství. Několik klinických studií, včetně menších intervenčních studií, poskytlo důkazy o tom, že suplementace vitamínem D může přispět ke snížení aktivity tohoto onemocnění. [23]

Ačkoli je počet studií zaměřených na dětskou populaci omezený, jedna z nich se zabývala optimalizací dávkování vitamínu D u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou. Tato studie zjistila, že podávání vyšších dávek vitamínu D vedlo ke snížení zánětlivých markerů [34]. Výsledky metaanalýz observačních studií a randomizovaných kontrolovaných studií dále potvrzují, že nízká hladina vitamínu D je spojena se zvýšenou aktivitou tohoto onemocnění, zatímco suplementace může aktivitu zmírnit. [35, 36]

Nicméně, na základě analýzy podskupin, však randomizovaná kontrolní studie (RCT) upozornila, že je zatím předčasné vyvozovat jednoznačné závěry týkající se účinnosti suplementace vitamínu D u dětských pacientů s Crohnovou chorobou. [23]

### **3.2.5 Roztroušená skleróza**

Roztroušená skleróza (RS) je nemoc charakterizovaná autoimunitním útokem na ochrannou myelinovou pochvu, která pokrývá nervová vlákna. Pravděpodobně se jedná o autoimunitní onemocnění s největší souvislostí mezi deficitem vitamínu D a rizikem jejího vzniku. Riziko rozvoje RS je multifaktoriální a v některých aspektech vykazuje paralely s Crohnovou chorobou. Zejména v tom, jak již bylo zmíněno výše, že existuje inverzní korelace mezi výskytem onemocnění a mírou expozice slunečního záření. [23]

Například jedna případově-kontrolní studie uvedla, že vyšší výskyt na slunci u dětí ve věku 6 až 15 let snižuje riziko následného rozvoje RS. [37]

Podobně jako u Crohnovy choroby byl i výskyt RS historicky častější ve vyšších zeměpisných šířkách. Jeden systematický přehled však naznačil, že od roku 1980 dochází k nárůstu incidence RS i v oblastech s nižší zeměpisnou šířkou. [38]

Silné důkazy o tom, že deficit vitamínu D představuje klíčový rizikový faktor pro rozvoj RS, poskytly Mendelovské randomizační studie. Tato studie využívá známé funkční genetické varianty k posouzení kauzálního vlivu konkrétní proměnné na výskyt, závažnost nebo výsledek onemocnění. V genech, které kódují enzymy/vazebné proteiny ovlivňující koncentrace cirkulujícího 25(OH)D, byly identifikovány čtyři jednonukleotidové polymorfismy a to CYP2R1, CYP24A1, což je kódující enzym zahajující katabolismus 25(OH)D a 1,25(OH)<sub>2</sub>D, GC, enzym kódující transportní protein pro 25(OH)D v séru a DHCR7, který přeměňuje 7- dehydrocholesterol na cholesterol. Jelikož se jedná o genetické varianty, jejich individuální a kolektivní dopady na nemoc představují kauzální účinky celoživotního deficitu vitamínu D. [39]

Výše uvedené výsledky naznačují, že nízká hladina vitamínu D je klíčovým faktorem, který přispívá k vyššímu riziku rozvoje RS a může také být faktorem přispívajícím k jejímu nástupu u dětí. [23]

## 4 NEDOSTATEK VITAMINU D U DOSPĚLÝCH

Jak již bylo výše zmíněno aktivní forma vitamínu D je potřeba k regulaci homeostázy vápníku a fosfátu prostřednictvím interakce s receptorem vitamínu D. Vitamin D je také velice nutný pro správnou funkci muskuloskeletálního, imunitního, nervového a kardiovaskulárního systému. Snížení koncentrace vitamínu D je silně propojeno s nízkou hladinou vápníku, což má za následek nedostatečnou mineralizaci kostí a následný rozvoj osteoporózy u dospělých, jež způsobuje deformaci kostí, ale také zvyšuje náchylnost k pádům a zlomeninám kostí. Podle současných standardů je pro udržení homeostázy těla nutná dostatečná suplementace vitamínu D. [40]

### 4.1 Poruchy a onemocnění z nedostatku vitamínu D u dospělých

#### 4.1.1 Osteomalacie

Osteomalacie, která je často označována jako „onemocnění měkkých kostí“ představuje histologický a klinický důsledek nedostatečné mineralizace kostní tkáně, jejíž příčiny mohou být různé. Na rozdíl od křivice, jejíž morfologické projevy se objevují pouze u vyvíjejících se koster v období růstu, se osteomalacie může rozvinout k jakékoliv fázi života. Nejedná se tedy pouze o onemocnění dospělých, ale její projevy lze pozorovat i u dětí, kde mohou koexistovat s příznaky křivice. Pokud patologická příčina křivice zůstává až do dospělosti nebo není dostatečně vyléčena, může u dětí s křivicí dojít v dospělosti k rozvoji osteomalacie. Prvně byla osteomalacie přesně histologicky popsána roku 1885 Gustavem Pommerem, který taktéž poukázal na typické znaky křivice osteomalacie ve srovnání s jinými juvenilními kostními onemocněními, osteoporózou a osteitis fibrosa. Zhruba o 10 let později využil Roentgen rentgenového záření k popsání charakteristických vlastností křivice a osteomalacie. Na počátku 20. století, kdy došlo k identifikaci vitamínu D a objasnění jeho role v metabolismu minerálů, byla tato onemocnění typicky spojována s nedostatkem vitamínu D a k jejich léčbě byla určena suplementace vitaminem D. Dlouhodobý nedostatek vitamínu D může představovat hlavní patogenetický faktor případně kofaktor osteomalacie. Je však nutné brát v úvahu, že nedostatek vitamínu D nevyklučuje i jiné příčiny osteomalacie, a to i při nízkých nebo i velmi nízkých hladinách 25(OH)D. Hladiny 25(OH)D v séru, mohou být nápomocné k upřesnění diagnózy. I přes široké užívání suplementů vitamínu D je osteomalacie související s deficitem vitamínu D stále častým jevem u specifických kategorií pacientů, zejména u seniorů žijících v komunitě i

v ústavech. Naopak u mladších jedinců v průmyslově rozvinutých zemích se s touto formou osteomalacie setkáváme vzácně. Výjimkou však zůstávají některé regiony světa a populační skupiny, kde může mít onemocnění epidemický charakter kvůli kulturním zvyklostem, což je zejména zakrývání těla, anebo pigmentace kůže. [41]

#### **4.1.2 Sarkopenie**

Sarkopenie představuje klinický stav, který úzce souvisí s přibývajícím věkem. Je popisována progresivním úbytkem hmoty kosterního svalstva s doprovázeným poklesem svalové síly a fyzické výkonnosti. Patofyziologicky je tento stav způsoben redukcí počtu a velikosti svalových vláken, převážně typu 2, v rámci jedné motorické jednotky a současně dochází k postupné infiltraci svalových vláken tukovou a pojivovou tkání. Vitamin D se váže na vitamin D receptor (VDR), který se nachází na svalových vláknech, toto vede ke zvětšení objemu svalových vláken, což má příznivý vliv na svalovou sílu a fyzickou kondici. V rámci stárnutí dochází ke snížení počtu receptorů VDR ve svalové tkáni a tím i ke snížení funkční odpovědi na vitamin D, díky čemuž dochází k úbytku svalové hmoty a také síly svalů. [42]

Prospektivní studie, která byla publikována v roce 2017 uvedla, že snížené hladiny vitamínu D v séru souvisejí se zrychlenou ztrátou svalové síly u mužů ve věku 85 let a více [43]. Výsledky tedy naznačují, že u starších lidí, kteří trpí nedostatkem vitamínu D, je mnohem vyšší riziko rozvoje sarkopenie. [43]

Mimo sarkopenie je u této populace s nedostatečnou hladinou vitamínu D, vyšší riziko křehkosti a pádů, což naznačila observační studie. [44]

Jiná studie prováděla výzkum týkající se vztahu mezi fyzickou aktivitou u starších dospělých a hladinou vitamínu D. Výsledky prokázaly, že zvýšení hladiny vitamínu D bylo spojeno s lepším fyzickým výkonem u této populace. [45]

Z toho vyplývá, že suplementace vitamínu D by mohla být účinná při prevenci a léčbě sarkopenie, křehkosti a jejich klinických komplikací. [42]

#### **4.1.3 Kardiovaskulární onemocnění**

Všechny výsledky observačních studií provedených na lidské populaci jsou v souladu s preklinickými poznatky a ukazují na konzistentní souvislost mezi nízkou hladinou vitamínu D a zvýšeným rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění, včetně hypertenze a různých

kardiovaskulárních příhod, mezi něž patří ischemické srdeční příhody, kardiomyopatie, městnavé srdeční příhody, cévní mozkové příhody, mrtvice, a dokonce i úmrtí v důsledku kardiovaskulárních příčin. [46, 47]

Metaanalýza zahrnující téměř 85 000 jedinců potvrdila, že nízké sérové koncentrace 25(OH)D jsou spojeny se zvýšeným výskytem těchto příhod. [48]

Ve studii Framingham Offspring Study, které se zúčastnilo 1739 jedinců bez známek kardiovaskulárního onemocnění, byla sledována souvislost mezi hladinou 25(OH)D a výskytem kardiovaskulárních příhod. Během 5,4 roku sledování se u 120 účastníků rozvinula první kardiovaskulární příhoda. Bylo zjištěno, že nízké hladiny 25(OH)D jsou spojeny s vyšším rizikem rozvoje těchto příhod. U osob s hypertenzí bylo toto riziko výrazně vyšší, zatímco u jedinců bez hypertenze nebyl vztah statisticky významný. Riziko vzniku kardiovaskulárních příhod navíc rostlo s klesajícími hladinami vitamínu D, a to nezávisle na dalších sledovaných faktorech. [49]

Analýza studie RECORD, do které bylo zařazeno 5292 účastníků uvedla, že denní podávání 800 IU vitamínu D bylo spojeno se sníženým rizikem srdečního selhání, avšak ne s významnou změnou rizika infarktu myokardu či cévní mozkové příhody. [50]

Jiné studie zkoumaly, zda suplementace vitamínem D snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění. Ve studii zahrnující více než 25 000 dospělých, byli účastníci randomizováni do skupiny s podáváním vitamínu D (2 000 IU/den) nebo do skupiny s placebem. Po průměrné době sledování 5,3 let nebyly zaznamenány žádné účinky doplňování vitamínu D na kardiovaskulární příhody [51].

Obdobné výsledky přinesla i další studie, ve které byly účastníkům podávány vysoké dávky vitamínu D měsíčně. Výsledky neprokázaly snížení rizika vzniku kardiovaskulárního onemocnění důsledkem suplementace vitamínem D. [52]

Po kombinaci těchto výsledků s výsledky přechozích studií, které hodnotily potenciaální účinky doplňků vitamínu D, byl dosažen obecný závěr, že suplementace vitamínu D nemá žádný vliv na kardiovaskulární příhody. [46, 47]

#### 4.1.4 Rakovina

Existuje řada přesvědčivých preklinických důkazů, které naznačují souvislost mezi vitamínem D a regulací buněčného cyklu a jeho možným ovlivněním vývoje nádorových onemocnění. Kromě toho řada observačních studií spojuje nízkou hladinu vitamínu D se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny, a to zejména v případě kolorektálního karcinomu, nebo horší prognózou. Tato souvislost je podpořena výsledky laboratorních studií, kdy byly jedny z prvních extraskelatárních účinků  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  pozorovány *in vitro*, při zkoumání jeho vlivu na buněčnou proliferaci nádorových buněk. [46, 47]

Colston a kol. a Abe a kol. prokázali výraznou inhibici růstu myelomových, respektive melanomových buněk po vystavení  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . [53, 54]

Tyto výsledky se následně potvrdily u řady dalších normálních i nádorových buněk. Mechanismus toho inhibičního účinku na buněčnou proliferaci spočívá ve vlivu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  na několik genových shluků, jako inhibitory cyklin dependentních kinázy, cykliny a cyklinkináza, exprese c-myc a fosforylace retinoblastomu, což v konečném důsledku vede k zastavení buněčného cyklu ve fázi G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>. Absence účinku vitamínu D v důsledku mutací receptoru VDR je spojována se zvýšeným výskytem různých typů rakoviny. Tento nárůst může být ovlivněn jak vyšším věkem, tak působením rizikových faktorů, jako je expozice chemickým karcinogenům, UVB záření či genetickými predispozicemi podílejícími se na rozvoji karcinogeneze. Dosud provedené studie však nepřinesly přesvědčivé důkazy o tom, že by suplementace vitamínu D měla výrazný přínos na výskyt závažných forem rakoviny u lidí. [46, 47]

Studie, která zkoumala vliv dlouhodobé suplementace vysokými dávkami vitamínu D na výskyt nádorových onemocnění a úmrtnost na rakovinu, uvedla výsledky, že měsíční podávání vysokých dávek vitamínu D, bez současného užívání vápníku, pravděpodobně nepřináší preventivní účinek vůči vzniku nádorových onemocnění. [55]

Další studie VITAL ukázala, že každodenní podávání vysokých dávek vitamínu D nemělo statisticky významný vliv na snížení výskytu celkového invazivního karcinomu. Po vyloučení časného období po zahájení studie však analýzy odhalily, že suplementace

vitaminem D vede k významnému snížení celkové úmrtnosti způsobené nádorovými onemocněními. [56] Mírné snížení úmrtnosti na rakovinu tedy suplementace může mít.

Za základě těchto dostupných důkazů proto nelze v současnosti doporučit užívání vitamínu D výhradně za účelem primární či sekundární prevence nádorových onemocnění. [46, 47]

#### **4.1.5 Diabetes mellitus 2. typu**

Diabetes mellitus představuje jednu z nejrychleji se rozvíjejících zdravotních hrozeb 21. století. Během posledních 20 let se počet dospělých žijících s tímto onemocněním více než ztrojnásobil. Z toho většina případů připadá na diabetes mellitus 2. typu. Jedinci, kteří trpí nadváhou či obezitou a zároveň vykazují porušenou glukózovou toleranci nebo zvýšené hladiny glykémie nalačno, patří do skupiny s vysokým rizikem vzniku toho onemocnění. Mohou však progresi diabetu významně zpomalit prostřednictvím intenzivních úprav životního stylu vedoucích ke snížení tělesné hmotnosti. I přes úspěšný pokles a stabilizaci hmotnosti přetrvává určité zbytkové riziko rozvoje toho onemocnění. Za posledních deset let byla snížena hladina 25(OH)D v séru identifikována jako možný rizikový faktor pro vznik diabetes mellitus 2. typu. [59]

Song a kol. provedli metaanalýzu 21 prospektivních studií, jejíž výsledky ukázaly, že jedinci s nejvyššími hladinami 25(OH)D v séru měli o 38 % nižší riziko vzniku diabetu 2. typu ve srovnání s jedinci s nejnižšími hladinami. [57] Proto začala být suplementace vitaminem D zvažována jako potenciální preventivní opatření ke snížení rizika toho onemocnění.

Studie, zahrnující data dospělých jedinců evropského a čínského původu, uvedla, že geneticky podmíněné vyšší hladiny vitamínu D byly spojeny s nižším rizikem rozvoje diabetu 2. typu. Toto tedy naznačuje, že dostatečná hladina vitamínu D může mít ochranný účinek a potenciálně snižovat riziko vzniku tohoto onemocnění. [58]

Podobné výsledky uvedla i další studie, která prokázala, že podávání vitamínu D vede ke zvýšení sérové koncentrace 25(OH)D a zároveň účinně přispívá ke snížení inzulinové rezistence. Tento účinek byl nejvýraznější při podávání vysokých dávek vitamínu D v krátkém časovém období a zejména u jedinců s deficitem vitamínu D, s optimální hladinou glykémie na začátku studie, bez obezity a pocházejících z oblasti Blízkého východu. [59]

Ačkoli se účinek suplementace vitamínem D na snížení rizika diabetes mellitus 2. typu může jevit jako relativně malý, při uplatnění u rostoucí populace jedinců s prediabetem může mít významný dopad pro veřejné zdraví. Je však nutno provést další studie potvrzující hypotézu vlivu suplementace vitamínu D při prevenci tohoto onemocnění. [60]

#### 4.1.6 Deprese

Deprese představuje závažné duševní onemocnění, které je charakterizováno poruchami nálady a úzkostí. Jedinci trpící depresí mohou pociťovat hluboký smutek, úzkost, beznaděj, pocity bezmoci, podrážděnost, bezcennost, vinu či stud. K dalším příznakům můžou také patřit změny v chuti k jídlu, pokles fyzické aktivity a v některých případech dokonce i sebevražedné chování. [61, 62]

Ačkoli jsou antidepressiva běžně předepisována k léčbě deprese, a to již řadu let, existují pochybnosti týkající se jejich dlouhodobé účinnosti a snášenlivosti. Navíc u řady pacientů s depresí byla zpozorována nízká odpověď na dostupné farmakologické přístupy, což naznačuje, že do vzniku a průběhu depresivních poruch jsou zapojeny i jiné biologické mechanismy jako například poruchy v oblasti neuroendokrinního, imunitního, neurotrofického či metabolického systému. Navzdory tomu se doplňková léčba stále považuje za užitečnou. [61, 62]

Vitamin D je neurosteroidní hormon s potenciálním vlivem na vznik a průběh depresivních stavů. Existuje několik biologických důkazů naznačujících, že vitamin D může hrát významnou roli v patofyziologii depresivních poruch. [61, 62]

- Receptory vitamínu D byly identifikovány v různých oblastech mozku, jako je limbický systém, mozeček a mozková kůra, tedy v regionech, které jsou zodpovědné za řízení chování, emoční zpracování a regulaci afektu.
- Osoby trpící depresí vykazují nižší hladiny vitamínu D ve srovnání se zdravou kontrolní populací, což potvrdila i studie zaměřená na vztah mezi hladinou vitamínu D a depresí u starších dospělých žijících v severních zeměpisných šířkách. Tato studie zjistila, že muži i ženy s deficitem vitamínu D vykazovali více depresivních symptomů ve srovnání s těmi, kteří měli dostatečné hladiny vitamínu D. Navíc bylo u mužů s nedostatkem vitamínu D zaznamenáno vyšší riziko současného výskytu závažné depresivní poruchy oproti mužům s adekvátní hladinou vitamínu D. [63]

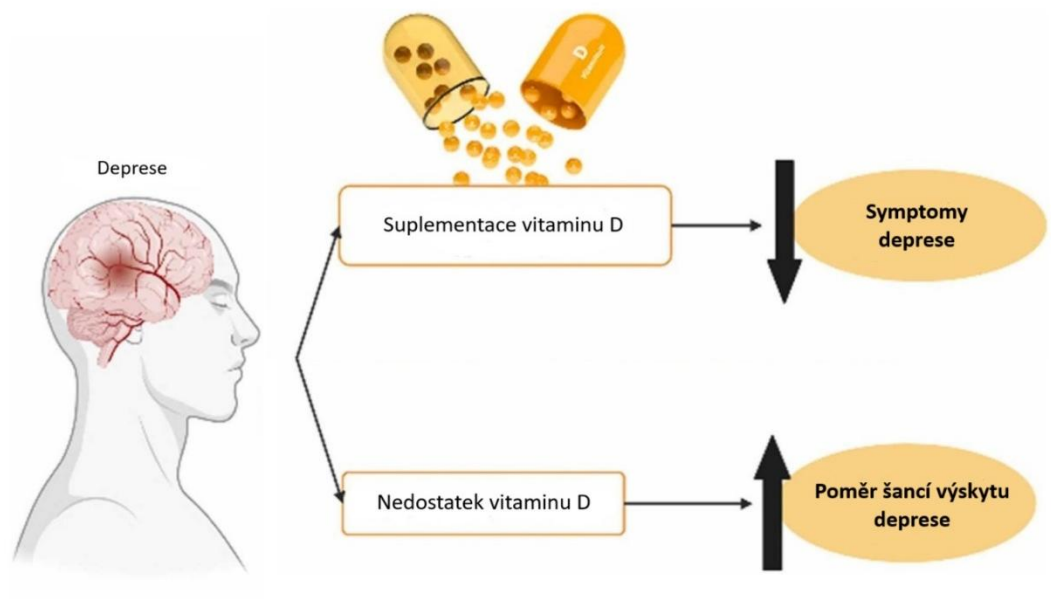
- Vitamin D ovlivňuje syntézu serotoninu, a to prostřednictvím regulace genové exprese enzymu tryptofanhydroxylázy 2, který je klíčový pro tvorbu serotoninu v mozku.
- Vitamin D hraje rovněž významnou roli v modulaci imunitních a zánětlivých drah, které jsou úzce spojeny s depresivní symptomatikou. [64, 65]

Z biologického hlediska je proto pravděpodobné, že vitamin D může sehrát důležitou roli v léčbě depresivních poruch. Postupně se také rozšiřují důkazy podporující jeho potenciální příznivý účinek na výše zmíněné symptomy deprese. [61, 62]

Studie Parker, Brotchie a Graham poskytla systematický přehled dosavadních poznatků mezi hladinami vitaminu D a výskytem depresivních symptomů. Autoři analyzovali řadu studií z různých populačních skupin, které hodnotily korelaci mezi hladinami vitaminu D a depresí a také účinky suplementace vitaminu D na depresivní symptomy. Výsledky naznačují, že nižší hladiny vitaminu D jsou často spojeny s vyšší prevalencí depresivních příznaků. Navíc některé intervenční studie prokázaly, že podávání vitaminu D může vést ke zlepšení symptomů deprese, zejména u jedinců s předchozím deficitem vitaminu D. Přestože existují důkazy podporující suplementaci vitaminu D jako doplňkové terapeutické možnosti u pacientů s depresí, kvalita dostupných důkazů je různorodá a výsledky nejsou zcela konzistentní. Autoři proto zdůrazňují potřebu další kvalitních studií, které by potvrdily účinnost a optimální dávkování vitaminu D v léčbě deprese. [66]

Nízká hladina 25(OH)D byla zkoumána i ve vztahu k poporodní depresi u žen. Výsledky studie uvedly, že nedostatek vitaminu D v polovině těhotenství může patřit k faktorům ovlivňujícím rozvoj poporodní deprese. Je však opět nutné provést další rozsáhlejší studie zkoumající toto téma. [67]

Vztah mezi nedostatkem vitaminu D, jeho suplementací a depresí je vyobrazen na obrázku 4 níže. [61, 62]



**Obrázek 4** Vliv nedostatku vitaminu D a jeho suplementace na depresi; převzato a upraveno z [61]

## 5 LABORATORNÍ STANOVENÍ VITAMINU D

V klinické praxi se ke stanovení vitamínu D pro diagnostické/terapeutické účely, nejčastěji využívají vzorky žilní krve. V rámci výzkumných studií se tento vitamin analyzuje i v dalších typech biologických materiálů, mezi něž patří například moč, tkáňové vzorky, buňky tkáňových kultur, pupečnicková krev, kapilární krev z prstu, plodová voda, mateřské mléko či synoviální tekutina. Vzhledem k velmi nízkým koncentracím vitamínu D v oběhu, jeho lipofilní povaze, vazbě na vitamin D vázající protein a dalším interakcím s biologickou maticí je nutná pečlivá předanalytická úprava vzorku. Cílem těchto úprav je minimalizace rušivých vlivů matrice, které by mohly negativně ovlivnit výsledky analýzy. K přípravě vzorků se před samotným stanovením využívají různé metody a podmínky, přičemž nejčastěji používané techniky zahrnují srážení proteinů, extrakci kapalina-kapalina, extrakci na pevné fázi či jejich kombinace. V průběhu posledních dvaceti let se měření cirkulujícího vitamínu D stalo běžnou součástí rutinního laboratorního vyšetření v oblasti klinických laboratoří. Metody stanovení vitamínu D lze obecně rozdělit do dvou hlavních skupin – na imunochemické testy a chromatografické metody. [68]

### 5.1 Imunochemické testy

Kvůli výhodám, jako je automatizace a rychlá dostupnost výsledků, představují imunochemické metody nejčastěji využívanou techniku pro stanovení vitamínu D v klinických laboratořích. Mezi nejčastěji používané patří: CLIA (chemiluminiscenční imunoanalýza) ELCIA (elektrochemiluminiscenční imunoanalýza), RIA (radioimunoanalýza) a ELISA (enzymově vázaná imunosorbentní analýza). Tyto metody však mají i své nevýhody. Jedním z hlavních problémů je nízká specifita použitých protilátek a jejich náchylnost k interferencím. V důsledku toho většina těchto metod není schopna kvantifikovat jednotlivé formy vitamínu D. Křížová reaktivita mezi strukturálně podobnými metabolity může vést k nepřesnostem a snížení specifity metody. Kvalita výsledků je proto závislá na kvalitě použité protilátky. Navíc některé imunochemické testy využívají vitamin D vázající protein, který se váže na různé metabolity vitamínu D s odlišnou afinitou, což může dále ovlivnit přesnost měření. [68]

## 5.2 Chromatografické metody

Obecnou výhodou chromatografických metod je schopnost efektivně oddělit a přesně kvantifikovat strukturálně podobné metabolity vitamínu D. K nejběžněji používaným metodám patří HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie) HPLC-UV/VIS (vysokoúčinná kapalinová chromatografie s detekcí v UV/viditelné oblasti) LC-MS (kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií) a LC-MS/MS (tandemová hmotnostní spektrometrie s kapalinovou chromatografií). Přesto i tyto metody mají své nevýhody a omezení, což je převážně složité technické vybavení, časově náročnou přípravu vzorků a interpretaci výsledků. První chromatografické metody pro stanovení vitamínu D se zakládaly na kombinaci tenkovrstvé a plynové chromatografii. O pár let později byla zavedena vysokoúčinná kapalinová chromatografie s detekcí v ultrafialové oblasti, která umožňovala přesnější a citlivější analýzy. V současnosti, díky technologickému pokroku, je metoda kapalinové chromatografie spojená s tandemovou hmotnostní spektrometrií považována za alternativu, zejména v oblasti výzkumu. Přestože bylo navrženo několik slibných analytických přístupů, problematika spolehlivého stanovení vitamínu D zůstává stále předmětem intenzivního zkoumání. [68]

## 5.3 Fyziologické rozmezí

Stanovení přesné koncentrace vitamínu D v séru je komplikované mimo jiné i nejednotným přístupem k určení referenčních hodnot pro zdravou populaci. Dosud nebyla stanovena všeobecně uznávaná norma pro optimální hladiny vitamínu D. Dříve byla doporučená koncentrace tohoto vitamínu odvozována převážně na základě jeho vlivu na hladiny parathormonu. Tento přístup je však v posledních letech některými odborníky zpochybňován, a to zejména s ohledem na nové poznatky o extraskeletálních účincích vitamínu D, jako je například jeho role v imunomodulaci nebo udržování normoglykemie. Klinické laboratoře obvykle udávají výsledky sérové hladiny 25(OH)D v kontextu referenčního rozmezí, které odpovídá 2,5–97,5. percentilu zdravé referenční populace. Pro interpretaci výsledků 25(OH)D však takové referenční rozmezí nemusí být vhodné. [68, 69]

Koncentrace 25(OH)D v séru totiž podléhá výrazným sezonním výkyvům, přičemž nejvyšších hodnot je obvykle dosaženo v letních a podzimních měsících. [70]

Vzhledem k tomu, že riziko rozvoje různých klinických stavů se může významně lišit i v rámci běžného referenčního intervalu, doporučuje se interpretace výsledků 25(OH)D na základě klinicky stanovených hraničních hodnot, které lépe odrážejí jeho biologické účinky a klinický význam. Doporučené sérové koncentrace 25(OH)D v různých regionech světa jsou uvedeny v tabulce 5 níže. [68, 69]

**Tabulka 5** Doporučené koncentrace vitamínu D v séru dle regionálních směrnic. Převzato a upraveno dle [69]

	Globální	Evropa	USA	Brazílie	Japonsko	Austrálie	Region Perského zálivu
Toxicita	>250	>500	>150				
Dostatečnost	50–250	50–225	>75	75–250	>75	≥50	>75
Nedostatečnost	30–75	50–75	50–75	50–74	50–75	30–49	50–75
Nedostatek	<50	<50	<50	<50	<50	<29	<50

\*hodnoty uváděny v nmol/l

## **6 PREVENCE A LÉČBA NEDOSTATKU VITAMINU D**

### **6.1 Prevence nedostatku vitamínu D**

Většina výživových doporučení se shoduje v tom, že potřeba vitamínu D je u naprosté většiny populace pokryta při dosažení sérové koncentrace 25(OH)D alespoň 20 ng/ml (50 nmol/l). Referenční denní příjem vitamínu D se obvykle pohybuje v rozmezí 600 až 800 mezinárodních jednotek (IU), což odpovídá 15–20 µg (1 µg = 40 IU), a měl by zajistit dostatečný stav vitamínu D i přes omezené nebo nulové vystavení slunečnímu záření. [71]

Metaregresní analýzy individuálních dat účastníků naznačují, že pro udržení sérové koncentrace 25(OH)D nad 25 nmol/l pro prevenci nedostatku vitamínu D je u 97,5 % populace zapotřebí celkový denní příjem přibližně 26 µg vitamínu D. [72]

Z toho důvodu se doporučuje doplňkový příjem vitamínu D alespoň 800 IU denně pro dosažení a udržení jeho adekvátní hladiny. Je samozřejmě i možné vitamin D doplňovat potravinami bohatými na vitamin D, které byly zmíněny výše. Příjem vitamínu D ze stravy však u většiny běžné populace nepřesahuje ani hodnotu 100–200 IU denně, což není dostatečné pro pokrytí celkové potřeby. Tedy doporučená denní dávka doplňkového vitamínu D pro dospělé osoby s cílem zajistit dostatečný stav se pohybuje v rozmezí 800 až 2000 IU. Vyšší dávky (až 4000 IU denně) jsou doporučovány pro specifické skupiny osob, jako jsou pacienti s obezitou, poruchami vstřebávání nebo jedinci s vyšší pigmentací kůže. Suplementace vitamínem D může probíhat denně, týdně či měsíčně, pokud jsou dávky ekvivalentní, vede to ke srovnatelnému zvýšení hladiny 25(OH)D, a to typicky po 2 až 3 měsících. Při použití týdenního nebo měsíčního režimu by se mělo vyhnout nadměrně vysokým jednorázovým dávkám, přičemž dávka přesahující přibližně 50 000 IU vitamínu D najednou jsou považovány za rizikové. Z hlediska formy vitamínu D se na základě lepších důkazů o klinické účinnosti a dávkové závislosti upřednostňuje cholekalciferol před ergokalciferolem při prevenci nedostatku vitamínu D. [71]

### **6.2 Léčba nedostatku vitamínu D**

U jedinců se sérovou koncentrací 25(OH)D nižší než 20 ng/ml je doporučeno zahájit suplementaci vitamínem D. Pro dosažení hladiny alespoň nad 20 ng/ml je denní dávka 800 IU vitamínu D dostačující pro většinu populace v Evropě, a to i v zimních měsících. Data ohledně

dávek k dosažení hladiny 25(OH)D nad 30 ng/ ml pro téměř všechny jedince nejsou tak jednoznačná. Avšak dávky v rozmezí okolo 1500–2000 IU a vyšší, se zdají uspokojující. U některých pacientů, jako jsou jedinci s malaabsorpcí nebo u nichž je zpochybněna adherence k léčbě, je možné posouzení účinnosti suplementace stanovením hladiny 25(OH)D v séru. Toto vyšetření by však nemělo být provedeno dříve než 6 až 12 týdnů od zahájení léčby, což odpovídá době, kdy dochází k ustálení sérové hladiny 25(OH)D. Navzdory sezonním výkyvům hladin 25(OH)D v séru, kdy bývají vyšší hladiny v letních měsících, důsledkem endogenní syntézy vitamínu D v kůži, se obecně doporučuje celoroční, pravidelná a většinou fixní suplementace vitamínu D. Pokles sérové koncentrace v zimním období sice bývá výrazný, avšak díky mobilizaci vitamínu D a jeho metabolitů z tělesných zásob, uložených například v tukové tkáni a svalech, není úbytek tak velký, jak by se dalo očekávat vzhledem k biologickému poločasu vitamínu D, který činí 2 až 3 týdny. V případech, kdy je klinicky indikována rychlá úprava deficitu vitamínu D, lze zvážit podání vyšších úvodních dávek, obvykle 6000 IU denně, v některých případech až 10 000 IU denně, následovaných udržovací dávkou v rozmezí 800–2000 IU denně. Tyto vysoké dávky podávané po dobu několika týdnů jsou považovány za bezpečné a vedou k rychlejší úpravě nedostatku vitamínu D než běžné dávky. Denní dávkovací režim je všeobecně preferován před intermitentním podáváním. Mezi možné indikace k rychlé nápravě deficitu patří kromě osteomalacie také velmi nízké koncentrace 25(OH)D, osteoporóza s vysokým rizikem zlomenin, sekundární hyperparatyreóza nebo hypokalcemie. Při léčbě a prevenci deficitu vitamínu D je vhodné zdůraznit, že ke zlepšení jeho hladin, stejně jako k podpoře celkového zdraví, významně přispívají i nefarmakologická opatření v oblasti životního stylu. Patří sem zejména prevence a léčba obezity, pravidelná fyzická aktivita spojená s přiměřenou expozicí slunečnímu záření a dodržování zdravé a vyvážené stravy. Podpora těchto opatření by měla být nedílnou součástí každé léčby či prevence nedostatku vitamínu D. [71]

### **6.2.1 Horní hranice suplementace vitamínem D při léčbě jeho nedostatku**

Horní bezpečná hranice denního příjmu cholekalciferolu byla stanovena na 4000 IU denně. Tato hodnota vychází ze stanovení sérových koncentrací 25(OH)D a rizika rozvoje hyperkalcemie. [73]

Metaanalýza zkoumající vliv suplementace vitamínu D na hyperkalcemii, hyperkalcemii a ledvinové kameny, uvedla, že dlouhodobá suplementace vitamínu D byla spojena se zvýšeným rizikem rozvoje hyperkalcemie a hyperkalcemie, a to bez závislosti na dávce. U rizika vzniku ledvinových kamenů nebyl pozorován statisticky významný nárůst. Pro jednoznačné potvrzení těchto souvislostí jsou však zapotřebí další rozsáhlé randomizované kontrolované studie zaměřené na dlouhodobé podávání vitamínu D. [74]

Klinickými projevy předávkování vitamínem D jsou především hyperkalcemie, hyperkalcemie a ukládání minerálů do měkkých tkání. V posledních letech se však objevují pochybnosti ohledně bezpečnosti denní dávky 4000 IU, která byla dlouhodobě považována za bezpečnou horní hranici. Riziko nežádoucích účinků se totiž může lišit v závislosti nejen na dávce samotné, ale také na léčebném režimu, očekávaném účinku, věku, pohlaví či výchozím stavu vitamínu D. S ohledem na rizika pro zdravé kosti, zvýšenou křehkost, riziko pádů, vznik ledvinových kamenů či úmrtnost se tedy předpokládá, že terapeutické rozmezí vitamínu D může být užší, než se dosud předpokládalo. [73]

### **6.2.2 Léčba nedostatku vitamínu D kalcifediolen**

Kalcifediol neboli 25(OH)D<sub>3</sub> představuje prohormon v rámci endokrinního systému vitamínu D a používá se jak k prevenci, tak k léčbě deficitu vitamínu D. Ačkoliv jak cholekalciferol, tak kalcifediol zvyšují sérové koncentrace 25(OH)D, kalcifediol je ve zvyšování těchto hladin účinnější a umožňuje rychlejší dosažení terapeutických hodnot. Toto potvrdila i kontrolovaná, randomizovaná intervenční studie. [71, 76]

Casham a kol. provedli tuto studii, zabývající se účinností perorální suplementace kalcifediolu a cholekalciferolu při zvyšování sérových hladin 25(OH)D u starších dospělých během zimního období. Výsledky ukázaly, že 25(OH)D<sub>3</sub> je až 5krát účinnější a rychleji zvyšuje hladiny 25(OH)D v séru než standardní vitamin D<sub>3</sub>. [75]

Při dlouhodobém podávání se účinek obou látek vyrovnává, nicméně kalcifediol je vzhledem ke svým farmakokinetickým vlastnostem preferován v určitých klinických situacích, jako je jaterní selhání, chronické onemocnění ledvin, malabsorbční syndromy nebo obezita. Což je možné, protože kalcifediol má vyšší rozpustnost, menší zachycování v tukové tkáni, menší distribuční objem a také odlišný mechanismus vstřebávání. Ačkoli rostoucí množství

důkazů naznačuje, že kalcifediol může představovat atraktivní alternativu ke klasickému vitaminu D<sub>3</sub>, vzhledem k omezeným zkušenostem s jeho používáním ve střední a východní Evropě je v současné době nadále preferován cholekalciferol. Jak bylo již výše zmíněno obě látky se zatím jeví jako srovnatelně účinné při zvládnání nedostatku vitaminu D. Přesto však dosud chybí dostatečné důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií, které by jednoznačně potvrdily klinickou nadřazenost kalcifediolu oproti vitaminu D<sub>3</sub> ve vztahu ke konkrétním zdravotním výsledkům. [71, 76]

## ZÁVĚR

Nedostatek vitamínu D představuje závažný komplexní problém, který zasahuje do mnoha oblastí lidského zdraví. Přestože je vitamin D často spojován především s metabolismem vápníku a zdravím kostí, jeho význam je v těle mnohem větší. Vitamin D hraje klíčovou roli v imunitní odpovědi, ovlivňuje plodnost, psychickou pohodu a může mít preventivní účinky ve vztahu k některým chronickým onemocněním, jako kardiovaskulární onemocnění nebo diabetes mellitus 2. typu.

Deficit vitamínu D se vyskytuje napříč všemi věkovými kategoriemi, od novorozenců po seniory. Zvláště ohroženou skupinou jsou těhotné ženy, kojenci, děti, senioři, osoby s omezeným pobytem na slunci a pacienti s chronickými onemocněními. Nedostatek vitamínu D v těhotenství může negativně ovlivnit vývoj plodu, vést k závažným komplikacím a zvýšit riziko porodu císařským řezem a předčasného porodu. U kojenců, tak i u dětí může vést k poruchám růstu až ke křivici. U dětí je navíc ještě spojen s vyšším rizikem obezity, astmatu, Crohnovou chorobou nebo roztroušenou sklerózou. Deficit u dospělých je spojen s osteomalácií, osteoporózou, ale i se zvýšeným rizikem výskytu psychických poruch či s problémy kardiovaskulárního systému.

Endogenní syntéza vitamínu D, která probíhá při vystavení pokožky UVB záření, je často nedostatečná. Problémem také je, že potravinové zdroje mají nízkou hodnotu vitamínu D. Proto je suplementace vitamínu D velice důležitá, zejména u rizikových skupin obyvatelstva. Včasná diagnostika, laboratorní stanovení 25(OH)D v séru a správná prevence a suplementace mohou výrazně přispět ke zlepšení hladin vitamínu D, a i zdravotního stavu celé populace.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] ALONSO, Nerea, Sieglinde ZELZER, Gerald M. EIBINGER a Markus HERRMANN. Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance. *Calcified Tissue International* [online]. 2023, **112**(2), 158-177 [cit. 2025-03-22]. ISSN 1432-0827. Dostupné z: doi:10.1007/s00223-022-00961-5.
- [2] JANOUŠEK, Jiří, Veronika PILAŘOVÁ, Kateřina MACÁKOVÁ, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* [online]. 2022, 2022-11-17, **59**(8), 517-554 [cit. 2025-03-22]. ISSN 1040-8363. Dostupné z: doi:10.1080/10408363.2022.2070595.
- [3] CHAU, Yahn-Yir a Juhi KUMAR. Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *The Indian Journal of Pediatrics* [online]. 2012, **79**(8), 1062-1068 [cit. 2025-03-22]. ISSN 0019-5456. Dostupné z: doi:10.1007/s12098-012-0765-1.
- [4] BOPAPE, Pheagane G., Chrisna WAGENAAR, Madan POKA a Elmien BRONKHORST. Vitamin D supplementation in a post-pandemic era: A narrative review. *South African Family Practice* [online]. 2023, 2023-10-17, **65**(1) [cit. 2025-03-22]. ISSN 2078-6204. Dostupné z: doi:10.4102/safp.v65i1.5752.
- [5] AMREIN, Karin, Mario SCHERKL, Magdalena HOFFMANN, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2020, **74**(11), 1498-1513 [cit. 2025-03-22]. ISSN 0954-3007. Dostupné z: doi:10.1038/s41430-020-0558-y.
- [6] GLENN, Eve R., Alexander R. ZHU, Emily O'CONNELL, Eric MAO a Umasuthan SRIKUMARAN. Vitamin D Deficiency is Associated with Adverse Medical Outcomes Following Total Shoulder Arthroplasty. *JSES International*

- [online]. 2025 [cit. 2025-03-22]. ISSN 26666383. Dostupné z: doi:10.1016/j.jseint.2025.01.010.
- [7] VÁRBÍRÓ, Szabolcs, István TAKÁCS, László TÚÚ, Katalin NAS, Réka Eszter SZIVA, Judit Réka HETTHÉSSY a Marianna TÖRÖK. Effects of Vitamin D on Fertility, Pregnancy and Polycystic Ovary Syndrome—A Review. *Nutrients* [online]. 2022, **14**(8) [cit. 2025-03-24]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu14081649.
- [8] KINUTA, Keiko, Hiroyuki TANAKA, Tadashi MORIWAKE, Kunihiko AYA, Shigeaki KATO a Yoshiki SEINO. Vitamin D Is an Important Factor in Estrogen Biosynthesis of Both Female and Male Gonads\*. *Endocrinology* [online]. 2000, 2000-04-01, **141**(4), 1317-1324 [cit. 2025-06-12]. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/endo.141.4.7403.
- [9] AKHAVIZADEGAN, Hamed a Mojgan KARBAKHS. Comparison of Serum Vitamin D between Fertile and Infertile Men in A Vitamin D Deficient Endemic Area: A Case-Control Study. *Urologia Journal* [online]. 2017, **84**(4), 218-220 [cit. 2025-06-12]. ISSN 0391-5603. Dostupné z: doi:10.5301/uj.5000248.
- [10] DURÁ-TRAVÉ, Teodoro a Fidel GALLINAS-VICTORIANO. Pregnancy, Breastfeeding, and Vitamin D. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2023, **24**(15) [cit. 2025-03-24]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms241511881.
- [11] MANSUR, José Luis, Beatriz OLIVERI, Evangelina GIACOIA, David FUSARO a Pablo René COSTANZO. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients* [online]. 2022, **14**(9) [cit. 2025-05-10]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu14091900.
- [12] ALAKAŞ, Yusuf, Can CELILOĞLU, Orkun TOLUNAY a Selçuk MATYAR. The Relationship between Bronchiolitis Severity and Vitamin D Status. *Journal of*

*Tropical Pediatrics* [online]. 2021, 2021-08-01, **67**(4) [cit. 2025-06-12]. ISSN 0142-6338. Dostupné z: doi:10.1093/tropej/fmab081.

- [13] LU, Mengdi, Augusto A. LITONJUA, George T. O'CONNOR, et al. Effect of early and late prenatal vitamin D and maternal asthma status on offspring asthma or recurrent wheeze. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2021, **147**(4), 1234-1241.e3 [cit. 2025-06-12]. ISSN 00916749. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaci.2020.06.041.
- [14] TSUGAWA, Naoko, Mayu NISHINO, Akiko KUWABARA, Honami OGASAWARA, Maya KAMAO, Shunjiro KOBAYASHI, Junichi YAMAMURA a Satoshi HIGURASHI. Comparison of Vitamin D and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Human Breast Milk between 1989 and 2016–2017. *Nutrients* [online]. 2021, **13**(2) [cit. 2025-06-20]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu13020573.
- [15] HOLLIS, Bruce W., Carol L. WAGNER, Cynthia R. HOWARD, et al. Maternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* [online]. 2015, 2015-10-01, **136**(4), 625-634 [cit. 2025-06-12]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2015-1669.
- [16] DAWODU, Adekunle, Khalil M. SALAMEH, Najah S. AL-JANAHI, Abdulbari BENER a Naser ELKUM. The Effect of High-Dose Postpartum Maternal Vitamin D Supplementation Alone Compared with Maternal Plus Infant Vitamin D Supplementation in Breastfeeding Infants in a High-Risk Population. A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* [online]. 2019, **11**(7) [cit. 2025-06-12]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu11071632.
- [17] MOGIRE, Reagan M., Alireza MOROVAT, John Muthii MURIUKI, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in young African children. *BMC Medicine* [online]. 2021, **19**(1) [cit. 2025-05-11]. ISSN 1741-7015. Dostupné z: doi:10.1186/s12916-021-01985-8.

- [18] LIU, Zhu, Shiming HUANG, Xiaoli YUAN, Yan WANG, Yannan LIU a Jing ZHOU. The role of vitamin D deficiency in the development of paediatric diseases. *Annals of Medicine* [online]. 2023, 2023-12-12, **55**(1), 127-135 [cit. 2025-05-11]. ISSN 0785-3890. Dostupné z: doi:10.1080/07853890.2022.2154381.
- [19] UDAY, Suma a Wolfgang HÖGLER. Nutritional rickets & osteomalacia. *Indian Journal of Medical Research* [online]. 2020, **152**(4), 356-367 [cit. 2025-05-11]. ISSN 0971-5916. Dostupné z: doi:10.4103/ijmr.IJMR\_1961\_19.
- [20] CASTANO, Luis, Leire MADARIAGA, Gema GRAU a Alejandro GARCÍA-CASTAÑO. 25(OH)Vitamin D Deficiency and Calcifediol Treatment in Pediatrics. *Nutrients* [online]. 2022, **14**(9) [cit. 2025-05-11]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu14091854.
- [21] MILLER, Walter L. a Erik A. IMEL. Rickets, Vitamin D, and Ca/P Metabolism. *Hormone Research in Paediatrics* [online]. 2022, 2022-12-15, **95**(6), 579-592 [cit. 2025-05-11]. ISSN 1663-2818. Dostupné z: doi:10.1159/000527011.
- [22] BIASUCCI, Giacomo, Valentina DONINI a Giuseppe CANNALIRE. Rickets Types and Treatment with Vitamin D and Analogues. *Nutrients* [online]. 2024, **16**(3) [cit. 2025-05-14]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu16030416.
- [23] MAILHOT, Geneviève a John H. WHITE. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients* [online]. 2020, **12**(5) [cit. 2025-05-21]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu12051233.
- [24] BARONCELLI, Giampiero I., Pasquale COMBERIATI, Tommaso AVERSA, et al. Diagnosis, treatment, and management of rickets: a position statement from the Bone and Mineral Metabolism Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2024, 2024-4-19, **15** [cit. 2025-05-14]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2024.1383681.

- [25] FIAMENGHI, Verônica Indicatti a Elza Daniel de MELLO. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *Jornal de Pediatria* [online]. 2021, **97**(3), 273-279 [cit. 2025-05-27]. ISSN 00217557. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpmed.2020.08.006.
- [26] ALVES, Ana Gabriella P., Beatriz A.C. CRUVINEL, Raquel M. SCHINCAGLIA, Leonardo S. GODOI a Maria S. SILVA. Vitamin D supplementation reduces serum lipids of children with hypertriacylglycerolemia: A randomized, triple-masked, placebo-controlled crossover trial. *Nutrition* [online]. 2021, **89** [cit. 2025-05-27]. ISSN 08999007. Dostupné z: doi:10.1016/j.nut.2021.111296.
- [27] DE COSMI, Valentina, Alessandra MAZZOCCHI, Veronica D'ORIA, et al. Effect of Vitamin D and Docosahexaenoic Acid Co-Supplementation on Vitamin D Status, Body Composition, and Metabolic Markers in Obese Children: A Randomized, Double Blind, Controlled Study. *Nutrients* [online]. 2022, **14**(7) [cit. 2025-05-27]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu14071397.
- [28] WANG, Qiong, Qinlai YING, Wen ZHU a Junguo CHEN. Vitamin D and asthma occurrence in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Nursing* [online]. 2022, **62**, e60-e68 [cit. 2025-05-27]. ISSN 08825963. Dostupné z: doi:10.1016/j.pedn.2021.07.005.
- [29] AL-ZAYADNEH, Enas, Nedal Awad ALNAWAISEH, Salma AJARMEH, Areej Hamed ALTARAWNEH, Eman M ALBATAINEH, Eyas ALZAYADNEH, Alia SHATANAWI a Ebaa M ALZAYADNEH. Vitamin D deficiency in children with bronchial asthma in southern Jordan: a cross-sectional study. *Journal of International Medical Research* [online]. 2020, **48**(12) [cit. 2025-05-27]. ISSN 0300-0605. Dostupné z: doi:10.1177/0300060520974242.
- [30] MANOUSAKI, Despoina, Lavinia PATERNOSTER, Marie STANDL, et al. Vitamin D levels and susceptibility to asthma, elevated immunoglobulin E levels, and atopic dermatitis: A Mendelian randomization study. *PLOS Medicine* [online].

2017, 2017-5-9, **14**(5) [cit. 2025-05-27]. ISSN 1549-1676. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pmed.1002294.

[31] THAKUR, Chirag, Jogender KUMAR, Prawin KUMAR, Jagdish Prasad GOYAL, Kuldeep SINGH a Atul GUPTA. Vitamin-D supplementation as an adjunct to standard treatment of asthma in children: A randomized controlled trial (ViDASTA Trial). *Pediatric Pulmonology* [online]. 2021, **56**(6), 1427-1433 [cit. 2025-05-26]. ISSN 8755-6863. Dostupné z: doi:10.1002/ppul.25287.

[32] FORNO, Erick, Leonard B. BACHARIER, Wanda PHIPATANAKUL, et al. Effect of Vitamin D 3 Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children With Asthma and Low Vitamin D Levels. *JAMA* [online]. 2020, 2020-08-25, **324**(8) [cit. 2025-05-26]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2020.12384.

[33] KUMAR, Jogender, Prawin KUMAR, Jagdish Prasad GOYAL, et al. Vitamin D supplementation in childhood asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *ERJ Open Research* [online]. 2022, 2022-02-07, **8**(1), /erjor/8/1/00662-2021.atom [cit. 2025-05-27]. ISSN 2312-0541. Dostupné z: doi:10.1183/23120541.00662-2021.

[34] PAPPA, Helen M., Paul D. MITCHELL, Hongyu JIANG, et al. Maintenance of Optimal Vitamin D Status in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Clinical Trial Comparing Two Regimens. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2014, 2014-09-01, **99**(9), 3408-3417 [cit. 2025-05-27]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2013-4218.

[35] LI, Jinzhong, Ning CHEN, Dan WANG, Jie ZHANG a Xiaobing GONG. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease. *Medicine* [online]. 2018, **97**(46) [cit. 2025-05-27]. ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000012662.

[36] GUBATAN, John, Naomi D. CHOU, Ole Haagen NIELSEN a Alan C. MOSS. Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with

- clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2019, **50**(11-12), 1146-1158 [cit. 2025-05-27]. ISSN 0269-2813. Dostupné z: doi:10.1111/apt.15506.
- [37] VAN DER MEI, I A F. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* [online]. 2003, 2003-08-09, **327**(7410), 316-0 [cit. 2025-06-12]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.327.7410.316.
- [38] ALONSO, Alvaro a Miguel A. HERNÁN. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* [online]. 2008, 2008-07-08, **71**(2), 129-135 [cit. 2025-06-12]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34.
- [39] MOKRY, Lauren E., Stephanie ROSS, Omar S. AHMAD, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLOS Medicine* [online]. 2015, 2015-8-25, **12**(8) [cit. 2025-05-27]. ISSN 1549-1676. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pmed.1001866.
- [40] ZMIJEWSKI, Michal A. Vitamin D and Human Health. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2019, **20**(1) [cit. 2025-05-22]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20010145.
- [41] CIANFEROTTI, Luisella. Osteomalacia Is Not a Single Disease. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2022, **23**(23) [cit. 2025-05-22]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms232314896.
- [42] REMELLI, Francesca, Aurora VITALI, Amedeo ZURLO a Stefano VOLPATO. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients* [online]. 2019, **11**(12) [cit. 2025-05-23]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu11122861.
- [43] GRANIC, Antoneta, Tom HILL, Karen DAVIES, et al. Vitamin D Status, Muscle Strength and Physical Performance Decline in Very Old Adults: A Prospective Study. *Nutrients* [online]. 2017, **9**(4) [cit. 2025-06-12]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu9040379.

- [44] DAWSON-HUGHES, Bess. Vitamin D and muscle function. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [online]. 2017, **173**, 313-316 [cit. 2025-06-12]. ISSN 09600760. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsbmb.2017.03.018.
- [45] HOUSTON, Denise K., Janet A. TOOZE, Dorothy B. HAUSMAN, et al. Change in 25-Hydroxyvitamin D and Physical Performance in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* [online]. 2011, 2011-03-11, **66A**(4), 430-436 [cit. 2025-06-12]. ISSN 1079-5006. Dostupné z: doi:10.1093/gerona/glq235.
- [46] BOUILLON, Roger, Leen ANTONIO a Oscar Rosero OLARTE. Calcifediol (25OH Vitamin D3) Deficiency: A Risk Factor from Early to Old Age. *Nutrients* [online]. 2022, **14**(6) [cit. 2025-05-25]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu14061168.
- [47] BOUILLON, Roger, Despoina MANOUSAKI, Cliff ROSEN, Katerina TRAJANOSKA, Fernando RIVADENEIRA a J. Brent RICHARDS. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nature Reviews Endocrinology* [online]. 2022, **18**(2), 96-110 [cit. 2025-05-25]. ISSN 1759-5029. Dostupné z: doi:10.1038/s41574-021-00593-z.
- [48] CHOWDHURY, Rajiv., Setor KUNUTSOR, Anna VITEZOVA, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* [online]. 2014, 2014-04-01, **348**(apr01 2), g1903-g1903 [cit. 2025-06-13]. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.g1903.
- [49] WANG, Thomas J., Michael J. PENCINA, Sarah L. BOOTH, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* [online]. 2008, 2008-01-29, **117**(4), 503-511 [cit. 2025-06-13]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127.
- [50] FORD, John A, Graeme S MACLENNAN, Alison AVENELL, Mark BOLLAND, Andrew GREY a Miles WITHAM. Cardiovascular disease and vitamin D

supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis , ,. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2014, **100**(3), 746-755 [cit. 2025-06-13]. ISSN 00029165. Dostupné z: doi:10.3945/ajcn.113.082602.

- [51] MANSON, JoAnn E., Nancy R. COOK, I-Min LEE, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* [online]. 2019, 2019-01-03, **380**(1), 33-44 [cit. 2025-06-13]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1809944.
- [52] SCRAGG, Robert, Alistair W. STEWART, Debbie WAAYER, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study. *JAMA Cardiology* [online]. 2017, 2017-06-01, **2**(6) [cit. 2025-06-13]. ISSN 2380-6583. Dostupné z: doi:10.1001/jamacardio.2017.0175.
- [53] COLSTON, Kay, M. Joseph COLSTON a David FELDMAN. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* [online]. 1981, **108**(3), 1083-1086 [cit. 2025-06-13]. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/endo-108-3-1083.
- [54] ABE, Eriko, Chisato MIYAURA, Hiroyuki SAKAGAMI, Makoto TAKEDA, Kotaro KONNO, Tsutomu YAMAZAKI, Shusaku YOSHIKI a Takafumi SUDA. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 1981, **78**(8), 4990-4994 [cit. 2025-06-13]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.78.8.4990.
- [55] SCRAGG, Robert, Kay-Tee KHAW, Les TOOP, John SLUYTER, Carlene M. M. LAWES, Debbie WAAYER, Edward GIOVANNUCCI a Carlos A. CAMARGO. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk. *JAMA Oncology* [online]. 2018, 2018-11-01, **4**(11) [cit. 2025-06-13]. ISSN 2374-2437. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2018.2178.

- [56] MANSON, JoAnn E., Shari S. BASSUK a Julie E. BURING. Principal results of the VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [online]. 2020, **198** [cit. 2025-06-13]. ISSN 09600760. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105522.
- [57] SONG, Yiqing, Lu WANG, Anastassios G. PITTAS, Liana C. DEL GOBBO, Cuilin ZHANG, JoAnn E. MANSON a Frank B. HU. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [online]. 2013, 2013-05-01, **36**(5), 1422-1428 [cit. 2025-06-14]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/dc12-0962.
- [58] LU, Ling, Derrick A. BENNETT, Iona Y. MILLWOOD, et al. Association of vitamin D with risk of type 2 diabetes: A Mendelian randomisation study in European and Chinese adults. *PLOS Medicine* [online]. 2018, 2018-5-2, **15**(5) [cit. 2025-06-14]. ISSN 1549-1676. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pmed.1002566.
- [59] LI, Xinyi, Yan LIU, Yingdong ZHENG, Peiyu WANG a Yumei ZHANG. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [online]. 2018, **10**(3) [cit. 2025-06-14]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu10030375.
- [60] PITTAS, Anastassios G, Rolf JORDE, Tetsuya KAWAHARA a Bess DAWSON-HUGHES. Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2020, 2020-12-01, **105**(12), 3721-3733 [cit. 2025-06-14]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/clinem/dgaa594.
- [61] MUSAZADEH, Vali, Majid KERAMATI, Faezeh GHALICHI, et al. Vitamin D protects against depression: Evidence from an umbrella meta-analysis on interventional and observational meta-analyses. *Pharmacological Research* [online]. 2023, **187** [cit. 2025-06-15]. ISSN 10436618. Dostupné z: doi:10.1016/j.phrs.2022.106605.

- [62] BOULKRANE, Mohamed Said, Julia FEDOTOVA, Valentina KOLODYAZNAYA, Vincenzo MICALE, Filippo DRAGO, Annemieke Johanna Maria VAN DEN TOL a Denis BARANENKO. Vitamin D and Depression in Women: A Mini-review. *Current Neuropharmacology* [online]. 2020, 2020-03-20, **18**(4), 288-300 [cit. 2025-06-15]. ISSN 1570159X. Dostupné z: doi:10.2174/1570159X17666191108111120.
- [63] IMAI, Cindy M., Thorhallur I. HALLDORSSON, Gudny EIRIKSDOTTIR, et al. Depression and serum 25-hydroxyvitamin D in older adults living at northern latitudes – AGES-Reykjavik Study. *Journal of Nutritional Science* [online]. 2015, **4** [cit. 2025-06-14]. ISSN 2048-6790. Dostupné z: doi:10.1017/jns.2015.27.
- [64] MUTHURAMALINGAM, Avin, Vikas MENON, Ravi Philip RAJKUMAR a Vir Singh NEGI. Is Depression an Inflammatory Disease? Findings from a Cross-sectional Study at a Tertiary Care Center. *Indian Journal of Psychological Medicine* [online]. 2016, **38**(2), 114-119 [cit. 2025-06-20]. ISSN 0253-7176. Dostupné z: doi:10.4103/0253-7176.178772.
- [65] ZHANG, Yong, Donald Y M LEUNG, Brittany N RICHERS, Yusen LIU, Linda K REMIGIO, David W RICHES a Elena GOLEVA. Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. *The Journal of Immunology* [online]. 2012, 2012-03-01, **188**(5), 2127-2135 [cit. 2025-06-20]. ISSN 0022-1767. Dostupné z: doi:10.4049/jimmunol.1102412.
- [66] PARKER, Gordon B., Heather BROTHIE a Rebecca K. GRAHAM. Vitamin D and depression. *Journal of Affective Disorders* [online]. 2017, **208**, 56-61 [cit. 2025-06-15]. ISSN 01650327. Dostupné z: doi:10.1016/j.jad.2016.08.082.
- [67] GUR, Esra Bahar, Ayse GOKDUMAN, Guluzar Arzu TURAN, Sumeyra TATAR, Irem HEPYILMAZ, Esma Burcak ZENGIN, Fatma ESKICIOGLU a Serkan GUCLU. Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. 2014,

179, 110-116 [cit. 2025-06-15]. ISSN 03012115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2014.05.017.

- [68] MÁČOVÁ, Ludmila a Marie BIČÍKOVÁ. Vitamin D: Current Challenges between the Laboratory and Clinical Practice. *Nutrients* [online]. 2021, **13**(6) [cit. 2025-06-15]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu13061758.
- [69] ALONSO, Nerea, Sieglinde ZELZER, Gerald M. EIBINGER a Markus HERRMANN, Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance. *Calcified Tissue International* [online]. 2023, **112**(2), 158-177 [cit. 2025-06-17]. ISSN 1432-0827. Dostupné z: doi:10.1007/s00223-022-00961-5.
- [70] GIULIANI, Silvia, Verena BARBIERI, Angela Maria DI PIERRO, et al. LC-MS/MS based 25(OH)D status in a large Southern European outpatient cohort: gender- and age-specific differences. *European Journal of Nutrition* [online]. 2019, **58**(6), 2511-2520 [cit. 2025-06-20]. ISSN 1436-6207. Dostupné z: doi:10.1007/s00394-018-1803-1.
- [71] PLUDOWSKI, Pawel, Istvan TAKACS, Mihail BOYANOV, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients* [online]. 2022, **14**(7) [cit. 2025-06-18]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu14071483.
- [72] CASHMAN, Kevin, Christian RITZ a Mairead KIELY. Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses. *Nutrients* [online]. 2017, **9**(5) [cit. 2025-06-18]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu9050469.
- [73] RIZZOLI, René. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clinical and Experimental Research* [online]. 2021, **33**(1), 19-24 [cit. 2025-06-18]. ISSN 1720-8319. Dostupné z: doi:10.1007/s40520-020-01678-x.

- [74] MALIHI, Zarintaj, Zhenqiang WU, Alistair W STEWART, Carlene MM LAWES a Robert SCRAGG. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2016, **104**(4), 1039-1051 [cit. 2025-06-18]. ISSN 00029165. Dostupné z: doi:10.3945/ajcn.116.134981.
- [75] CASHMAN, Kevin D, Kelly M SEAMANS, Alice J LUCEY, Elisabeth STÖCKLIN, Peter WEBER, Mairead KIELY a Tom R HILL. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2012, **95**(6), 1350-1356 [cit. 2025-06-18]. ISSN 00029165. Dostupné z: doi:10.3945/ajcn.111.031427.
- [76] PÉREZ-CASTRILLON, Jose-Luis, Ricardo USATEGUI-MARTÍN a Pawel PLUDOWSKI. Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. *Nutrients* [online]. 2022, **14**(9) [cit. 2025-06-18]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu14091943.