ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023 **Eliška Chmelařová**

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

Eliška Chmelařová

Studijní obor: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví (B0914P360004)

SOUVISLOST HLADIN VITAMINU D S ONEMOCNĚNÍM COVID-19

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Marie Karlíková, Ph. D

PLZEŇ 2023

Zde se v tištěné verzi nachází zadání bakalářské práce.

Zde se v tištené verzi nachází zadání bakalářské práce.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl/a v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne ……

……

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Chmelařová Eliška

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Souvislost hladin vitaminu D s onemocněním COVID-19

Vedoucí práce: RNDr. Marie Karlíková, Ph. D

Počet stran – číslované: 44

Počet stran – nečíslované: 29

Počet příloh: 1

Počet titulů použité literatury: 98

Klíčová slova: vitamin D, deficit vitaminu D, COVID-19, SARS-CoV-2, virus, ACE2, imunitní systém, cytokinová bouře, laboratorní diagnostika

Souhrn:

Tato práce se zaměřuje na studium vztahu mezi sérovou hladinou vitaminu D a závažností průběhu onemocnění COVID-19, zároveň je zkoumán vliv věku a pohlaví na stav zásobení vitaminem D. Práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část. Teoretická část se zabývá charakteristikou vitaminu D, zejména jeho pleiotropními účinky na organismus s důrazem na jeho významnou roli v imunitním systému. Je zde také popsána problematika jeho nedostatku v populaci. Další část se zaměřuje na původce onemocnění – virus SARS-CoV-2 a klinický průběh onemocnění COVID-19. V závěru teoretické části jsou shrnuty poznatky o úloze vitaminu D při infekci virem SARS-CoV-2. Praktická část se zabývá statistickým vyhodnocením naměřených hladin 25(OH)D u pacientů s COVID-19 s různě těžkým průběhem a následným srovnáváním s hodnotami 25(OH)D u subjektů bez COVID-19. Práce prokázala vztah mezi množstvím 25(OH)D v krvi a závažností průběhu COVID-19.

Abstract

Surname and name: Chmelařová Eliška

Department: Department of paramedical science, medical diagnostics studies and public health

Title of thesis: Association of vitamin D concentrations with COVID-19 disease

Consultant: RNDr. Marie Karlíková, Ph. D

Number of pages – numbered: 44

Number of pages – unnumbered: 29

Number of appendices: 1

Number of literature items used: 98

Keywords: vitamin D, vitamin D defficiency, COVID-19, SARS-Cov-2, virus, ACE2, immune system, cytokine storm, laboratory diagnosis

Summary:

This study focuses on the possible relationship between vitamin D levels and the severity of the course of COVID-19, as well as the possible influence of age and gender on vitamin D status. The thesis is divided into theoretical and practical part. The theoretical part focuses on the characteristics of vitamin D, especially its pleiotropic effects on the organism with emphasis on its important role in the immune system. The problem of its deficiency in the population is also described. The next part focuses on the causative agent of the disease – the SARS-CoV-2 virus and the clinical course of the disease COVID-19. The theoretical part concludes with a summary of the role of vitamin D in COVID-19. The practical part focuses on statistical evaluation of measured 25(OH)D levels in COVID-19 patients with different severity and subsequent comparison with 25(OH)D levels in subjects without COVID-19 infection. The thesis proves a relationship between the amount of 25(OH)D in the blood and the severity of the course of COVID-19.

Předmluva

Nedostatek vitaminu D je celosvětovým problémem, který může mít různé negativní dopady na zdraví. Vitamin D totiž vykazuje celou řadu účinků na lidský organismus včetně vlivu na imunitní systém. Na jeho důležitou roli v obraně organismu proti infekčním chorobám odkazují i nové studie zabývající se jeho souvislostí s onemocnění COVID-19, vysoce přenosným respiračním onemocněním, které v roce 2020 zachvátilo prakticky celý svět. Cílem této práce je tedy zhodnotit souvislost mezi závažností onemocnění COVID-19 a stavem zásobení vitaminem D, zároveň poukázat na rizika při jeho nedostatku a případné výhody suplementace.

Poděkování

Ráda bych poděkovala RNDr. Marii Karlíkové, Ph. D za odborné vedení mé bakalářské práce včetně poskytování cenných rad a potřebných materiálů. Také děkuji Oddělení imunochemické diagnostiky FN Plzeň za poskytnutí dat, která byla využita pro výzkum v této práci a také doc. RNDr. Ladislavovi Pecenovi, CSc., který mi pomohl při statistickém zpracovávání těchto dat. Poděkování patří i mé rodině a příteli, kteří mi poskytovali podporu při psaní mé bakalářské práce.

OBSAH

SEZNAM GRAFŮ 11
SEZNAM OBRÁZKŮ 12
SEZNAM TABULEK 13
SEZNAM ZKRATEK 14
ÚVOD 17
TEORETICKÁ ČÁST 18
1 VITAMIN D 18
1.1 Charakteristika 18
1.2 Zdroje 19
1.3 Metabolismus 19
1.3.1 Biosyntéza 19
1.3.2 Katabolismus 21
1.3.3 Regulace metabolismu 21
1.4 Fyziologická potřeba 22
1.4.1 Skeletální účinky 22
1.4.2 Extraskeletální účinky 22
1.5 Stav zásobení populace vitaminem D 25
1.5.1 Suplementace 26
1.6 Laboratorní stanovení vitaminu D 27
2 ONEMOCNĚNÍ COVID-19 28
2.1 SARS-CoV-2 28
2.1.1 Struktura viru a replikační cyklus 29
2.1.2 Reakce imunitního systému 31
2.2 Průběh onemocnění 32
2.2.1 Způsob přenosu mezi lidmi 32
2.2.2 Inkubační doba a nakažlivost 32
2.2.3 Patofyziologie a klinický průběh 32
2.2.4 Mimoplicní komplikace 34
2.3 Laboratorní diagnostika SARS-CoV-2 35
2.3.1 Další laboratorní nálezy 35
3 SOUVISLOST VITAMINU D S ONEMOCNĚNÍM COVID-19 37
PRAKTICKÁ ČÁST 39
4 CÍL A ÚKOLY PRÁCE 39
4.1 Hlavní cíl 39
4.2 Dílčí cíle 39

5 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY 40
6 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU 41
7 METODIKA PRÁCE 42
7.1 Metoda stanovení vitaminu D 42
7.2 Statistická analýza 42
8 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ 44
8.1 Základní deskriptivní statistika souboru 44
8.1 Souvislost hladin vitaminu D s onemocněním COVID-19 45
8.2 Porovnání sledovaného souboru s kontrolním souborem 48
8.3 Vliv pohlaví na hladiny vitaminu D 52
8.4 Vliv věku na hladiny vitaminu D 53
DISKUZE 56
ZÁVĚR 60
SEZNAM LITERATURY 61
SEZNAM PŘÍLOH 73

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Rozdělení sledovaného souboru dle pohlaví 44
Graf 2 Distribuce hladin 25(OH)D v jednotlivých skupinách.....45
Graf 3 Procentuální zastoupení hladin 25(OH)D ve skupinách 46
Graf 4 Procentuální zastoupení pacientů s hladinou 25(OH)D >75 nmol/l ve skupinách...47
Graf 5 Rozdělení sledovaného souboru dle stavu zásobení vitaminem D 49
Graf 6 Rozdělení kontrolního souboru dle stavu zásobení vitaminem D 49
Graf 7 Frekvence stavu zásobení vitaminem D u sledovaného a kontrolního souboru.....50
Graf 8 Porovnání hladin 25(OH)D u sledovaného a kontrolního souboru 50
Graf 9 Znázornění průměrných hladin 25(OH)D u pacientů s různým průběhem COVID-19 a u subjektů z kontrolního souboru.....51
Graf 10 Porovnání hladin 25(OH)D u mužů a žen v kontrolním souboru.....52
Graf 12 Znázornění závislosti pohlaví a závažnosti COVID-19 na hladinách vitaminu D.53
Graf 14 Průměrné hladiny v jednotlivých věkových kategoriích kontrolního souboru.....54
Graf 15 Četnost pacientů v jednotlivých věkových kategoriích.....55
Graf 16 Porovnání průměrných hladin 25(OH)D u pacientů nad 65 let ve skupinách.....55

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Struktura vitaminu D_2 a D_3 18
Obrázek 2 Biosyntéza vitaminu D 20
Obrázek 3 Hydroxylace vitaminu D v játrech a ledvinách 21
Obrázek 4 Působení vitaminu D na vrozenou a adaptivní imunitu 25
Obrázek 5 Klasifikace koronavirů 28
Obrázek 6 Struktura virionu SARS-CoV-2 29
Obrázek 7 Replikační cyklus viru 30
Obrázek 8 Působení vitaminu D na ACE2 při infekci COVID-19 37

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Vitamin D – základní pojmy 19
Tabulka 2 Klasifikace stavu zásobení vitaminem D 26
Tabulka 3 Průběh infekce COVID-19 33
Tabulka 4 Rozdělení sledovaného souboru dle závažnosti průběhu COVID-19 44
Tabulka 5 Porovnání hladin 25(OH)D u jednotlivých skupin 45
Tabulka 6 Vyhodnocení párových T-testů hladin 25(OH)D u skupin 46
Tabulka 7 Analýza počtu pacientů dle dostatku/nedostatku vitaminu D ve skupinách 47
Tabulka 8 Vyhodnocení Wilcoxonova testu 25(OH)D u skupin 48
Tabulka 9 Deskripce hladin 25(OH)D u sledovaného a kontrolního souboru 48
Tabulka 10 Porovnání hladin 25(OH)D u jednotlivých skupin sledovaného souboru a kontrolního souboru 51
Tabulka 11Porovnání hladin 25(OH)D u mužů a žen v kontrolním souboru 52
Tabulka 12 Porovnání hladin 25(OH)D u mužů a žen ve sledovaném souboru 53
Tabulka 13 Rozdělení kontrolního souboru na skupiny dle věku 54

SEZNAM ZKRATEK

$1,24,25(OH)_3D$ ..... 1,24,25-trihydroxyvitamin D, 1,24,25-trihydroxycholekalciferol

$1,25(OH)_2D$ ..... 1,25-dihydroxycholekalciferol, kalcitriol

$24,25(OH)_2D$ ..... 24,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxycholekalciferol

25(OH)D ..... 25-hydroxyvitamin D, kalcidiol

ACE2 ..... angiotensin-converting enzyme 2 (angiotensin-konvertující enzym 2)

ALT ..... alaninaminotransferáza

ANOVA ..... analysis of variance (statistický test rozptylu hodnot)

APC ..... antigen presenting cell (antigen prezentující buňka)

APTT ..... aktivovaný parciální tromboplastinový test

ARDS ..... acute respiratory distress syndrome (syndrom akutní dechové tísně)

AST ..... aspartátaminotransferáza

CD ..... cluster of differentiation (diferenciační skupina)

CLIA ..... chemiluminescence immunoassay (chemiluminiscenční imunoanalýza)

CoV ..... coronavirus (koronavirus)

COVID-19 ..... coronavirus disease 2019 (koronavirové onemocnění 2019)

CRP ..... C-reaktivní protein

CYP ..... cytochromy P450

DBP ..... vitamin D-binding protein (vitamin D vázající protein)

DEQAS ..... Decentralized evaluation quality assurance system guidance

DNA ..... deoxyribonucleic acid (deoxyribonukleová kyselina)

ECL..... electrochemiluminescence (elektrochemiluminiscence)

EHK..... externí hodnocení kvality

ELISA..... enzyme-linked immunosorbent assay (enzymoimunoanalýza)

FGF23..... fibroblast growth factor 23 (fibroblastový růstový faktor 23)

GIT ..... gastrointestinální trakt

HFNO ..... high flow nasal oxygen (vysokoprůtoková kyslíková nasální terapie)

Ig..... imunoglobulin

IL ..... interleukin

INF..... interferon

LDH..... laktátdehydrogenáza

LFIA ..... lateral flow immunoassays (laterální průtoková imunoanalýza)

MHC..... major histocompatibility complex (hlavní histokompatibilní komplex)

MERS ..... Middle East respiratory dyndrome (blízkovýchodní respirační syndrom)

NK ..... natural killer („přirozený zabiják“)

PCR..... polymerase chain reaction (polymerázová řetězová reakce)

PRR..... pattern recognition receptor (receptory rozpoznávající molekulové vzory)

PT ..... prothrombin time (protrombinový čas)

PTH..... parathormon

RAAS..... systému renin–angiotensin–aldosteron

RANK ..... receptor activator of nuclear factor kappa-B (receptor aktivátoru jaderného faktoru kappa-B)

RANKL ..... receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (receptor aktivátoru jaderného faktoru kappa-B ligandu)

RBD ..... receptor-binding domain (receptorově vazebná doména)

RdRp ..... RNA-dependent RNA polymerase (RNA-dependentní RNA polymeráza)

RNA ..... ribonucleic acid (ribonukleová kyselina)

SARS ..... severe acute respiratory syndrome (těžký akutní respirační syndrom)

TLR ..... toll-like receptor

TMPRSS2 ..... transmembránová serinová proteáza 2

UPV ..... umělá plicní ventilace

UV ..... ultraviolet (ultrafialové)

UVB ..... ultraviolet B (ultra fialové záření typu B)

VDR ..... receptor vitaminu D

VDSP ..... Vitamin D standardization program (Program standardizace vitaminu D)

VNT ..... virus-neutralizační test

WHO ..... Word health organization (Světová zdravotnická organizace)

ÚVOD

Vitamin D se řadí mezi steroidní hormony a jeho hlavní funkcí je regulace kalciofosfátového metabolismu, proto je nezbytný pro správnou mineralizaci kostí. Kromě toho má vitamin D celou řadu dalších účinků na lidský organismus – podporuje fyziologickou funkci imunitního sytému a hraje roli v obraně proti kardiovaskulárním či nádorovým onemocněním. Objevují se také výzkumy pozorující jeho benefitní vliv na onemocnění COVID-19.

COVID-19 je infekční onemocnění způsobené koronavirem SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 byl poprvé identifikován v roce 2019 v čínském městě Wu-chan a od té doby se rychle rozšířil po celém světě a způsobil pandemii COVID-19. Mezi nejčastější příznaky COVID-19 patří horečka, kašel, únava, bolest svalů, bolest hlavy, ztráta chuti a čichu. Někteří lidé mohou mít také dušnost nebo bolesti na hrudi. COVID-19 může mít různě závažný průběh od mírných příznaků až po závažné komplikace např. zápal plic, selhání orgánů nebo dokonce smrt. U některých lidí může COVID-19 vést k přehnané imunitnímu odpovědi, která může způsobit zánětlivou reakci v těle. Tato přehnaná imunitní reakce, nazývaná cytokinová bouře, může poškodit orgány např. plíce, srdce a játra, což vede k závažným zdravotním komplikacím. Naopak u některých jedinců s oslabeným imunitním systémem, například u starších lidí nebo lidí s chronickými onemocněními, může být imunitní reakce na COVID-19 nedostatečná.

Souvislost vitaminu D s COVID-19 je v současné době aktivně řešené téma, výsledky studií se však často neshodují. Toto téma jsem si zvolila jako svou bakalářskou práci, jelikož si myslím, že je důležité prohlubovat poznatky v této oblasti. Zároveň jsem chtěla poukázat na velmi častý nedostatek vitaminu D v populaci a zdůraznit jeho prospěšné účinky na organismus.

TEORETICKÁ ČÁST

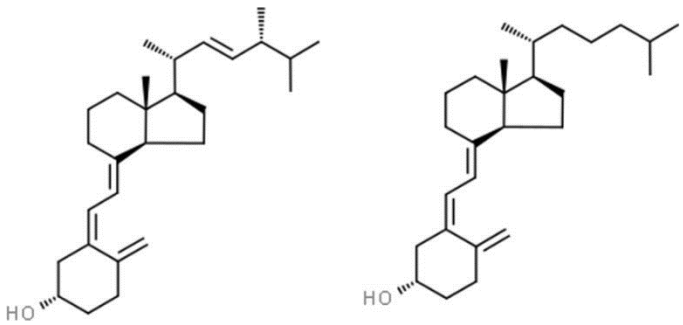
1 VITAMIN D

1.1 Charakteristika

Vitamin D se historicky řadí do skupiny vitaminů rozpustných v tucích, dnes již však víme, že se zároveň jedná o prekurzor hormonů, jejichž hlavní funkcí je regulace metabolismu vápníku a fosfátů. Chemicky se řadí mezi steroidy, což jsou deriváty cholesterolu. Vitamin D tak snadno prochází membránou do buňky, kde se váže na jaderný vitamin D receptor (VDR) a dokáže tak regulovat celou řadu genů účastnící se buněčné diferenciace, replikace a imunitní reakce (Holick, 2021; Racek, 2021).

Rozlišujeme jeho dvě hlavní formy lišící se chemickou strukturou postranních řetězců. Vitamin D_2 neboli ergokalciferol vzniká z ergosterolu, který se vyskytuje jen u hub a rostlin, zatímco vitamin D_3 neboli cholekalciferol je syntetizován v těle vyšších organismů z 7-dehydrocholesterolu působením ultrafialového záření (Banerjee et al., 2021).

Obrázek 1 Struktura vitaminu D_2 a D_3



ergokalciferol (D_2) **cholekalciferol (D_3)**

Zdroj: Bokhari a Albaik, 2020; upraveno

Metabolismus obou látek je obdobný, proto termín „vitamin D“ bez bližší specifikace odkazuje na obě formy, ať už D_2, nebo D_3. Vitamin D exogenního i endogenního původu je biologicky neaktivní, biologicky aktivním se stává až po dvou hydroxylacích na uhlíku 25 a 1 (Bikle, 2014).

V tabulce 1 jsou pro přehlednost uvedeny nejčastější pojmy, s kterými se setkáváme v literatuře týkající se vitaminu D.

Tabulka 1 Vitamin D – základní pojmy

Parametr	Název	Původ	Místo vzniku
vitamin D_2	ergokalciferol	rostlinný	vzniká v rostlinách
vitamin D_3	cholekalciferol	živočišný	vzniká v kůži člověka, je obsažen v potravinách živočišného původu
25- hydroxyvitamin D 25(OH)D	25-hydroxycholekalciferol kalcidiol	živočišný	vzniká hydroxylací vitaminu D_2 nebo D3 v játrech
1,25-dihydroxyvitamin D 1,25(OH)D	25-hydroxycholekalciferol kalcitriol	živočišný	vzniká hydroxylací v ledvinách a tkáních

1.2 Zdroje

Více než 90 % potřebného vitaminu D získá tělo endogenní produkcí díky slunečnímu záření, respektive díky jeho UVB složce. Syntézu vitaminu D v kůži ovlivňují faktory jako doba expozice záření, úhel osvitu, zeměpisná šířka, roční období, denní doba, užívání opalovacího krému či míra zakrytí kůže oblečením (Dominguez et al., 2021; Kulda, 2012). Některé studie tvrdí, že i pigmentace kůže má vliv na jeho syntézu, jelikož kožní pigment melanin absorbuje a rozptyluje UV záření (Libon et al., 2013) V zeměpisných šířkách ČR je dostatečný přívod UV zářením pouze od května do října, slunce v zimních měsících má totiž malý úhel osvitu (Bischofova et al., 2018).

Potravinové zdroje nejsou tak významné, jelikož potraviny bohaté na vitamin D nebývají obecně každodenní součástí stravy (Dominguez et al., 2021). Ryby, vaječné žloutky nebo vnitřnosti jako např. játra (zejména treščí) jsou dobrým zdrojem vitaminu D_3. Některé houby jsou zdrojem vitaminu D_2, tato forma však není pro tělo tolik efektivní, jelikož se hůře vstřebává. Vitamin D_2 se komerčně používá k obohacení některých potravin, mezi ně patří např. mléko, cereálie nebo pomerančové džusy. Spektrum těchto potravin v České republice však není tak široké jako je tomu např. v amerických obchodních řetězcích. (Lamberg-Allardt, 2006; Bischofova et al., 2018).

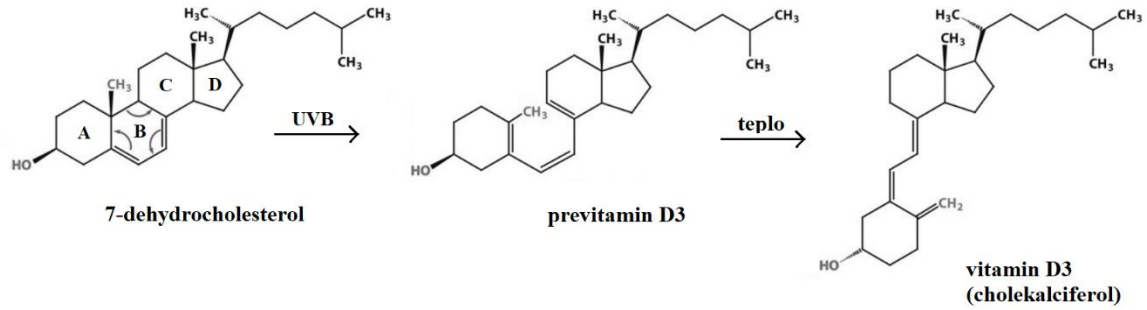
1.3 Metabolismus

1.3.1 Biosyntéza

Vitamin D_3 (cholekalciferol) se tvoří v kůži ze 7-dehydrocholesterolu dvoustupňovým procesem. 7-dehydrocholesterol se působením UVB záření přeměňuje na previtamin D_3, který se pak při tělesné teplotě procesem izomerizace přeměňuje na vitamin D_3. Při

déletrvající expozici UVB záření dochází k přeměně na biologicky inaktivní izomery, proto nemůže tímto způsobem dojít k intoxikaci vitaminem D (Bikle, 2014; Kulda 2012).

Obrázek 2 Biosyntéza vitaminu D



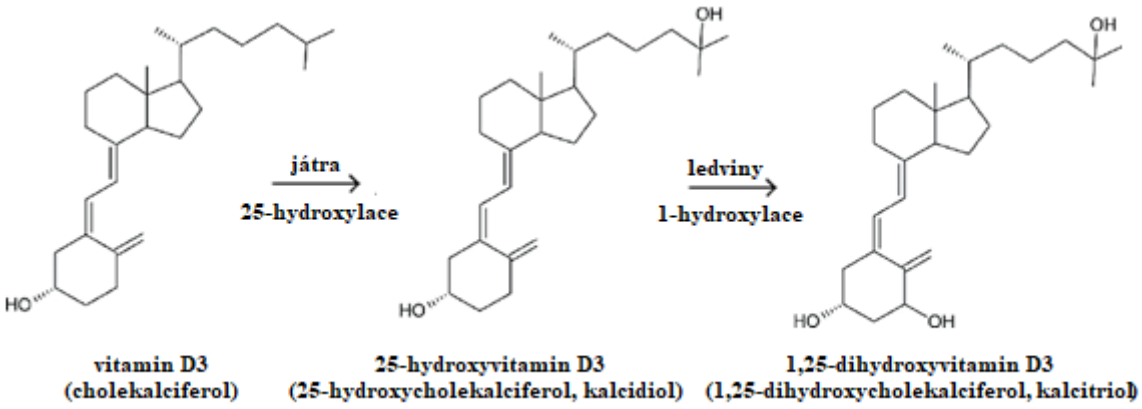
Zdroj: vlastní zpracování dle Kulda, 2012

Vzniklý vitamin D_3 je uvolňován do cirkulace a je transportován do jater navázaný na DBP (vitamin D vázající protein), popřípadě na albumin nebo v lipoproteinech (Kulda, 2012). Právě pomocí lipoproteinových částic tzv. chylomikronů je krví transportován vitamin D_3 i D_2 získaný z potravinových zdrojů (Ramasamy, 2020).

Vitamin D vyžaduje dvě následné hydroxylace, aby se mohl stát aktivním hormonem. K první hydroxylaci, která probíhá hlavně v játrech, dochází na uhlíku 25. Tato reakce je katalyzována enzymy tzv. 25-hydroxylázami, z nichž nejvýznamnější je CYP2R1, jelikož je vysoce specifická a dokáže hydroxylovat D_3 i D_2 formu (Saponaro et al., 2020; Racek 2021). Tímto způsobem vzniká 25(OH)D (25-hydroxyvitamin D, kalcidiol), který je z jater transportován pomocí DBP do ledvin (Kulda, 2012).

V buňkách renálních tubulů či v jiných tkání s výskytem VDR se nachází enzym 1-α-hydroxyláza (CYP27B1), který katalyzuje hydroxylaci na uhlíku 1, čímž vytváří aktivní formu vitaminu D $1,25(OH)_2D$ (1,25-dihydroxycholekalciferol, kalcitriol) (Dominguez et al., 2021).

Obrázek 3 Hydroxylace vitaminu D v játrech a ledvinách



Zdroj: Ramalho et al., 2017; upraveno

Pro činnost vitaminu D je kromě aktivity příslušných enzymů důležitá vazba $1,25(OH)_2D$ na VDR, což je transkripční faktor nacházející se v různé míře téměř ve všech buňkách. Aktivovaný vitamin D tak ovlivňuje expresi mnoha různých genů (Bikle a Christakos, 2020).

1.3.2 Katabolismus

Pro 25(OH)D i $1,25(OH)_2D$ existují katabolické enzymy tzv. 24-hydroxylázy, z nichž nejvýznamnější je CYP24A1. Hydroxylací uhlíku 24 kalcitriolu vzniká $1,24,25(OH)_3D$, z kterého pak následně vzniká biologicky inaktivní kyselina kalcitroová. Z kalcidiolu hydroxylací uhlíku 24 vzniká relativně neaktivní metabolit $24,25(OH)_2D$, čímž se snižuje množství $25(OH)_2D$ připravené k aktivaci. Hydroxylací uhlíku 23 vzniká řada inaktivních metabolitů (Bikle a Christakos 2020; Kulda 2012).

1.3.3 Regulace metabolismu

Účinky $1,25(OH)_2D$ musí být přísně regulovány prostřednictvím řady negativních a pozitivních zpětných vazeb vedoucích ke změnám exprese hydroxyláz. Metabolismus vitaminu D může být ovlivněn např. nízkým obsahem vápníku a fosfátů v potravě, což vede ke zvýšené hladině parathormonu (PTH), který indukuje syntézu 1-α-hydroxylázy. Samotný $1,25(OH)_2D$ negativně reguluje gen 1-α-hydroxylázy a potlačuje produkci PTH na úrovni transkripce. Naopak 24-hydroxylázy jsou stimulovány $1,25(OH)_2D$ a inhibovány nízkým obsahem vápníku a PTH.

Také fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23) reguluje metabolismus vitaminu D, jelikož snižuje zpětnou resorpci fosfátů v proximálním tubulu a tím podporuje jejich

vylučování ledvinami. Zvýšený FGF23 potlačuje expresi 1-α-hydroxylázy a indukuje expresi 24-hydroxylázy, čímž působí na snížení hladiny $1,25(OH)_2D$.

Význam pro regulaci mají i další hormony např. kalcitonin, který stimuluje produkci $1,25(OH)_2D$ a je důležitý hlavně během laktace, kdy je zvýšená potřeba vápníku. Také byl dokázán přímý vliv kalcitoninu na transkripci 1-α-hydroxylázy v ledvinách. Předpokládá se, že také prolaktin, který je během laktace zvýšený, může stimulovat produkci 1-α-hydroxylázy (Henry, 2011).

1.4 Fyziologická potřeba

Vzhledem k hojnému výskytu VDR v různých tkáních má vitamin D řadu účinků na lidský organismus. Nedostatek vitaminu D tak může vést k řadě zdravotních problémů a komplikacím (Zmijewski, 2019; Holick, 2017).

1.4.1 Skeletální účinky

Jednou ze základních rolí vitaminu D je regulace kalciové a fosfátové homeostázy, čímž napomáhá správné mineralizaci kostní matrice. Vitamin D zvyšuje absorpci vápníku ve střevě tak, že se naváže na VDR, což vede k následnému ovlivnění transkripce genů. Takto je stimulována exprese např. calbindinu, což je protein, který napomáhá přenosu vápníku do buněk střevního epitelu a odtud následně do cirkulace. Vitamin D současně zvyšuje absorpci fosfátů ve střevě a v ledvinách. Mimo to vitamin D nepřímo působí na vápník a fosfor regulací hladiny PTH, který stimuluje novotvorbu i odbourávání kostní tkáně (Palička, 2011; Palička, 2013; Wacker a Holick, 2013; Racek et al., 2021).

Vitamin D stimuluje systém RANKL-RANK, který indukuje zrání osteoklastů, zároveň inhibuje aktivitu 1-α-hydroxylázy a stimuluje aktivitu 24-hydroxylázy. Zralý osteoklast vyplavuje z kosti vápník a fosfor, čímž je udržována jejich hladina v krvi a podporována mineralizace skeletu (Palička, 2011; Wacker a Holick 2013).

1.4.2 Extraskeletální účinky

Vitamin D zřejmě hraje také roli v obraně proti kardiovaskulárním onemocněním, jelikož v myokardu i v buňkách cév je hojně přítomen VDR, a navíc je zde vysoká aktivita 1-α-hydroxylázy (Palička, 2013). Vitamin D je považován za negativní regulátor systému renin–angiotensin–aldosteron (RAAS). RAAS je komplexní endokrinní systém, který hraje klíčovou roli v regulaci homeostázy, krevního tlaku a intravaskulárního objemu (de la Guía-Galipienso et al., 2021; Hsueh, 2011). Systém je založen na konverzi angiotensinogenu na angiotensin I za katalýzy pomocí reninu a následné konverzi angiotensinu I na angiotensin

II katalyzované pomocí ACE2 (Honardoost et al., 2020). Deficit vitaminu D tedy může vést k nadměrné aktivaci RAAS vedoucí k hypertenzi (McMullan et al., 2022). Kromě toho vitamin D reguluje růst a diferenciaci buněk endotelu tepen, jeho zvýšená exprese snižuje expresi adhezivních buněk, reguluje dozrávání makrofágů i expresi prozánětlivých cytokinů. Vitamin D dokáže ovlivnit kalcifikaci aterosklerotických lézí a pomáhá tak předejít ateroskleróze (Majer, 2011; Majer, 2020; de la Guía-Galipienso et al., 2021).

Bylo prokázáno, že VDR je exprimován i nádorovými buňkami, proto se předpokládá jeho role v patogenezi a progresi rakoviny. Jeho potenciální role byla podpořena několika objevenými mechanismy zahrnující regulaci buněčného růstu a diferenciace, vliv na apoptózu, mezibuněčné kontakty, angiogenezi, imunitní systém i jeho interakci se střevním mikrobiomem (Saponaro et al., 2020; Henn et al., 2022).

Tendenci k nižším sérovým hladinám mají zejména obézní lidé. Obezita obecně zvyšuje riziko dalších následků spojovaných s deficiencí vitaminu D, mezi ně patří např. diabetes typu 2, hypertenze, kardiovaskulární choroby či osteoartritida (Palička, 2013; Walsh et al., 2017).

1.4.2.1 Vliv na imunitní systém

Dnes je známa i jeho velmi důležitá schopnost modulace vrozené a adaptivní imunity. VDR je přítomen ve všech buňkách imunitního systému, zejména pak u profesionálních antigen prezentujících buněk (APC) a aktivovaných B a T lymfocytů. Vazba vitaminu D je nutná při aktivaci protizánětlivé reakce a rozvoji imunitní odpovědi (Šterzl a Pikner, 2019; Aranow, 2011).

Po navázání na receptor je vitamin D schopen regulovat genovou expresi specifických antimikrobiálních proteinů (např. cathelcidinu), které zvyšují schopnost buněk intracelulárně destruovat bakterie. Důležitou roli zde hrají i tzv. Toll like receptory (TLR), které kromě schopnosti ovlivnění produkce řady antibakteriálních peptidů a cytokinů indukují expresi VDR a zvyšují aktivitu 1-α-hydroxylázy u monocytů a makrofágů (Vasheghani et al., 2022).

Vitamin D dokáže aktivovat diferenciaci monocytů na makrofágy schopné fagocytózy. Dále blokuje uvolnění prozánětlivých cytokinů a chemokinů a ovlivňuje prezentaci antigenu T lymfocytům skrz inhibici dozrávání dendritických buněk. Navíc jeho vazba na VDR jaderný receptor potlačuje expresi MHC molekul II. třídy, které jsou zodpovědné za

prezentaci antigenů T lymfocytům. Vitamin D také dokáže zablokovat expresi TLR 2 a TLR 4 na monocytech, a tím zablokovat zánětlivou reakci. Vitamin D se tedy může uplatnit nejen při eliminaci patogenu, ale i při blokování přirozené imunity, čímž je organismus chráněn před nadměrnou aktivací imunopatologické reakce, což má velký význam např. v případě cytokinové bouře u onemocnění COVID-19 (Šterzl a Pikner, 2019; Aranow 2011; Sochorová a Bartůňková, 2007).

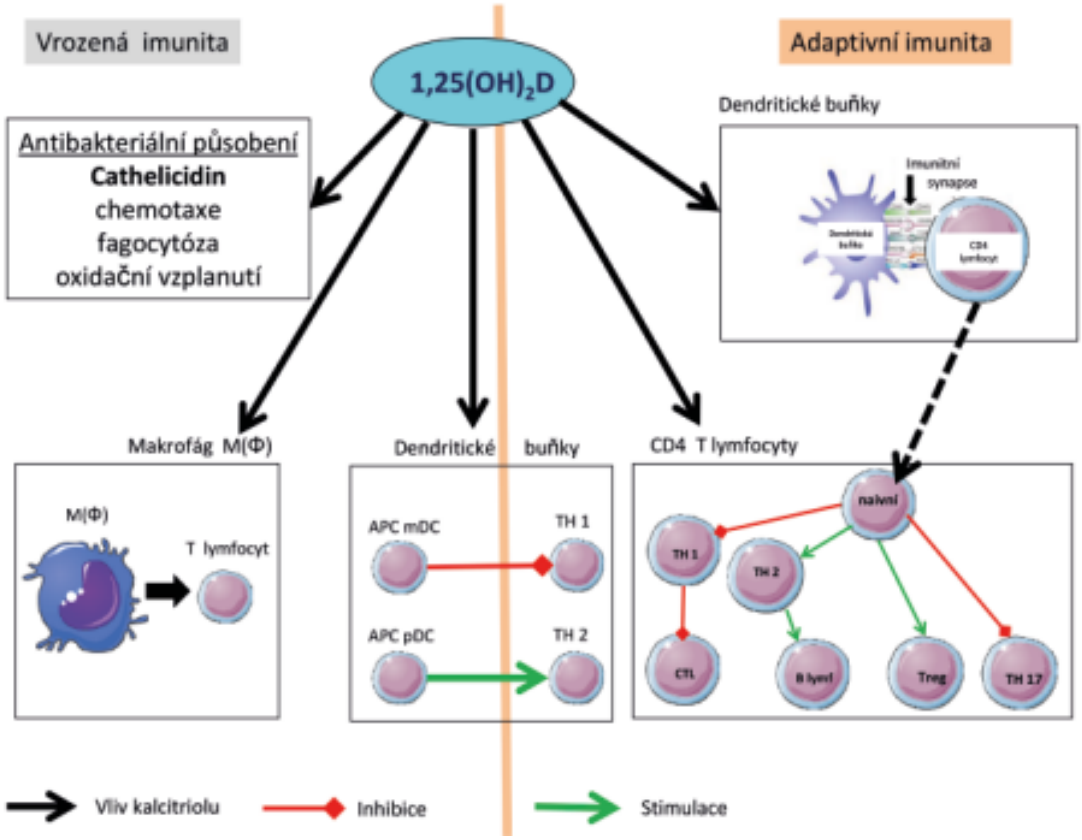
Kromě působení v oblasti přirozené imunity má vitamin D i důležité funkce v adaptivní imunitě. V případě nedostatečného množství vitaminu D nejsou T lymfocyty schopné aktivace. Zjistilo se, že vitamin D snižuje produkci INF-γ, IL-12 a IL-2 TH1 lymfocyty a zároveň zvyšuje produkci IL-4, IL-5 a IL-10 TH2 lymfocyty. V návaznosti na přirozenou imunitu také záleží, zda působí na myeloidní či plazmatické dendritické buňky. Vitamin D inhibuje hlavně myeloidní dendritické buňky, které jsou hlavními APC při aktivaci TH1 lymfocytů, kdežto plazmoidní dendritické buňky jsou důležité při aktivaci TH2 lymfocytů. Je tedy pravděpodobné, že by vitamin D mohl aktivovat přesmyk mezi TH1 a TH2 imunitní odpovědí a tím zabraňovat poškození tkání cytotoxickou reakcí (Šterzl a Pikner 2019; Palička 2011).

Vitamin D také inhibuje produkci IL-6, který stimuluje aktivaci TH-17 lymfocytů hrajících roli v autoimunitě. Tento fakt podporují i práce prokazující vazbu mezi nedostatkem vitaminu D a vznikem autoimunitních chorob. Mezi takové onemocnění patří např. roztroušená skleróza, diabetes 1. typu nebo systémový lupus erythematodes. V jejich rozvoji může bránit i zvýšený počet tzv. Treg lymfocytů, které jsou indukované vitaminem D. Zároveň je ale jejich zvýšená hladina odpovědná za potlačení protiinfekční a protinádorové imunity (Šterzl a Pikner 2019; Sochorová a Bartůňková 2007).

Aktivace B lymfocytů je taktéž umožněna za přítomnosti vitaminu D. Zároveň vitamin D dokáže inhibovat diferenciaci plazmatických buněk na paměťové a přesmyk jednotlivých tříd imunoglobulinů (Šterzl a Pikner, 2019).

Vliv vitaminu D na imunitní systém souvisí se vznikem a rozvojem infekčních onemocnění. Existuje řada studií, které uvádí, že jeho nedostatek zvyšuje riziko onemocnění jako je tuberkulóza, chřipka nebo COVID-19. V těchto případech se doporučuje jeho suplementace, díky rozdílným výsledkům studií však zatím neexistuje solidní důkaz, který by potvrzoval jeho přímý vliv (Taha et al., 2021).

Obrázek 4 Působení vitaminu D na vrozenou a adaptivní imunitu



Zdroj: Šterzl a Pikner, 2019

1.5 Stav zásobení populace vitaminem D

Nedostatek vitaminu D v organismu, jakožto globální zdravotní problém, je zapříčiněn hlavně životním stylem a prostředím. Organismus často není vystaven potřebnému slunečnímu záření a nedochází tak k dostatečně tvorbě vitaminu D. Existuje ale i spojitost nižších hladin vitaminu D s dalšími faktory, mezi ně patří např. některá autoimunitní onemocnění, alergie, neurodegenerativní onemocnění, onkologická onemocnění, nemoci kůže, infekce, nedostatečná funkce ledvin či jater nebo užívání různých léků. Také roční období má významný vliv na hladinu vitaminu D díky změně intenzity UV záření (Holick, 2017; Charoenngam a Holick, 2020; Kopeček a Höschl, 2020).

Naopak toxicita vitaminu D je velmi vzácná, výjimku tvoří jedinci, kteří mají přecitlivělost na vitamin D např. osoby se syndromem Williams-Beuren, osoby s idiopatickou infantilní hyperkalcémií, osoby s granulomatózními onemocněními či některými lymfomy (Pludowski et al., 2018). U zdravých jedinců je nadbytek obvykle způsoben dlouhodobým

nadužíváním přípravků s vitaminem D nebo jeho analogů, nedochází k němu nadměrnou expozicí kůže slunci ani konzumací potravin (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018).

Vzhledem k pleiotropním účinkům vitaminu D se v poslední době zvyšuje frekvence jeho testování. Hladina, která by definovala jeho deficit je však stále nejasná. (Amrein et al., 2020). Nejlepším ukazatelem stavu vitaminu D v organismu je sérová koncentrace 25(OH)D, protože zahrnuje vitamin D vytvořený v kůži i získaný z potravy (Kulda, 2012). Optimální hladina 25(OH)D v krvi je 75–250 nmol/l (30–100 ng/ml) (tabulka 2). Deficit vitaminu D je nejčastěji definován jako hodnota sérové koncentrace 25(OH)D <50 nmol/l (20 ng/ml), dle americké Endokrinologické společnosti je dolní hranicí již 75nmol/l (30 ng/ml). Za závažný nedostatek vitaminu D se považuje hodnota <30 nmol/l (12 ngm/l), která výrazně zvyšuje riziko osteomalacie a křivice (Amrein et al., 2020; Maratová et al., 2018).

Tabulka 2 Klasifikace stavu zásobení vitaminem D

Sérová koncentrace 25-OH D (ng/ml)	Sérová koncentrace 25-OH D (nmol/l)	Klasifikace stavu zásobení
<20	<50	Deficit
20–30	50–75	Nedostatek
30–100	75–250	Dostatek
>100	>250	Horní bezpečnostní limit

Zdroj: Vlastní zpracování dle Holick et al., 2021

1.5.1 Suplementace

O hodnotě přesné koncentrace 25(OH)D, která by definovala jeho deficit se stále vedou spory. Stejně tak je tomu i při jeho suplementaci, která se kromě zdravého životního stylu a dostatku slunečního záření doporučuje k dosažení a udržení optimální koncentrace 25(OH)D. Tato „ideální“ dávka je však velmi individuální a je specifikována dle věku, tělesné hmotnosti, etnické příslušnosti, zeměpisné šířky bydliště či stravovacích a kulturních zvyklostí. (Maratová et al., 2018; Pludowski et al., 2018).

Do roku 2010 byla dávka 200 IU/den (5 µg/den) vitaminu D považována za dostatečnou v rámci prevence křivice, tento předpoklad však nezahrnoval ostatní fyziologické účinky vitaminu D. I dnes jsou poznatky o suplementaci vitaminu D různorodé, většina studií doporučuje u dospělých v průměru 600–1000 IU/den (15–25 µg/den), některé zdroje doporučují dávku až 1500–2000 IU/den (37,5–50 µg/den). Evropské směrnice doporučují u dospělých 600 IU/den (15 µg/den), v zimním období je doporučováno 1000 IU/den (25

µg/den). Při léčbě se může podávat až 3000–4000 IU/den (75–100 µg/den) (Pludowski et al., 2018; Lips et al., 2019; Bouillon et al., 2022; Vyskočil, 2011).

1.6 Laboratorní stanovení vitaminu D

Ačkoli je $1,25(OH)_2D$ biologicky aktivní formou vitaminu D, nejlepším indikátorem, zda má pacient dostatek vitaminu D je sérová koncentrace 25(OH)D, která zahrnuje exogenní přívod vitaminu D potravou i vitamin D vytvořený endogenně v kůži. Poločas cirkulace $1,25(OH)_2D$ je pouze 4-6 hodin, zatímco 25(OH)D má poločas rozpadu přibližně 2-3 týdny. Zároveň cirkulující hladiny $1,25(OH)_2D$ jsou tisíckrát nižší než hladiny 25(OH)D. Z těchto důvodu je stanovení $1,25(OH)_2D$ jako ukazatele stavu vitaminu D nepoužitelné, využívá se ale k diagnostice některých poruch metabolismu vápníku (Stárka, 2007; Kulda, 2012; Holick 2009).

V současnosti je sérová hladina 25(OH)D stanovována především metodami automatizované imunoanalýzy nebo pomocí kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS) (Holick, 2009; Galior, 2018).

Imunoanalytické metody (např. CLIA, ECL) jsou rutinně používané v řadě klinických laboratoří. Výhodou je automatizace a rychlost vyhodnocení, mezi nevýhody ale patří nespecifičnost použitých protilátek a významné interference, jelikož $25(OH)D_2$, $25(OH)D_3$ a jejich metabolity jsou měřeny jako směs. Zkřížená reaktivita metabolitů může snižovat specifičnost metod, hodí se proto např. pro sledování vlivu suplementace, nehodí se však pro populační studie.

Chromatografické metody (např. LC-MS/MS) umožňují oddělit a kvantifikovat metabolity vitaminu D. Nevýhodou je však složité technické vybavení a časově náročná příprava i vyhodnocení, proto se používají zejména ve výzkumných laboratořích (Máčová a Bičíková, 2021; Windirchova et al., 2021)

K dosažení srovnatelnosti výsledků je třeba provádět standardizaci metod. Nejuznávanější program externího hodnocení kvality (EHK) je pravděpodobně DEQAS, který pravidelně rozesílá kontrolní vzorky do laboratoří a následně vyhodnocuje reprodukovatelnost výsledků. Důležité je také zmínit Program standardizace vitaminu D (VDSP), který se snaží o standardizaci měření 25(OH)D s cílem zlepšit péči o pacienty (Friedecký a Vávorvá, 2011; Máčová a Bičíková, 2021).

2 ONEMOCNĚNÍ COVID-19

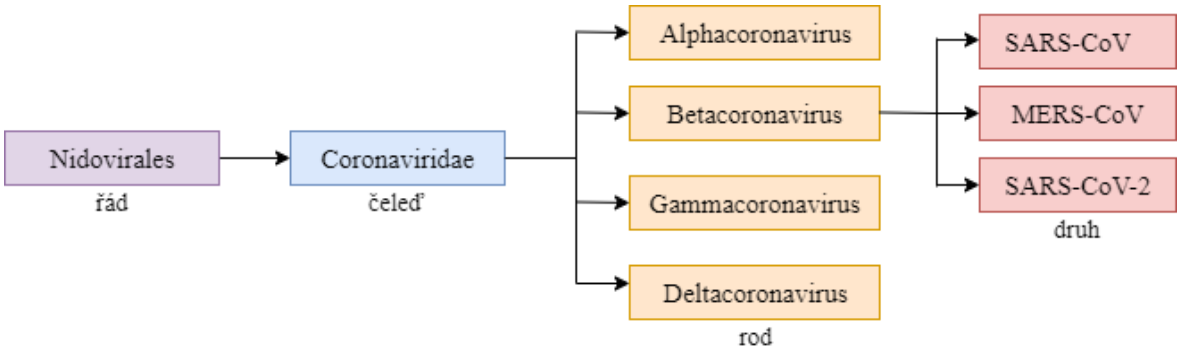
Onemocnění COVID-19 se poprvé objevilo v Číně ve městě Wu-chan v roce 2019, kdy bylo detekováno několik případů atypického zápalu plic neznámého původu, u kterého bylo nakonec prokázáno, že je způsoben koronavirem SARS-CoV-2. Název nového koronaviru je odvozen od anglického označení Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus, tedy koronavirus spojený s těžkým akutním respiračním syndromem. Tento virus je již druhým objeveným koronavirem, který způsobuje SARS u lidí (Orti-Prado et al., 2020; Asselah et al., 2020).

SARS-CoV-2 je v porovnání s ostatními známými koronaviry vysoce přenosný, onemocnění se tak rychle rozšířilo na další kontinenty. Světová zdravotnická organizace (WHO) vyhlásila propuknutí globálního stavu zdravotní nouze v lednu 2020 a pandemii v březnu 2020. První případ v České republice byl potvrzen 1. března 2020 (An et al., 2022; Tuček, 2021).

2.1 SARS-CoV-2

Původce onemocnění COVID-19, virus SARS-CoV-2 se řadí do čeledi Coronaviridae, což je velká skupina virů způsobujících široké spektrum zvířecích a lidských onemocnění. Typicky způsobují mírná až středně těžká onemocnění horních cest dýchacích. Společně s MERS-CoV a SARS-CoV se SARS-CoV-2 řadí do rodu Betakoronavirů. Vyznačují se vysokou schopností mutovat, což má za následek jejich genetickou rozmanitost a schopnost napadat širokou škálu hostitelů (Walls et al., 2020).

Obrázek 5 Klasifikace koronavirů



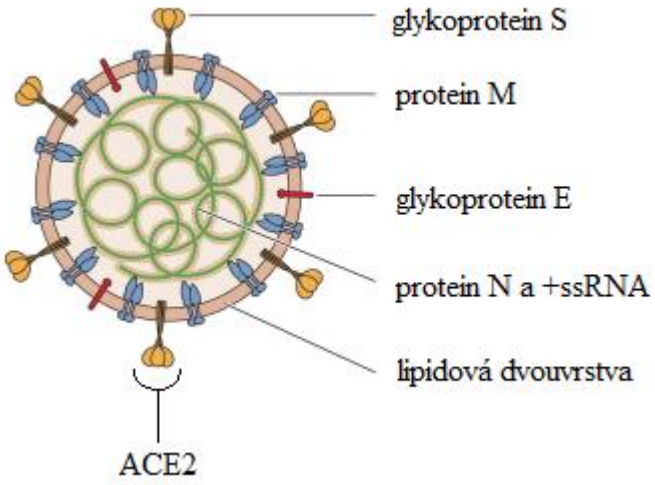
Zdroj: vlastní zpracování dle Santos-Sánchez et al., 2020

2.1.1 Struktura viru a replikační cyklus

SARS-CoV-2 je obalený RNA virus, jehož základní struktura obsahuje čtyři proteiny typické pro koronaviry (obrázek 6):

- glykoprotein S (spike) zprostředkovává vstup viru do hostitelských buněk vazbou na receptor hostitelského angiotenzin konvertujícího enzymu 2 (ACE2) a je schopný vyvolat imunitní reakci hostitele,
- protein M (membrane) se váže na nukleokapsidu a zároveň protkává lipidovou dvojvrstvu obalu, čímž dává virovému obalu určitý tvar,
- glykoprotein E (envelope), který hraje roli při vzniku nových virových částic a jejich uvolňování do okolí,
- protein N (nucleocapsid) interagující s jednovláknovou RNA

Obrázek 6 Struktura virionu SARS-CoV-2



Zdroj: Dhama et al., 2020; upraveno

Pro vstup do hostitelských buněk virus SARS-CoV-2 využívá transmembránový protein S (spike protein) skládající se ze dvou funkčních podjednotek. V podjednotce S1 se nachází RBD (receptor-binding domain) zodpovídající za vazbu receptorů na povrchu buňky. Podjednotka S2 zprostředkovává následnou fúzi mezi virovou a hostitelskou buněčnou membránou a zároveň usnadňuje vstup virového genomu do hostitelské buňky.

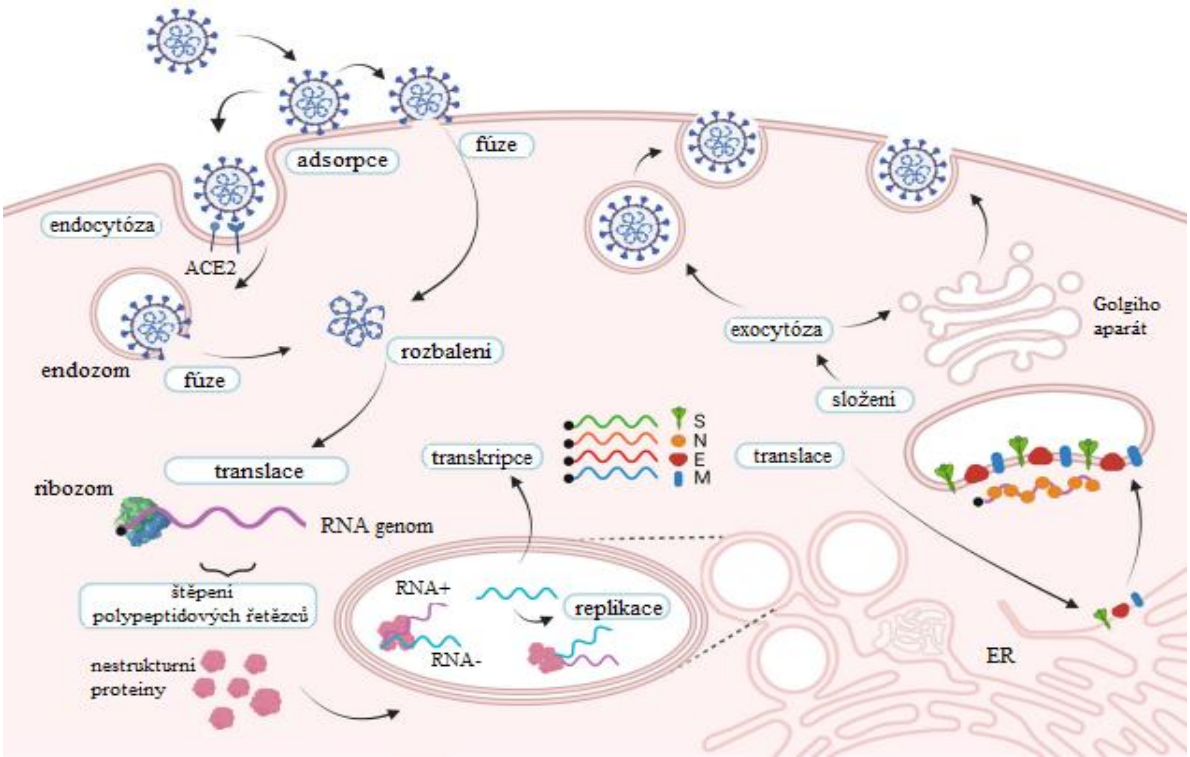
RBD SARS-CoV-2 se dokáže navázat na peptidovou doménu angiotensin-konvertujícího enzymu 2 (ACE2). ACE2 je enzym nacházející se na povrchu mnoha typů buněk a

virus ho využívá pro vstup do buňky. ACE2 je exprimován téměř ve všech tkáních, nejhojněji se vyskytuje v plicích, ledvinách, mozkovém kmeni, tukové tkání, srdci, cévách, žaludku, játrech a v nosní i ústní sliznici (Ortiz-Prado et al., 2020; Chilamakuri a Agarwal, 2021; Krejsek, 2021). Mutace RBD jsou zároveň klíčovým faktorem určujícím, jak nakažlivá bude varianta viru. Díky mutaci může docházet ke snadnějšímu štěpení proteinů E a tudíž snadnějšímu vstupu viru do buňky (Ghelani et al.)

Po navázání RBD na receptor ACE2 je protein S viru štěpen transmembránovou serinovou proteázou 2 (TMPRSS2), která aktivuje doménu S2 pro membránovou fúzi. (Ortiz-Prado et al., 2020; Chilamakuri a Agarwal, 2021).

Po proniknutí do buňky virus uvolní svou RNA a začne translace na ribozomech, čímž vznikají polypeptidové řetězce. Tyto dlouhé řetězce jsou následně štěpeny virem kódovanými proteázami na nestrukturální proteiny. Vzniká tak např. RNA dependentní RNA polymeráza (RdRp), která zprostředkovává replikaci viru. Sestavením strukturních proteinů a zabalením virového genomu pak vznikají nové viriony, které se z buňky uvolňují prostřednictvím exocytózy a mohou napadat další hostitelské buňky a dále tak šířit infekci (Pizzato et al., 2022; Trougakos et al., 2021; Krejsek 2021).

Obrázek 7 Replikační cyklus viru



Zdroj: Pizzato et al., 2022

2.1.2 Reakce imunitního systému

Hostitelský imunitní systém dokáže rozeznat celý virus nebo jeho povrchové epitopy a navozuje tak vrozenou a později i adaptivní imunitní odpověď, která má za účel zlikvidovat patogen a vytvořit imunologickou paměť (Shah et al., 2020).

Virus SARS-CoV-2 je nejdříve identifikován receptory rozpoznávajícími molekulové vzory (PRR), které jsou přítomné na imunitních buňkách. Mezi takové receptory patří některé Toll-like receptory (TLR), jejichž interakce s patogenem vede ke zvýšené produkci interferonů typu I a typu III. Tyto interferony jsou produkovány především dendritickými buňkami a mají řadu antivirových účinků. Braní vstupu virových částic do buněk a zamezují jejich přenosu, indukují expresi enzymů, které degradují genetický materiál viru, zvyšují prezentaci virových antigenů, indukují apoptózu u infikovaných buněk a aktivují makrofágy, cytotoxické NK buňky a T lymfocyty (Shah et al., 2020; Ortiz-Prado et al., 2020; Krejsek 2021).

Včasná aktivace vrozené imunity je většinou účinná a vede k eliminaci viru, což je typické pro bezpříznakově nakažené osoby nebo osoby s minimálními klinickými příznaky. Pokud však SARS-CoV-2 není eliminován, dochází k nadměrné replikaci viru a zvýšení počtu prozánětlivých neutrofilů a monocytů, které vylučují velké množství prozánětlivých cytokinů a chemokinů. Tato nadměrná tvorba cytokinů je označována jako cytokinová bouře a může vést k pneumonii, syndromu akutní dechové tísně (ARDS), septickému šoku, multiorgánovému selhání či smrti (Ortiz-Prado et al., 2020; Krejsek 2021).

Jako poslední se do imunitní odpovědi na infekci SARS-CoV-2 zapojuje specifická T a B lymfocytární imunita. CD4+ Th (pomocné) lymfocyty rozpoznávají virové antigenní peptidy, které jim jsou předloženy pomocí HLA molekul II. třídy po předchozím zpracování APC buňkami. Virově specifické CD4+ Th lymfocyty pak klonálně expandují již za 2–4 dny po začátku symptomů a následně polarizují do funkčně odlišných podskupin. Th1 tvoří cytokiny jako IL-2, IL-12 nebo INF γ, které podporují cytotoxické mechanismy zprostředkované přirozenými lymfoidními buňkami a CD8+ Tc (cytotoxickými) lymfocyty (Krejsek 2021; Beneš a Nováková, 2021).

B lymfocyty rozpoznávají virové antigeny v jejich nativní podobě. Přibližně týden po propuknutí infekce dochází ke klonální expanzi a tvorbě primárních protilátek třídy IgM. Efektivní specifická protilátková odpověď je však podmíněna regulací Th2 lymfocyty, které produkují IL-4, IL-6 a IL-13. Pod jejich vlivem dochází k izotopovému přesmyku a afinitní

maturaci B lymfocytů a následné tvorbě vysoce specifických protilátek IgG a IgA. Tyto protilátky reagují s glykoproteiny S a proteinem N, proto se rutinně používají jako nepřímý průkaz infekce a jsou detekovatelné po cca 10–15 dnech.

V průběhu imunitní odpovědi jsou vytvářeny paměťové T a B lymfocyty, které pak zajišťují rychlou a efektivní obranu v případě dalšího setkání s virem. Na tomto principu funguje i proces aktivní imunizace (Krejsek, 2021).

2.2 Průběh onemocnění

2.2.1 Způsob přenosu mezi lidmi

SARS-CoV-2 se může šířit přímou cestou i nepřímým kontaktem. Předpokládá se, že k jeho přenosu dochází především prostřednictvím inhalace kapének dýchacích cest ale i kontaktem s kontaminovanými povrchy, kde virus může přežívat až několik dnů (Lofti et al., 2020; Klompas et al., 2020)

Nedávné důkazy také naznačují, že SARS-CoV-2 může být přenesen přes placentu na plod, zřejmě v důsledku bohatého zastoupení ACE2 receptorů (Algarroba et al., 2020).

2.2.2 Inkubační doba a nakažlivost

Inkubační doba neboli doba mezi expozicí viru a rozvojem symptomů onemocnění COVID-19 se pohybuje v rozmezí 3–14 dní v závislosti na zdravotním stavu a obranyschopnosti organismu (Chilamakuri a Agarwal, 2021).

Výsledky studií také naznačují, že se virus SARS-CoV-2 se v průběhu pandemie průběžně vyvíjel a mutoval, díky čemuž vznikaly varianty s různou virulencí. Z výsledků vyplívá, že se s postupným vývojem postupně zkracovala inkubační doba od varianty Alfa k variantě Omicron (Wu et al., 2022; McAloon et al., 2023).

Se zkracováním inkubační doby souvisí i zvýšená nakažlivost. Navíc existují studie, které poukazují na to, že SARS-CoV-2 vykazuje silnější a stabilnější vazbu mezi RBD a receptorem ACE2 než jiné koronaviry, což souvisí s zvýšenou přenosností a infekčností viru (Parag a Carnevale, 2023).

2.2.3 Patofyziologie a klinický průběh

Infekce způsobené koronaviry jsou spojovány s lehkými až těžkými respiračními onemocněními, vysokou horečkou, těžkými záněty, kašlem a poruchami funkce orgánů, které mohou vést až k úmrtí. Ve srovnání s virem SARS-CoV má SARS-CoV-2 sice vyšší

schopnost přenosu ale má méně závažnou patogenezi s mírnější projevy (Dhama et al., 2020).

SARS-Cov-2 je primárně patogenem některých druhů netopýrů a na člověka se až dostal druhotně. Virus se proto musí nejdřív adaptovat, což má za následek různorodost klinického průběhu infekce (Beneš a Nováková, 2021).

Tabulka 3 Průběh infekce COVID-19

průběh	charakteristika
asymptomatický	bez klinických projevů nemoci
lehký	projevy respirační infekce, bez průkazu pneumonie, mohou být přítomny gastrointestinální příznaky
středně těžký	respirační infekce provázená pneumonií (obraz intersticiální pneumonie na rtg snímku plic)
závažný	intersticiální pneumonie provázená aspoň jedním ze tří příznaků: dechová frekvence >30/min; saturace krve kyslíkem <93 %; respirační index (PaO2/FiO2) ≤300 mmHg
kritický	nutnost hospitalizace na JIP, přítomnost aspoň jedné z následujících diagnóz: projevy ARDS s nutností umělé plicní ventilace; oběhový šok; multiorgánové selhání

Zdroj: vlastní zpracování dle Beneš a Nováková, 2021

Je zřejmé, že všechny věkové skupiny jsou náchylné k infekci SARS-CoV-2, avšak klinické projevy se liší dle věku. K rozvoji závažného průběhu onemocnění COVID-19 může dojít i u zcela zdravých jedinců, nicméně nejčastěji jsou ohroženi starší muži s komorbiditami (např. diabetes mellitus, arteriální hypertenze, chronická plicní onemocnění, nádorová onemocnění, chronické onemocnění ledvin či obezita). U dětí má onemocnění zpravidla mírný či zcela asymptomatický průběh. (Hu et al., 2021; Grebenyuk et al., 2020).

Mezi typické příznaky symptomatického průběhu onemocnění COVID-19 patří suchý dráždivý kašel, horečka, únava, bolesti svalů a kloubů, bolesti hlavy a dušnost, méně často také bolest v krku, změna vnímání chuti a čichu či rýma. U části pacientů se objevuje také nevolnost či průjem (Dhama et al., 2020; Grebenyuk et al., 2020; Beneš a Nováková, 2021).

U lehkého průběhu onemocnění se manifestují zmíněné typické příznaky, ale bez dušnosti, dyspnoe nebo patologického radiologického nálezu. U pacientů se středně těžkým průběhem jsou patrné známky poškození dolních cest dýchacích. SARS-CoV-2 totiž napadá

plicní parenchym, což vede k těžkému intersticiálnímu zánětu. Závažný průběh onemocnění je charakterizován těžkou virovou pneumonií s rozsáhlým postižením plicního parenchymu a dušností vyžadující oxygenoterapii. Může se objevit i mírná forma ARDS, která vzniká v důsledku nepřiměřené zánětlivé reakce a následného poškození plicních alveol. Dochází tak k hromadění tekutiny v plicích a k nedostatečnému okysličení krve. Kritický průběh je definován jako hypoxické respirační selhání, septický šok nebo multiorgánové selhání. U většiny pacientů s kritickým průběhem je nezbytná umělá plicní ventilace (Hernandez Acosta et al., 2022; Dhama et al., 2020; Grebenyuk et al., 2020)

Délka trvání onemocnění COVID-19 je závislá na závažnosti průběhu a individuálních charakteristikách pacienta. Některé symptomy mohou přetrvávat i dlouhodobě, mezi takové patří např. únava, dušnost, bolest kloubů nebo bolesti na hrudi (Grebenyuk et al., 2020).

2.2.4 Mimoplicní komplikace

Ačkoli je COVID-19 hlavně respirační onemocnění, samotná infekce nemusí být omezena jen na dýchací soustavu, ale mohou být poškozeny i další orgány.

Receptory ACE2 se hojně nacházejí např. v srdeční tkáni, proto mohou během infekce SARS-CoV-2 zapříčinit její degradaci. (Elrobaa a New; 2021). ACE2 je také přítomný v buňkách endotelu, SARS-CoV-2 tedy může způsobit endoteliální zánět a poškození cév s následnou aktivací koagulační kaskády a tvorbou mikrotrombů vyvolávající riziko rozvoje tromboembolických komplikací (Hernandez Acosta et al., 2022; Bílková a Hirmerová, 2020). Mezi časté komplikace patří i akutní selhání ledvin, poškození jater či gastrointestinální příznaky, což je zapříčiněno velkým množstvím ACE2 receptorů v těchto tkáních (Grebenyuk et al., 2020; Behzad et al., 2020; Gupta et al., 2020). Mohou se vyskytovat i neurologické příznaky, mezi nejčastější patří závratě a bolesti hlavy. U těžších forem onemocnění se může vyskytovat akutní encefalopatie, cerebrovaskulární příhody, změny vidění, záchvaty nebo radikulopatie (Hernandez Acosta et al., 2022). Méně častěji se objevují dermatologické projevy např. erytematózní vyrážka, kopřivka či puchýřky podobné planým neštovicím. (Behzad et al., 2020; Gupta et al., 2020).

Závažnější průběh onemocnění je pozorován u pacientů s diabetem a obezitou. Nejenže byla zaznamenána exprese ACE2 v endokrinním pankreatu, ale zároveň výrazné zvýšení hladiny cytokinů vlivem působení SARS-CoV-2 může vést k poruchám funkce pankreatických β-buněk a následnému snížení produkce inzulinu. Zároveň některé mimoplicní

projevy onemocnění COVID-19 mohou být propojeny s komplikacemi diabetu např. snížená funkce ledvin, koagulopatické stavy, srdeční dysfunkce či poškození hepatocytů (Gupta et al., 2020).

2.3 Laboratorní diagnostika SARS-CoV-2

Stejně jako u jiných infekčních onemocnění je základem pro diagnostiku SARS-CoV-2 přímá identifikace infekčního původce. Nejčastěji používanou metodou pro identifikaci genetického materiálu SARS-CoV-2 je polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí v reálném čase (Goudouris, 2021). Původní metoda PCR dokáže detekovat DNA, v případě identifikace RNA virů je nejdřív potřeba provést reverzní transkripci RNA do komplementární DNA pomocí speciálního enzymu (Filchakova et al., 2022).

Metoda PCR je však drahá a časově náročná, proto se k přímé identifikaci SARS-CoV-2 běžně používají antigenní testy. Tyto testy specificky detekují přítomnost proteinů SARS-CoV-2 bez nutnosti amplifikace nukleových kyselin, a tak umožňují provést diagnostiku mnohem rychleji. Nevýhodou je jejich nižší přesnost v porovnání s PCR, proto jsou vhodné spíše jako screening než diagnostický test (Tali et al., 2021).

Nepřímá diagnostika onemocnění COVID-19 je založena na detekci specifických protilátek vytvořených imunitní odpovědí organismu proti viru SARS-CoV-2 (Russo et al., 2020; Mathuria et al., 2020). Sérologické testy však neslouží k průkazu akutně probíhající infekce, nýbrž k potvrzení prodělaného onemocnění. Stanovují se protilátky izotypů IgM, IgA a IgG popř. celkový imunoglobulin. Protilátky typu IgM se tvoří jako první a jejich hladina postupně klesá. Nejčastěji se proto měří hladina protilátek typu IgG, které se tvoří jako poslední, jsou nejvíce specifické a nejdéle přetrvávají v organismu (Krátka et al., 2021; Tali et al., 2021). Vyšetření se provádí z periferní nebo kapilární krve nejčastěji pomocí metod ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), CLIA (chemiluminescence immunoassay), případně LFIA (lateral flow immunoassays), které poskytují rychlé výsledky na úkor nižší senzitivity. V sérologii se také používá VNT (virus-neutralizační test), který umožňuje kvantifikaci titru protilátek s vysokou senzitivitou i specificitou (Krátká et al., 2021; Trojánek et al., 2020).

2.3.1 Další laboratorní nálezy

I základní laboratorní vyšetření může usnadnit diagnostiku onemocnění COVID-19 a odhalit případné komplikace. V krevním obraze pacientů s tímto onemocnění bývá obvykle normální počet leukocytů, může však být snížený i nebo mírně zvýšený. Nejčastěji se

objevuje lymfopenie, která dle různých studií koreluje se závažností průběhu onemocnění. Lymfopenie zřejmě souvisí s cytokinovou bouří, ta totiž způsobuje vyčerpání NK buněk a T lymfocytů (Grebenyuk et al., 2020; Ghizlane et al., 2021). Celkové vyšší hodnoty leukocytů (zejména neutrofilů) jsou spojovány s těžším průběhem. Také se může vyskytovat eosinopenie či trombocytopenie, která souvisí s vyšším rizikem poškození myokardu (Pourbagheri-Sigaroodi et al., 2020; Grebenyuk et al., 2020; Goudouris, 2021).

U některých pacientů bylo zjištěno, že mají prodloužený protrombinový čas (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT). Také zvýšené D-dimery poukazují na patologii v krevním srážení (Bílková a Hirmerová, 2020; Pourbagheri-Sigaroodi et al., 2020).

S onemocněním COVID-19 souvisí i změny v řadě biochemických parametrů. Zvýšené jsou zejména hodnoty zánětlivých markerů, mezi ně patří např. C-reaktivní protein (CRP), prokalcitonin, feritin nebo interleukin-6 (IL-6). Mezi časté nálezy patří zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH), alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a celkového bilirubinu. Zvýšené hladiny jaterních enzymů mohou odrážet poškození jater způsobené virem SARS-CoV-2. Zvýšený kreatinin poukazuje na poškození ledvin. Zvýšené hodnoty troponinu a jiných kardiomarkerů odkazují na poškození srdeční tkáně (Pourbagheri-Sigaroodi et al., 2020; Grebenyuk et al., 2020; Gupta et al., 2020).

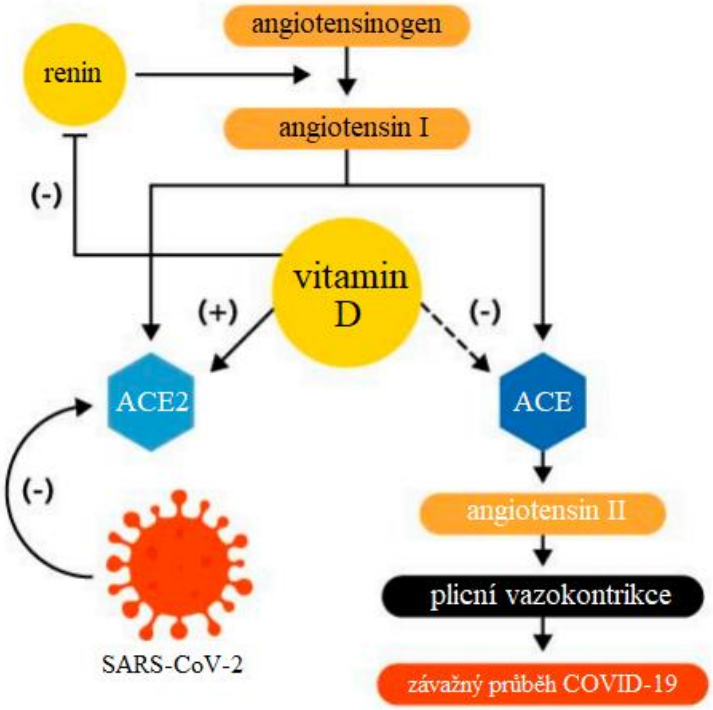
Mnohé studií také naznačují, že nízké hladiny 25(OH)D souvisí se zvýšeným rizikem a těžším průběhem onemocnění COVID-19 (Ghelani et al., 2021; Grant et al., 2020; Benskin, 2020).

3 SOUVISLOST VITAMINU D S ONEMOCNĚNÍM COVID-19

S rozvojem pandemie COVID-19 se objevila řada nových studií zabývajících se vlivem vitaminu D na toto onemocnění. O jejich souvislosti napovídá hlavně schopnost vitaminu D modulovat přirozenou a adaptivní imunitu, která je velmi důležitá v boji proti infekčním onemocněním (Grant et al., 2020; Benskin, 2020)

Vitamin D má zřejmě vliv na samotný vnik viru SARS-CoV-2 do hostitelské buňky vazbou na receptory ACE2. Infekce virem SARS-CoV-2 způsobuje downregulaci ACE2, což vede k toxické akumulaci angiotensinu II a zvýšenému riziku rozvoje ARDS. Vitamin D funguje jako negativní endokrinní regulátor RAAS. Jeho vazbou na VDR zabraňuje expresi enzymů a proteinů produkující renin a tím brání nadměrné aktivaci RAAS. (Ghelani et al., 2021; Li, 2011). Bylo také zjištěno, že vitamin D pravděpodobně inhibuje působení TMPRSS2, což má za následek blokování fúze mezi virem a membránou hostitelské buňky (Yisak et al., 2021).

Obrázek 8 Působení vitaminu D na ACE2 při infekci COVID-19



Zdroj: Mercola et al., 2020; upraveno

Zvýšená sekrece antimikrobiálního peptidu cathelicidinu indukovaná vitaminem D má zřejmě vliv i na destrukci virů včetně SARS-CoV-2 (Griffin et al., 2020). Mimo to byla v zmíněná celá řada účinků vitaminu D na imunitní systém. Souhrnně lze říci, že vitamin D zvyšuje antimikrobiální aktivitu prostřednictvím modulace vrozené imunitní odpovědi, blokuje uvolnění prozánětlivých cytokinů a chemokinů, čímž brání rozvoji inflamatorních účinků a reguluje aktivitu lymfocytů zajišťující adaptivní imunitní odpověď (Xu et al., 2020; Alberca a Alberca, 2022)

Také byly zmíněny mnohé komorbidity, které ohrožují jedince rozvojem těžké formy COVID-19. Na řadu těchto komorbidit má pozitivní vliv právě dostatečná hladina vitaminu D. Vitamin D snižuje riziko hypertenze, aterosklerózy a dalších kardiovaskulárních onemocnění, známá je i jeho souvislost s onemocněním diabetes mellitus či s některými onkologickými onemocněními, které ovlivňuje skrz proliferaci a diferenciaci buněk či indukci apoptózy (Alberca a Alberca, 2022).

PRAKTICKÁ ČÁST

4 CÍL A ÚKOLY PRÁCE

4.1 Hlavní cíl

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo:

- Provést rešerši dostupné literatury týkající se vitaminu D a onemocnění COVID-19 a shrnout vlastnosti, funkce a stanovení vitaminu D v lidském organismu a charakterizovat vzájemnou interakci s původcem onemocnění COVID-19.
- Vyhodnotit sérové koncentrace 25(OH)D u pacientů s rozdílným průběhem onemocnění COVID-19 a porovnat s hladinami u jedinců, kteří netrpěli onemocněním COVID-19.

4.2 Dílčí cíle

- Porovnání naměřených sérových hladin 25(OH)D mezi skupinami dle závažnosti průběhu onemocnění COVID-19
- Porovnání naměřených sérových hladin 25 (OH) D mezi pacienty s COVID-19 a zdravými subjekty.
- Zhodnocení vlivu pohlaví a věku na hladiny vitaminu D u zdravých subjektů.

5 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY

Existuje již řada studií, které potvrzují vztah mezi vitaminem D a imunitním systémem. Některé studie naznačují, že nízké hladiny vitaminu D jsou spojeny s horší imunitní funkcí a tím pádem větším rizikem infekcí. Vzhledem ke stále probíhající pandemii způsobené virem SARS-CoV-2 je příhodné zkoumat, zda by dostatečná hladina vitaminu D mohla snížit riziko infekce COVID-19 nebo snížit závažnost příznaků.

Na základě stanovených cílů byly zvoleny tyto výzkumné otázky:

1. Existuje souvislost mezi hladinou vitaminu D a závažností průběhu onemocnění COVID-19?
2. Je rozdíl mezi hladinami vitaminu D u pacientů s onemocněním COVID-19 a u subjektů bez tohoto onemocnění?
3. Má pohlaví pacienta vliv na hladinu vitaminu D v krvi?
4. Souvisí věk pacienta s hladinou vitaminu D v krvi?

6 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

Byla provedena retrospektivní analýza výsledků laboratorních stanovení sérových hodnot 25(OH)D u pacientů s onemocněním COVID-19 (pozitivita prokázána PCR testem), kteří byli hospitalizovaní ve FN Plzeň (Infekční klinika a Klinika pneumologie a ftizeologie) v období říjen 2020 až květen 2021. Náhodným výběrem bylo vybráno 161 pacientů ve věku od 29 až 92 let.

Pacienti byli rozděleni do tří skupin dle závažnosti průběhu onemocnění COVID-19. Do první skupiny byly zařazeni hospitalizovaní pacienti s lehkým průběhem bez potřeby oxygenoterapie. Do druhé skupiny patřili hospitalizovaní pacienti s těžkým průběhem, u nichž se projevilo respirační selhání a byli napojeni na HFNO (vysokoprůtoková kyslíková nasální terapie) či UPV (umělá plicní ventilace). Třetí skupina zahrnovala hospitalizované pacienty s těžkým průběhem, u nichž došlo k úmrtí v souvislosti s onemocněním COVID-19.

Jako kontrolní skupina byl vybrán shodný počet (161) věkově odpovídajících jedinců, u nichž byl odběr krve na stanovení 25(OH)D proveden v odpovídajících měsících v roce 2018 až 2019. Tyto subjekty netrpěly onemocněním COVID-19.

Výsledky stanovení sérových hladin 25(OH)D byly získány z databáze Oddělení imunochemické diagnostiky FN Plzeň. U všech subjektů byly kromě sérových hladin 25(OH)D k dispozici údaje o věku, pohlaví a datu odběru krve. Data byla anonymizována a dále statisticky zpracována.

7 METODIKA PRÁCE

7.1 Metoda stanovení vitaminu D

K laboratornímu stanovení hladin 25(OH)D byl použit imunochemický analyzátor UniCel DxI 800 společnosti Beckman Coulter a kazeta s reagenciemi Access 25(OH) Vitamin D Total. Analyzátor provádí dvoukrokové kompetitivní chemiluminiscenční imunoanalytické stanovení využívající paramagnetických částic, které slouží ke kvantitativnímu určení hladin 25(OH)D v lidském séru a plazmě.

Vzorek séra je po inkubaci přidán do reakční zkumavky spolu s látkou pro uvolnění vazby na DBP (vitamin D vázající protein) a s paramagnetickými částicemi potaženými ovčí monoklonální protilátkou proti 25(OH)D. 25(OH)D je uvolněn z vazby na DBP a naváže se na imobilizovanou monoklonální protilátku proti 25(OH)D na pevné fázi. Následně se přidá konjugát analogu 25(OH)D s alkalickou fosfatázou, který soutěží o vazbu na imobilizovanou protilátku proti 25(OH)D. Po další inkubaci dochází k zadržení látek navázaných na částicích v magnetickém poli, nenavázané látky se odstraní promytím. Do zkumavky se následně přidá chemiluminiscenční substrát, který je díky této reakci schopnen generovat světlo. Světlo se změří pomocí luminometru, přičemž jeho produkce je nepřímo úměrná koncentraci 25(OH)D ve vzorku. Množství analytu ve vzorku se poté určuje z vícebodové kalibrační křivky.

Analytický rozsah měření je definován od 11 do ~525 nmol/l (4,5 do ~210 ng/ml). Existuje řada látek přítomných v séru, které mohou ovlivnit výsledky stanovení např. heterofilní protilátky, revmatoidní faktor, endogenní alkalická fosfatáza, fibrin a proteiny schopné vazby na alkalickou fosfatázu. Důležitým faktorem je také potenciální zkřížená reaktivita s dalšími metabolity, jejichž struktura je podobná struktuře 25(OH)D. Interference byly otestovány výrobcem soupravy (Beckman Coulter, 2022).

Během sledovaného období nedošlo ke změně použité analytické metody.

7.2 Statistická analýza

Získaná data byla zpracována za použití statistického softwaru SAS (SAS Institute, 2017) a programu Microsoft Excel 2016.

Byly vytvořeny sumární statistiky týkající se věku, pohlaví a stupně závažnosti onemocnění COVID-19 s čímž by dle hypotéz měly korelovat hladiny 25(OH)D. Pro lepší

přehlednost byly v programu SAS vytvořeny tabulky a grafy. K porovnání skupin byl použit Kruskal-Wallisův test, který se používá ke zjištění signifikantních rozdílů mediánových hodnot mezi třemi a více skupinami. Tento test je alternativou k analýze rozptylu (ANOVA), která předpokládá normalitu dat a stejnou varianci mezi skupinami. Dále bylo provedeno párové testování pomocí neparametrického ANOVA testu (Wilcoxonův test). Tento test se používá k testování shody mezi dvěma soubory dat, které nemají normální rozdělení.

Pomocí softwaru Microsoft Excel 2016 byla data uspořádána do tabulek a graficky zpracována do krabicových, koláčových či sloupcových grafů. Stanovené hypotézy byly následně testovány pomocí dvouvýběrových T-testů s nerovností rozptylů (Pecen a Kasík, 2014; Zvárová, 2016).

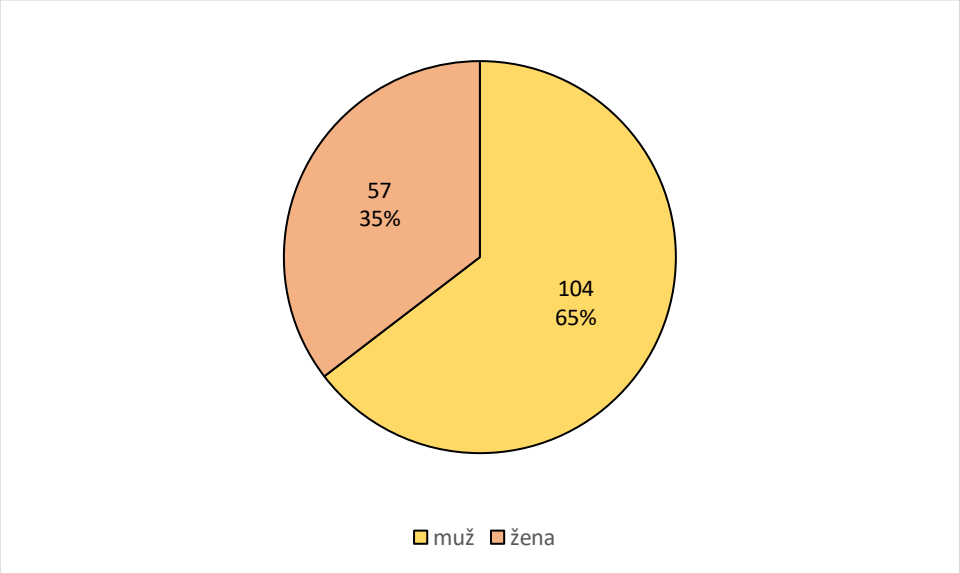
Hladina významnosti testů byla stanovena na $\alpha = 0{,}05$ (5 %).

8 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

8.1 Základní deskriptivní statistika souboru

Sledovaný soubor se skládá ze 161 COVID-19 pozitivních pacientů, přičemž bylo vyšetřeno 104 mužů (65 %) a 57 žen (35 %) ve věku od 29 do 92 let. Průměrný věk pacientů byl 66 let.

Graf 1 Rozdělení sledovaného souboru dle pohlaví



Zdroj: vlastní data

Sledovaný soubor byl rozdělen na tři skupiny dle závažnosti průběhu onemocnění COVID-19. První skupina zahrnovala 51 hospitalizovaných pacientů, kteří měli lehký průběh onemocnění. Průměrný věk pacientů v této skupině byl 67 let. Druhá skupina se skládala z 55 hospitalizovaných pacientů s těžkým průběhem, jejichž průměrný věk byl 61 let. Třetí skupina obsahovala 55 hospitalizovaných pacientů, u nichž došlo k úmrtí. Průměrný věk těchto pacientů byl 71 let.

Tabulka 4 Rozdělení sledovaného souboru dle závažnosti průběhu COVID-19

skupina	počet pacientů	průměrný věk (roky)
1 = lehký průběh	51	67
2 = těžký průběh	55	61
3 = kritický průběh – úmrtí	55	71

Zdroj: vlastní data

8.1 Souvislost hladin vitaminu D s onemocněním COVID-19

Hlavním cílem této práce bylo zjistit, zda sérová hladina vitaminu D skutečně koreluje se závažností průběhu onemocnění COVID-19.

Všechny použité výsledky byly zahrnuty do analytického rozsahu měření. Průměrná hodnota 25(OH)D u pacientů ve sledovaném souboru byla 45,1 nmol/l, hodnota mediánu pak 39,7 nmol/l. V následující tabulce jsou uvedeny informace o hladinách 25(OH)D u pacientů v jednotlivých skupinách.

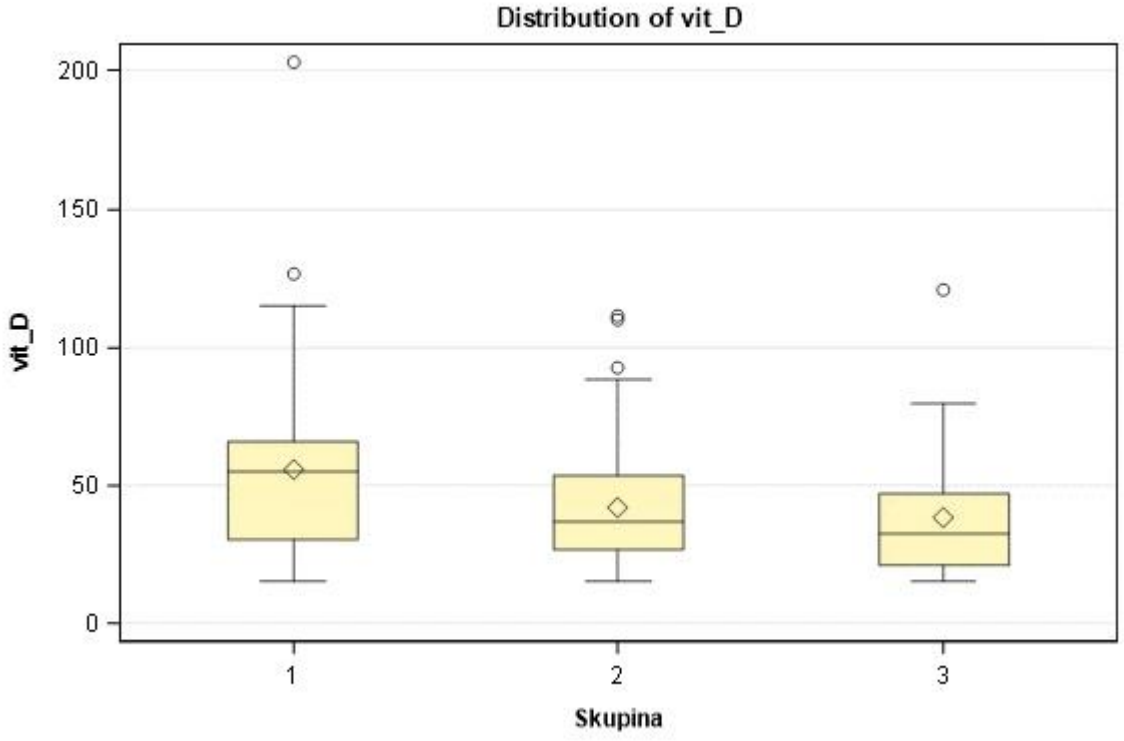
Tabulka 5 Porovnání hladin 25(OH)D u jednotlivých skupin

skupina	počet subjektů	hladiny 25(OH)D v nmol/l					
		průměr	SD	medián	minimum	maximum	p-hodnota
1	51	55,5	33,6016	55,1	<15	203,3	0,0069
2	55	42,2	22,2113	36,7	<15	111,3	
3	55	38,2	21,4023	33	<15	120,6	

Zdroj: vlastní data

Provedli jsme statistické testování rozdílu v hladinách 25(OH)D mezi skupinami. Hladiny 25(OH)D zobrazuje následující graf.

Graf 2 Distribuce hladin 25(OH)D v jednotlivých skupinách



Zdroj: vlastní data

Hypotéza byla otestována pomocí Kruskal-Wallisova testu, jehož výsledná hodnota (p-hodnota = 0,0069) dokazuje, že mezi jednotlivými skupinami je statisticky významný rozdíl. Také bylo provedeno párové statistické testování skupin. Mezi 2. a 3. skupinou nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl (p-hodnota = 0,3416). Mezi 1. a 2. skupinou je statisticky významný rozdíl (p-hodnota = 0,0205), taktéž je tomu i mezi 1. a 3. skupinou (p-hodnota = 0,0026). Ve sledovaném souboru tak existuje signifikantní rozdíl mezi hladinami 25(OH)D u pacientů s lehkým a těžkým průběhem a mezi pacienty s lehkým a kritickým průběhem.

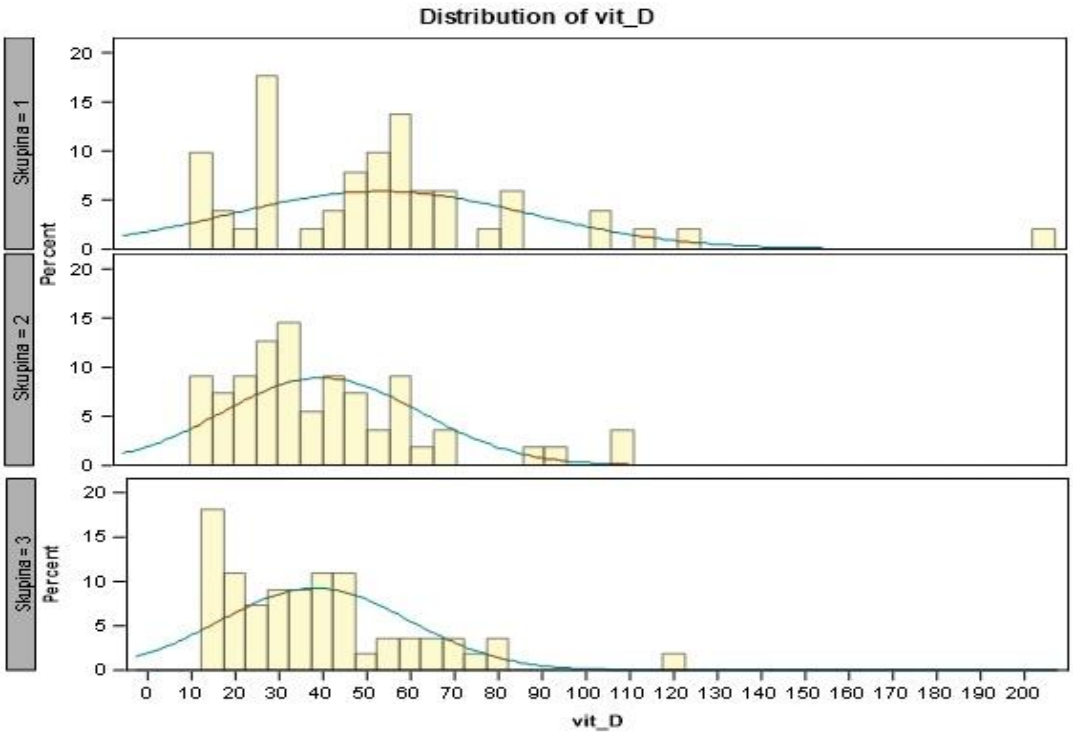
Tabulka 6 Vyhodnocení párových T-testů hladin 25(OH)D u skupin

testované skupiny		výsledky T-testu (p-hodnota)
1.	2.	0,0205
1.	3.	0,0026
2.	3.	0,3416

Zdroj: vlastní data

Distribuci hladin znázorňují i další grafy, které uvádí procentuální zastoupení intervalů hladin 25(OH)D ve skupinách.

Graf 3 Procentuální zastoupení hladin 25(OH)D ve skupinách



Zdroj: vlastní data

Dále byla provedena analýza hladin 25(OH)D nad 75 nmol/l dle skupiny. Z celého sledovaného souboru mělo hladinu menší než 75 nmol/l 25(OH)D celkem 144 pacientů, což činí 89,4 %. Dostatek vitaminu D (více než 75 nmol/l 25(OH)D) se vyskytoval pouze u 17 pacientů, tedy pouhých 11,5 %.

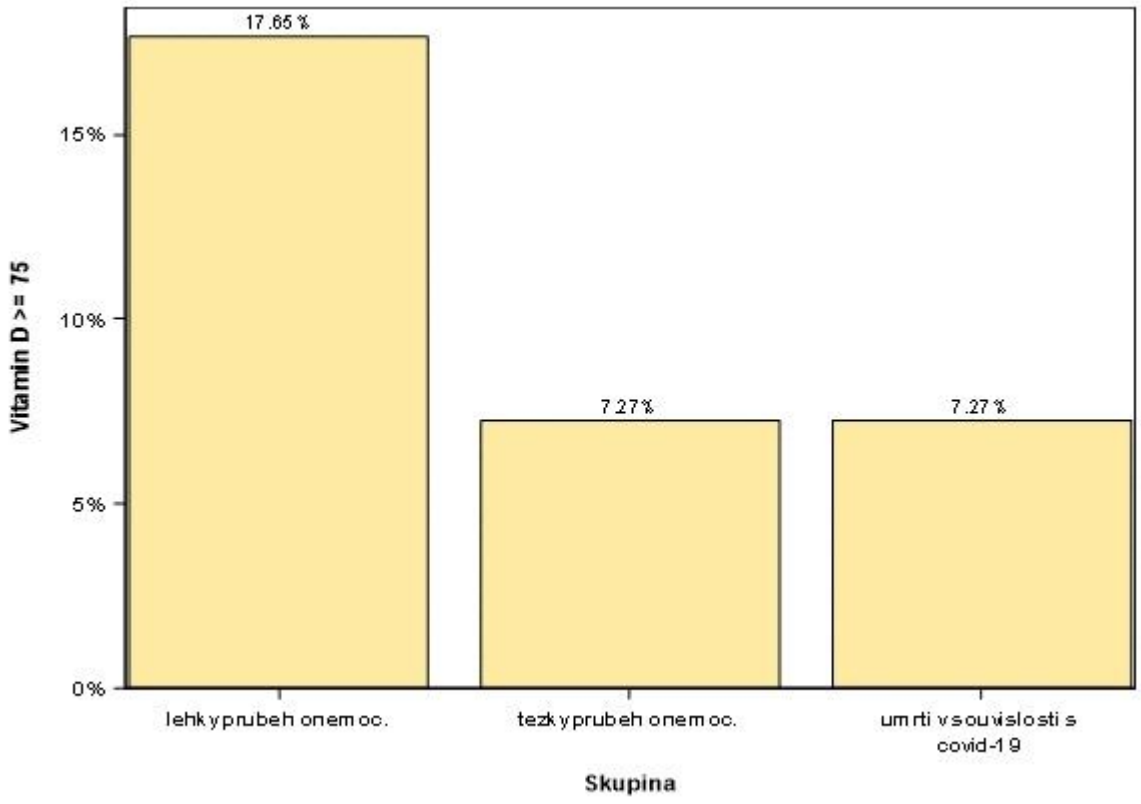
Tabulka 7 Analýza počtu pacientů dle dostatku/nedostatku vitaminu D ve skupinách

skupina	počet pacientů (%)	
	>75 nmol/l	<75 nmol/l
1	9 (17,6 %)	42 (82,4 %)
2	4 (7,3 %)	51 (92,7 %)
3	4 (7,3 %)	51 (92,7 %)

Zdroj: vlastní data

Procentuální zastoupení pacientů s hladinou 25(OH)D vyšší než 75 nmol/l v jednotlivých skupinách zobrazuje následující graf.

Graf 4 Procentuální zastoupení pacientů s hladinou 25(OH)D >75 nmol/l ve skupinách



Zdroj: vlastní data

Dále bylo provedeno párové testování rozdílů v hladinách 25(OH)D pomocí neparametrického ANOVA testu (dvouvýběrový Wilcoxonův test). Výsledky shrnuje následující tabulka.

Tabulka 8 Vyhodnocení Wilcoxonova testu 25(OH)D u skupin

testované skupiny		výsledky Wilcoxonova testu (p-hodnota)
1.	2.	0,0273
1.	3.	0,0035
2.	3.	0,2975

Zdroj: vlastní data

Z výsledků vyplývá, že 1. skupina se statisticky významně liší od 2. i 3. skupiny. Mezi 2. a 3. skupinou naopak nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl. Potvrdili jsme si tak stanovenou hypotézu – u pacientů s lehkým průběhem byla hladina 25(OH)D signifikantně vyšší než u pacientů s těžkým a kritickým průběhem.

8.2 Porovnání sledovaného souboru s kontrolním souborem

Sledovaný soubor byl dále porovnáván s kontrolním souborem, kde subjekty netrpěly onemocněním COVID-19. Kontrolní soubor se skládal ze 161 subjektů ve věku od 26 do 84 let. Průměrná hladina 25(OH)D u těchto subjektů byla 56,0 nmol/l a hodnota mediánu byla 55,6 nmol/l. Průměrný věk v kontrolním souboru byl 64 let.

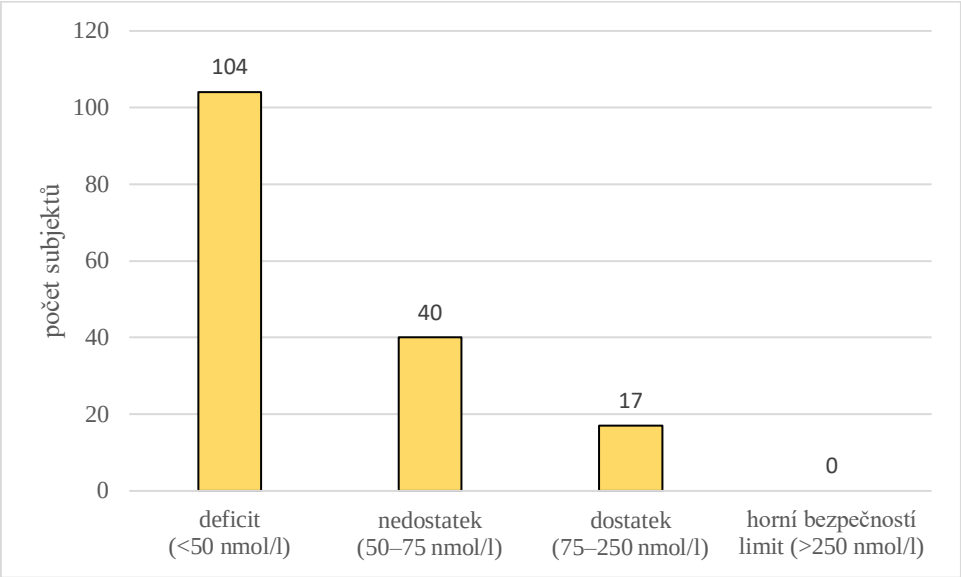
Tabulka 9 Deskripce hladin 25(OH)D u sledovaného a kontrolního souboru

typ souboru	počet subjektů	průměrný věk (roky)	hladiny 25(OH)D v nmol/l					p-hodnota
			průměr	SD	medián	minimum	maximum	
sledovaný soubor	161	66	45,1	27,1308	39,7	<15	203,3	<0,001
kontrolní soubor	161	64	56	18,6495	55,6	18,9	108,3	

Zdroj: vlastní data

Z celého sledovaného souboru, který obsahoval 161 pacientů, bylo 104 pacientů vitamin D deficientní. Pacienti s hladinou 25(OH)D menší než 50 nmol/l tak tvořili 64,6 % celého souboru. Celkem 40 pacientů trpělo nedostatkem vitaminu D (24,8 %), dostatečnou hladinu mělo pouze 17 pacientů, což tvořilo 10,6 % celého souboru. Toxická hladina nebyla změřena u žádného z pacientů ve sledovaném souboru.

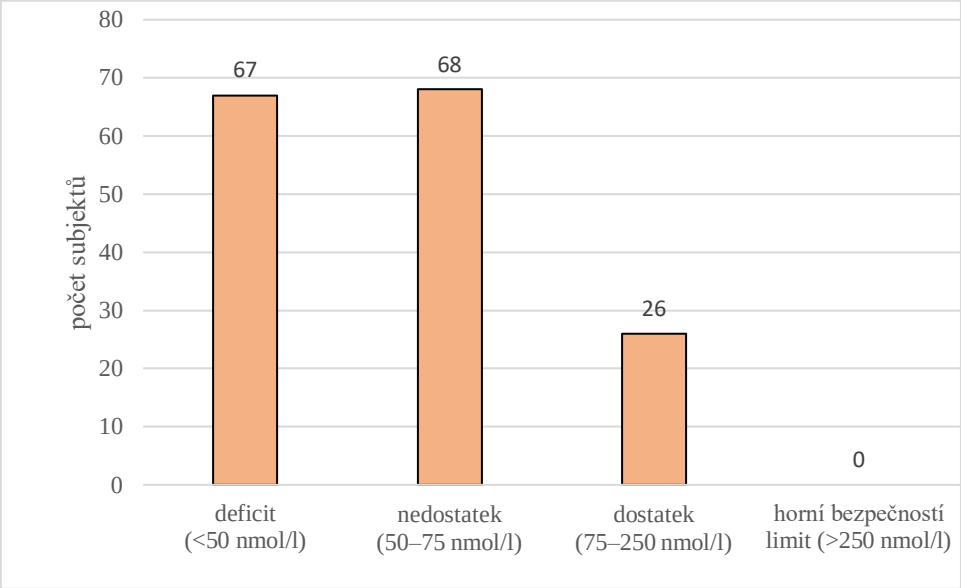
Graf 5 Rozdělení sledovaného souboru dle stavu zásobení vitaminem D



Zdroj: vlastní data

Na rozdíl od sledovaného souboru, v kontrolním souboru trpělo deficitem 25(OH)D pouze 67 subjektů (41,6 %), nedostatkem pak 68 subjektů (42,2 %). Dostatek 25(OH)D v krvi mělo pouze 26 subjektů (16,2 %). Toxická hladina nebyla změřena u žádného z pacientů v kontrolním souboru.

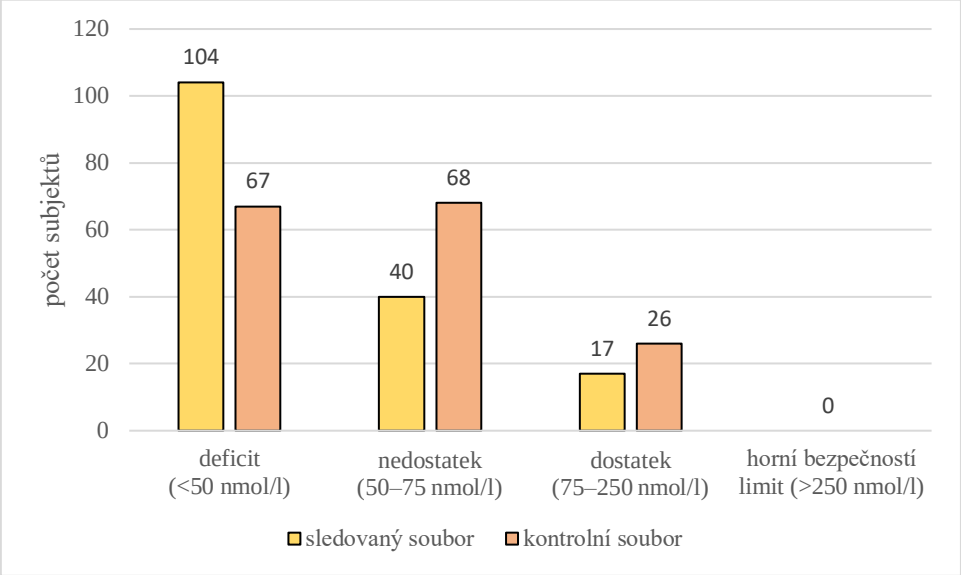
Graf 6 Rozdělení kontrolního souboru dle stavu zásobení vitaminem D



Zdroj: vlastní data

Frekvence stavu zásobení u subjektů ve sledovaném a kontrolním souboru je graficky znázorněna na grafu 7.

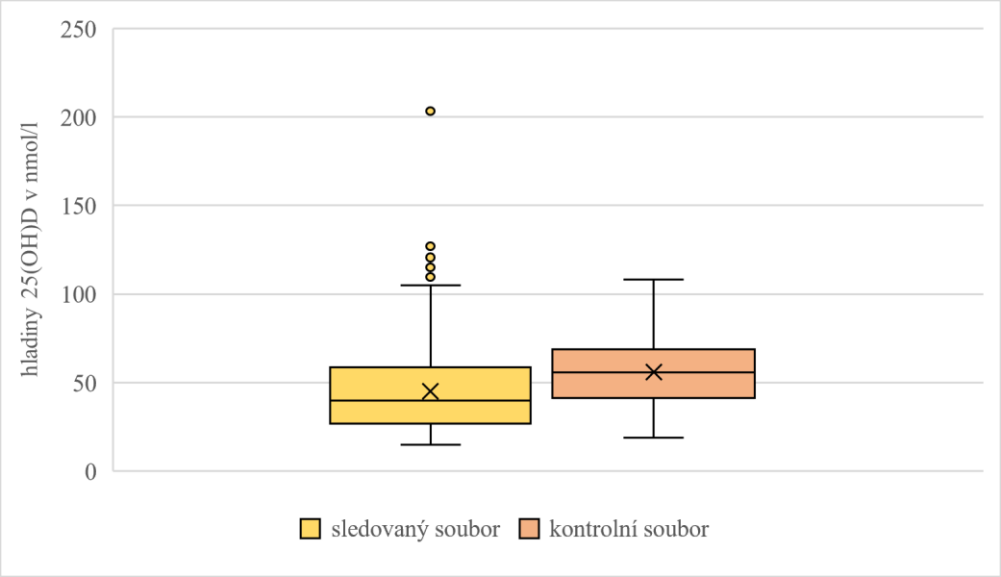
Graf 7 Frekvence stavu zásobení vitaminem D u sledovaného a kontrolního souboru



Zdroj: vlastní data

Následně jsme srovnávali hladiny 25(OH)D u sledovaného i kontrolního souboru, což zobrazuje následující graf.

Graf 8 Porovnání hladin 25(OH)D u sledovaného a kontrolního souboru

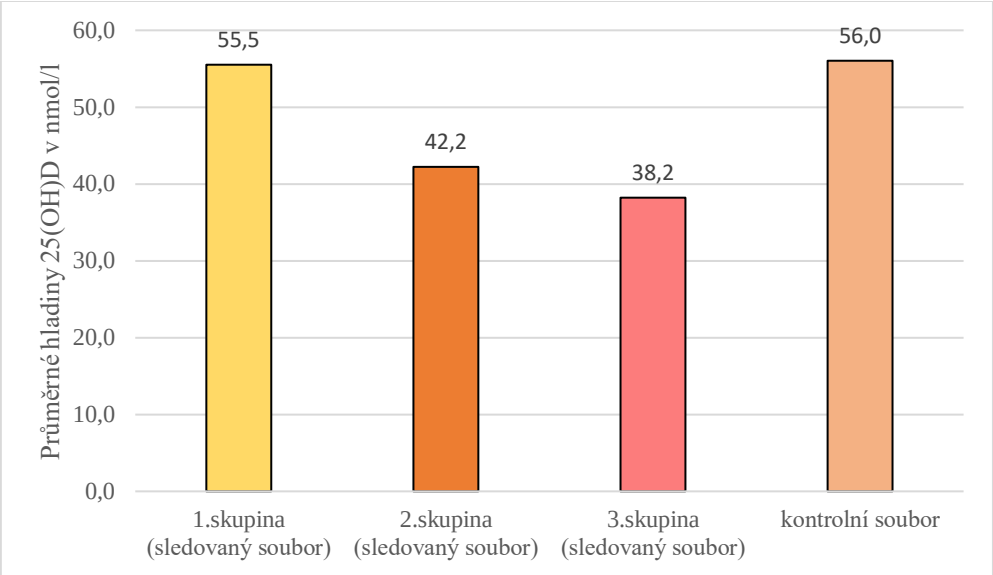


Zdroj: vlastní data

Mezi středními hodnotami souborů byl zaznamenán statisticky významný rozdíl (p-hodnota <0,0001). Podařilo se nám tedy dokázat, že ve sledovaném souboru byly hodnoty 25(OH)D signifikantně nižší u pacientů, kteří trpěli onemocněním COVID-19 než u jedinců z kontrolní skupiny, kteří tímto onemocnění netrpěli.

V grafu 9 je znázorněno srovnání hladin 25(OH)D jednotlivých skupin dle závažnosti průběhu COVID-19 s kontrolním souborem.

Graf 9 Znázornění průměrných hladin 25(OH)D u pacientů s různým průběhem COVID-19 a u subjektů z kontrolního souboru



Zdroj: vlastní data

V následující tabulce můžeme pozorovat, že existuje signifikantní rozdíl mezi 1. skupinou a 2. skupinou (p-hodnota = 0,0205), mezi 1. a 3. skupinou (p-hodnota = 0,0017), mezi 2.skupinou a kontrolním souborem (ks) (p-hodnota <0,0001) s mezi 3. skupinou a kontrolním souborem (ks) (p-hodnota <0,0001).

Tabulka 10 Porovnání hladin 25(OH)D u jednotlivých skupin sledovaného souboru a kontrolního souboru

testované skupiny		p-hodnota
1.	2.	0,0205
1.	3.	0,0017
2.	3.	0,3416
1.	ks	0,9177
2.	ks	<0,0001
3.	ks	<0,0001

Zdroj: vlastní data

8.3 Vliv pohlaví na hladiny vitaminu D

Jedním z dílčích cílů této práce bylo zjistit, zda je přítomen statisticky významný rozdíl mezi hladinami 25(OH)D u mužů a žen. K analýze možné souvislosti mezi sérovou hladinou vitaminu D a pohlavím byl zvolen kontrolní soubor (161 subjektů), který se skládal z 57 žen (35,4 %) a 104 mužů (64,6 %). Následující tabulka shrnuje informace o hladinách 25(OH)D u kontrolního souboru při rozdělení na ženy a muže.

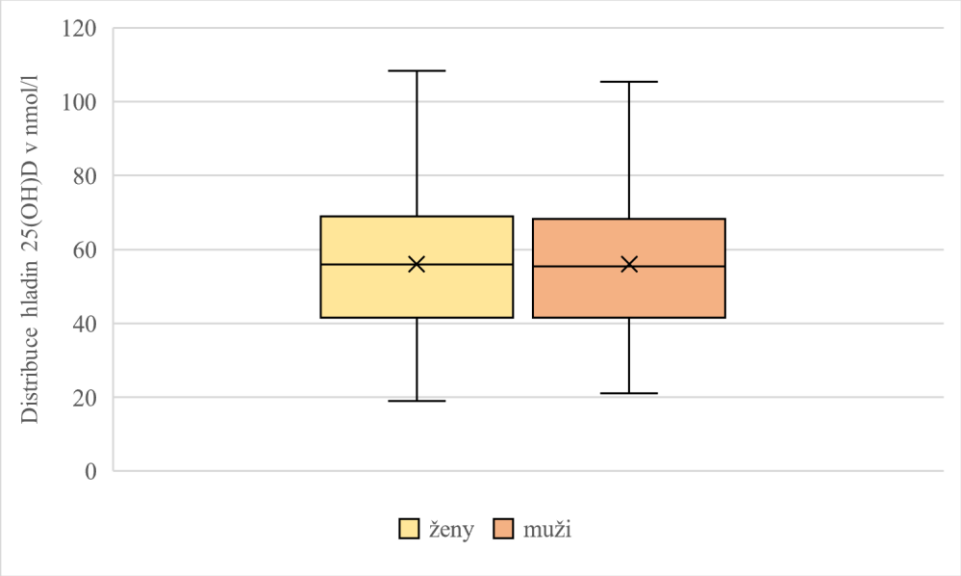
Tabulka 11Porovnání hladin 25(OH)D u mužů a žen v kontrolním souboru

pohlaví	počet subjektů	hladiny 25(OH)D v nmol/l					
		průměr	SD	medián	minimum	maximum	p-hodnota
muži	57	56,046	17,7	55,4	21,1	105,4	0,9955
ženy	104	56,028	20,3	55,9	18,9	108,3	

Zdroj: vlastní data

Hodnoty hladin 25(OH)D u můžu i žen z kontrolního souboru byly graficky znázorněny. Výsledná p-hodnota (0,9955) vypovídá, že mezi muži a ženami není signifikantní rozdíl v hladinách 25(OH)D.

Graf 10 Porovnání hladin 25(OH)D u mužů a žen v kontrolním souboru



Zdroj: vlastní data

V tabulce 12 jsou popsány hladiny 25(OH)D u mužů i žen v jednotlivých skupinách rozdělených dle závažnosti onemocnění COVID-19.

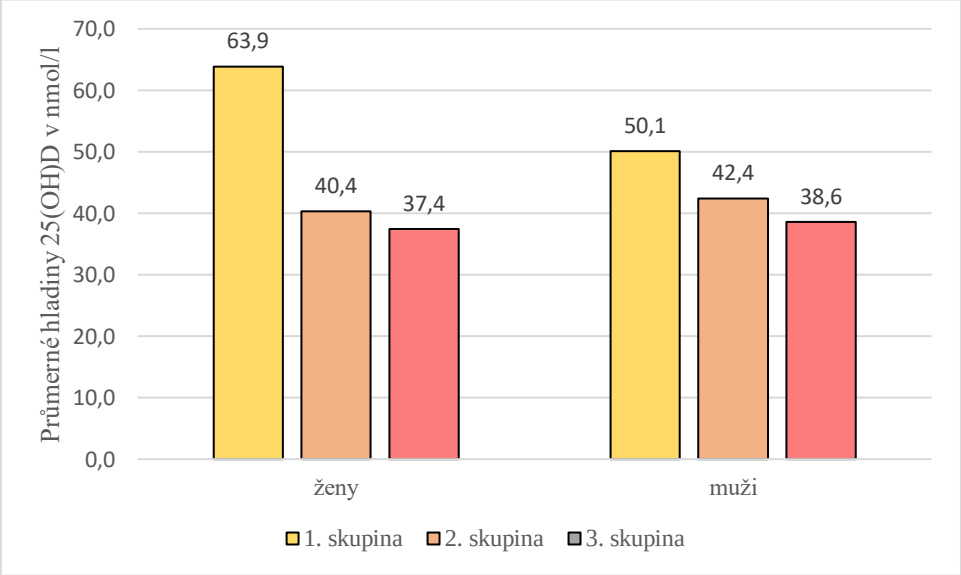
Tabulka 12 Porovnání hladin 25(OH)D u mužů a žen ve sledovaném souboru

skupina	pohlaví	počet subjektů	hladiny 25(OH)D v nmol/l				
			průměr	SD	medián	minimum	maximum
1	muž	31	50,1	28,8	48,5	<15	126,9
	žena	20	63,9	38,4	57,1	<15	203,3
2	muž	36	43,2	22,9	38,2	<15	111,3
	žena	19	40,4	20,7	35,4	<15	109,7
3	muž	37	38,6	19,2	38,4	<15	79,7
	žena	18	37,4	25,3	30,9	<15	120,6

Zdroj: vlastní data

Následně byly statisticky testovány i průměrné hladiny 25(OH)D u jednotlivých skupin v závislosti na pohlaví. Hypotézy byla opět otestovány, z výsledných hodnot (p_1-hodnota=0,19; p_2-hodnota=0,74; p_3-hodnota=0,87) vyplývá, že mezi muži a ženami ve skupinách není statisticky významný rozdíl.

Graf 11 Znázornění závislosti pohlaví a závažnosti COVID-19 na hladinách vitaminu D



Zdroj: vlastní data

8.4 Vliv věku na hladiny vitaminu D

Dalším faktorem, který by mohl mít vliv na stav zásobení vitaminem D je věk jedince. K analýze souvislosti mezi věkem a sérovou hladinou 25(OH)D byl zvolen kontrolní soubor (161 subjektů), který byl následně rozdělen do kategorií dle věku subjektů. Počet subjektů v jednotlivých kategoriích a jejich průměrné hladiny zobrazuje tabulka 13.

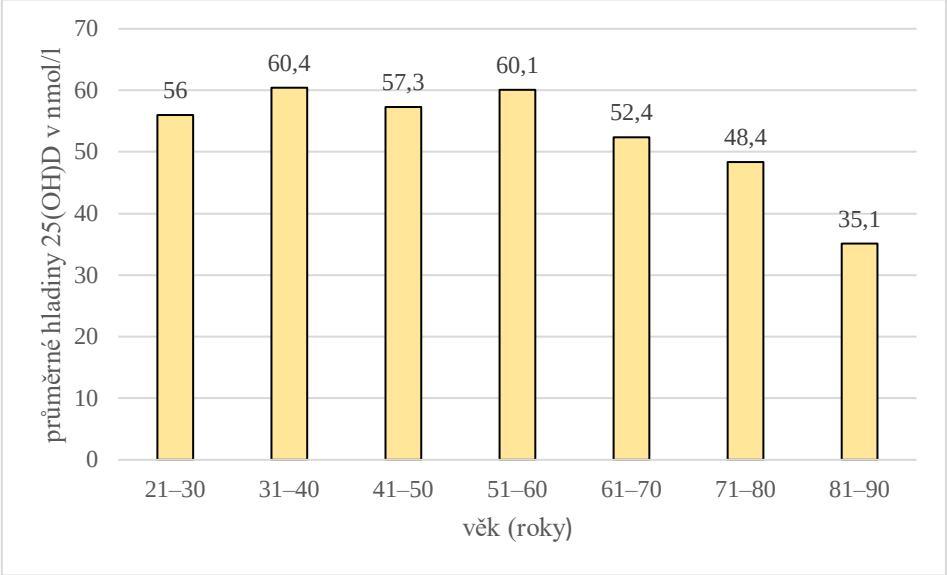
Tabulka 13 Rozdělení kontrolního souboru na skupiny dle věku

věková skupina	počet subjektů	průměrné hladiny 25(OH)D v nmol/l	SD
21–30	2	56,0	19,4000
31–40	12	60,4	20,3380
41–50	38	57,3	18,738
51–60	43	60,1	20,367
61–70	46	52,4	15,194
71–80	16	48,4	14,049
81–90	4	35,1	8,6720

Zdroj: vlastní data

Informace o průměrných hladinách 25(OH)D v kontrolním souboru jsou graficky znázorněny na následujícím sloupcovém grafu.

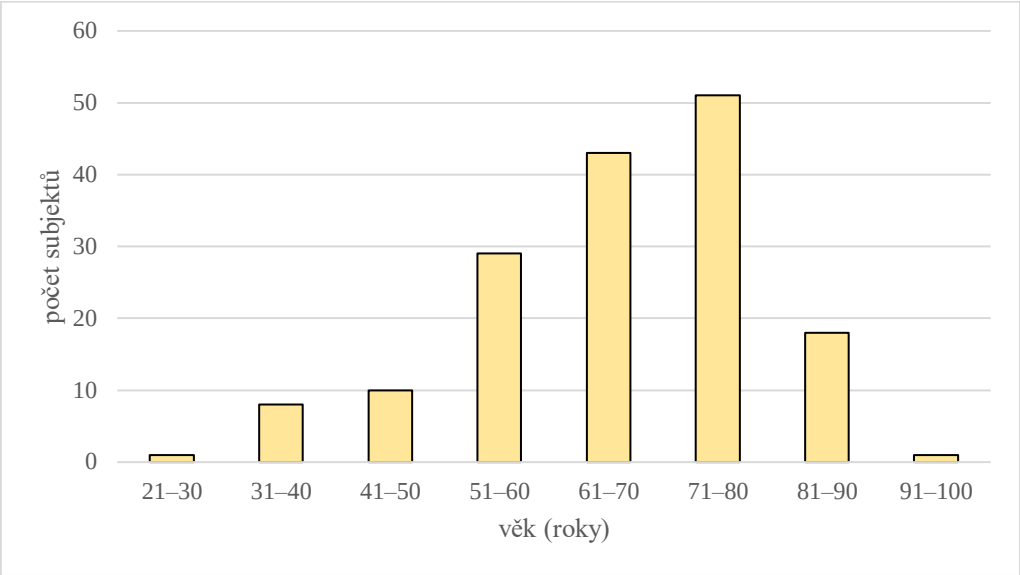
Graf 12 Průměrné hladiny v jednotlivých věkových kategoriích kontrolního souboru



Zdroj: vlastní data

Pacienty ve sledovaném souboru jsme taktéž rozdělili do skupin dle věku. V následujícím grafu lze pozorovat, že ve sledovaném souboru bylo nejvíce pacientů v kategorii od 61 do 70let (43 pacientů) a v kategorii od 71 do 80 let (51 pacientů).

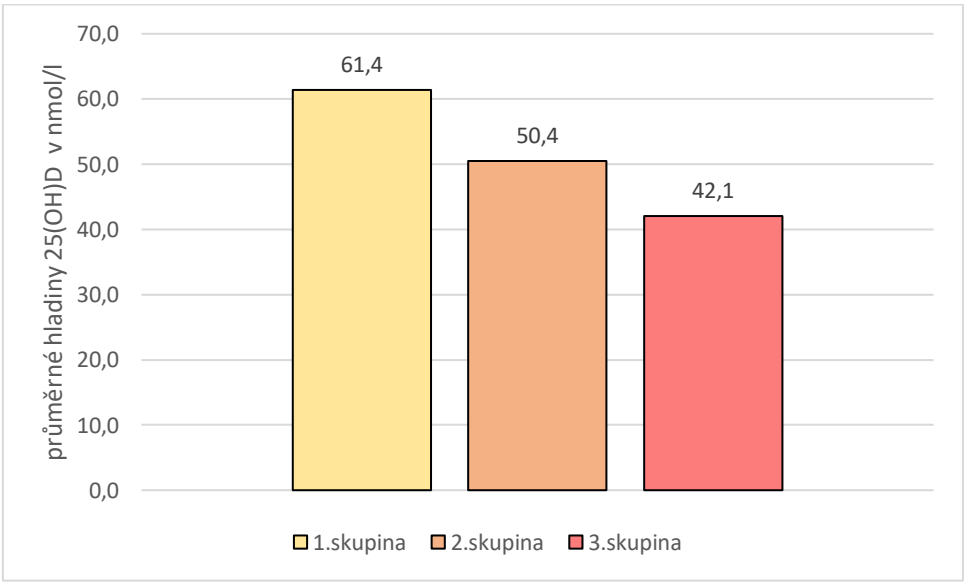
Graf 13 Četnost pacientů v jednotlivých věkových kategoriích



Zdroj: vlastní data

Porovnávali jsme průměrné hladiny 25(OH)D u pacientů nad 65 let s různým průběhem onemocnění COVID-19. Statisticky signifikantní rozdíl byl zaznamenán pouze mezi 1. a 3. skupinou (p-hodnota = 0,0234).

Graf 14 Porovnání průměrných hladin 25(OH)D u pacientů nad 65 let ve skupinách



Zdroj: vlastní data

DISKUZE

Vitamin D a COVID-19 jsou v současné době často diskutovaná témata. Existuje řada studií, které popisují imunomodulační funkci vitaminu D včetně regulace zánětlivých procesů a tvorby antimikrobiálních peptidů. Pro správnou funkci imunitního systému je tak důležitý dostatečný přísun vitaminu D ze slunce, potravy nebo prostřednictvím doplňků stravy (Ao et al., 2021; Aranow, 2015; Charoenngam a Holick, 2020). Existují také studie, které se snaží vysvětlit mechanismy, kterými by mohl vitamin D pomoci v boji proti COVID-19. Výzkum v této oblasti však stále pokračuje a zatím neexistuje žádný jednoznačný důkaz o účinnosti vitaminu D při prevenci nebo léčbě onemocnění COVID-19 (Grant et al., 2020; Bíčková et al., 2022).

Právě proto bylo cílem naší práce shrnout současné poznatky o úloze vitaminu D v organismu, zejména pak popsat jeho účinky na imunitní systém a v návaznosti na to i jeho roli v obraně proti onemocnění COVID-19.

V práci je tak popsán původce onemocnění – SARS-CoV-2, mechanismus vniku viru do buňky a jeho životní cyklus. Podrobněji je pak popsána reakce imunitního systému na tento virus. Je zde popsán i průběh a komplikace onemocnění a jeho laboratorní stanovení včetně přidružených laboratorních nálezů. Další část práce se zaměřuje na samotný vitamin D – jeho charakteristiku, zdroje, metabolismus včetně regulace a laboratorní stanovení. Popsány jsou zde i pleiotropní účinky vitaminu D včetně možných rizik při jeho nedostatku. V poslední části jsou pak shrnuty poznatky o úloze vitaminu D při infekci COVID-19.

Analyzovali jsme data celkem 161 COVID-19 pozitivních pacientů, kteří byli hospitalizování ve FN Plzeň v období od října 2020 až do května 2021.Tento náhodně vybraný vzorek pacientů se skládal ze 104 mužů a 57 žen. Průměrná sérová koncentrace 25(OH)D ve sledovaném souboru byla 45,1 nmol/l, hodnota mediánu byla 39,7 nmol/l.

Průměrná hladina vitaminu D se lišila ve skupinách podle závažnosti průběhu COVID-19. Zatímco u pacientů s lehkým průběhem byla průměrná hladina 25(OH)D 55,5 nmol/l, u pacientu s těžkým průběhem, u kterých se projevilo respirační selhání, byla hladina v průměru 42,2 nmo/l. U pacientů s těžkým průběhem, u kterých došlo k následnému úmrtí byla průměrná naměřená hladina 38,2 nmol/l. Pacienti s lehkým průběhem měli hladiny 25(OH)D signifikantně vyšší než pacienti s těžkým průběhem (p-hodnota = 0,0205) či

pacienti s těžkým průběhem, kteří v průběhu hospitalizace zemřeli (p-hodnota = 0,0026). Lze tedy pozorovat tendenci hladin 25(OH)D klesat s horším průběhem COVID-19.

Naše výsledky jsme následně porovnávali s výsledky dalších studií zaměřující se na souvislost vitaminu D s onemocněním COVID-19. K porovnání jsme použili např. retrospektivní studii, která analyzovala sérové hladiny 25(OH)D u 212 pacientů s onemocněním COVID-19. Tito pacienti byli hospitalizovani ve třech nemocnicích jihoasijských zemí. Autor pozoroval signifikantní rozdíl v průměrných hladinách 25(OH)D u pacientů s mírným průběhem (78 nmol/l) a těžkým průběhem (53 nmol/l) (Pal et al., 2022). Ve studii byly popisovány vyšší průměrné hladiny než v námi sledovaném souboru, což je nejspíše zapříčiněno lepší dostupností UV záření v této oblasti či rozdílnou etnickou příslušností pacientů. Stále však lze pozorovat nižší hladiny u pacientů s horším průběhem onemocnění COVID-19.

Kromě průměrných hladin jsme analyzovali procentuální zastoupení hladin 25(OH)D ve skupinách dle průběhu COVID-19. Pozorovali jsme, že u pacientů s lehkým průběhem se častěji vyskytovala dostatečná hladina 25(OH)D (75–250 nmol/l) než u pacientů s těžkým průběhem. V 1. skupině mělo dostatečnou hladinu 17,6 % pacientů, ve 2. i 3. skupině mělo dostatečnou hladinu pouze 7,3 % pacientů. Naopak u pacientů s těžkým průběhem, kteří následně zemřeli, se mnohem častěji objevovaly velmi nízké hladiny 25(OH)D (<20 nmol/l). Ve 2 a 3. skupině nedostatkem 25(OH)D (<75 nmol/l) trpělo 92,7 % pacientů.

104 (64,6 %) pacientů ve sledovaném souboru trpělo deficitem vitaminu D (<50 nmol/l), 40 (24,8 %) pacientů mělo nedostatek vitaminu D (50–70 nmol/l) a pouze 17 (10,6 %) pacientů mělo dostatečnou hladinou vitaminu D (75–250 nmol/l). Studie Charoenngama a kol. (2021) se zabývala retrospektivní analýzou sérových hladin 25(OH)D u COVID-19 pozitivních pacientů, kteří byli hospitalizováni v Boston University Medical Center mezi březnem a srpnem 2020. V tomto souboru, který čítal 287 pacientů, mělo 96 (33 %) pacientů deficit vitaminu D, 91 (32 %) pacientů mělo nedostatek vitaminu D a 100 (36 %) pacientů mělo dostatek vitaminu D. Výsledky této studie zřejmě ovlivnilo roční doba odběru, jelikož v letních měsících je dostatečný přívod UV záření.

Dalším cílem této práce bylo zjistit, zda existují rozdíly v hladinách 25(OH)D mezi pacienty COVID-19 pozitivními (sledovaný soubor) a pacienty COVID-19 negativními (kontrolní soubor). Kontrolní skupina se skládala se shodného počtu 161 subjektů ve věku od 26 do 84 let. Průměrný věk subjektů byl 64 let. Průměrná hladina 25(OH)D byla 56,0

nmol/l, hodnota mediánu byla 55,6 nmol/l. Porovnávaly jsme stav hladin 25(OH)D u oboru souborů. V kontrolním souboru trpělo deficitem (<50 nmol/l) pouze 67 subjektů (41,6 %), což je o 37 subjektů méně než u sledovaného souboru. Nedostatkem 25(OH)D (50–75 nmol/l) v kontrolním souboru naopak trpělo o 18 subjektů více než u sledovaného souboru, což činí 68 subjektů (42,2 %). Dostatek 25(OH)D v krvi (75–250 nmol/l) mělo pouze 26 subjektů (16,2 %), to je o 9 víc než u sledovaného souboru. Následně jsme u sledovaného a kontrolního souboru porovnávali distribuci hladin, kdy mezi středními hodnotami souborů byl zaznamenán statisticky významný rozdíl (p-hodnota <0,0001). Kontrolní soubor byl porovnáván s jednotlivými skupinami sledovaného souboru, které byly rozděleny dle závažnosti průběhu. Byl zaznamenán signifikantní rozdíl u hladin 25(OH)D mezi subjekty kontrolního soboru a pacienty s těžkým průběhem COVID-19 (p-hodnota <0,0001). K podobným výsledkům došla i studie provedená na 216 španělských pacientech s onemocněním COVID-19 a 197 kontrolních subjektech bez tohoto onemocnění. Bylo zjištěno, že nedostatek vitaminu D (<50 nmol/l) je asi 1,7krát častější u COVID-19 pozitivních pacientů než u subjektů z kontrolní skupiny (Hernández et al., 2021).

Jedním z dílčích cílů této práce bylo zjistit, zda má pohlaví pacienta vliv na hladinu 25(OH)D v krvi a na závažnost průběhu COVID-19. Některé studie předpokládají, že společné působení pohlavních hormonů a vitaminu D by mohlo mít vliv na závažnost onemocnění COVID-19. Estrogen by totiž mohl zvyšovat hladinu 25(OH)D prostřednictvím zvýšené exprese VDR a snížené exprese CYP24A1 (Pagano et al., 2020; Peruzzu et al., 2021). Některé studie naopak tvrdí, že nižší hladiny 25(OH)D jsou pozorovány častěji u žen než u mužů (Verdoia et al., 2016; Muscogiuri et al., 2019). Nejdříve jsme vyhodnotili hladiny 25(OH)D v kontrolním soboru, kde subjekty netrpěly onemocněním COVID-19. Průměrné hladiny u mužů byly 56,05 nmol/l a u žen 56,03 nmol/l. Ve sledovaném souboru byla průměrná hladina u mužů 43,4 nmol/l a u žen 47,7 nmol/l. Statistické testy však neprokázaly významný rozdíl mezi muži a ženami v kontrolním souboru (p-hodnota = 0,9955). Výsledky mohou být ovlivněny nedostatečným množstvím vzorků, nepoměrem mezi množstvím žen a mužů nebo případnými výchylkami v hodnotách 25(OH)D (např. 80letá pacientka s hladinou 203,3 nmol/l). Také byly sledovány hladiny 25(OH)D u mužů i žen v jednotlivých skupinách, ani zde však nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl (p_1-hodnota=0,19; p_2-hodnota=0,74; p_3-hodnota=0,87).

Na hladinu 25(OH)D a závažnost průběhu COVID-19 mají vliv i další faktory např. věk, tělesná hmotnost či různé komorbidity. Závažnost onemocnění COVID-19 je dle

výzkumů významně vyšší u starších pacientů, u nichž se častěji vyskytuje nedostatek vitaminu D. Právě proto je u této věkové skupiny výrazně doporučována suplementace vitaminem D (Shakoor et al., 2021). Nejdříve jsme porovnávali průměrné hladiny subjektů v kontrolním souboru, který jsme rozdělili do kategorií dle věku. Nedostatečnou průměrnou hladinu 25(OH)D jsme pozorovali u skupiny ve věku od 71 do 80let (48,4 nmol/l) a u skupiny ve věku od 81 do 90 let (35,1 nmol/l). Mladší věkové skupiny měly dostatečné průměrné hladiny 25(OH)D, tj. více než 50 nmol/l. Také jsme hodnotili vliv věku na hladiny 25(OH)D ve sledovaném souboru. Sledovaný soubor obsahoval výsledky od pacientů v různém věku, nejvíce pacientů však patřilo do kategorie od 61 do 70 let a do kategorie od 71 do 80 let. Na závěr jsme porovnávali hladiny 25(OH)D u pacientů nad 65 let, kde se od sebe signifikantně lišili pacienti s lehkým průběhem a pacienti s kritickým průběhem (p-hodnota = 0,0234). Mohlo by se tak jednat o souběh faktorů nízkých hladin 25(OH)D a vyššího věku znamenající vyšší riziko těžkého průběhu COVID-19. Z našeho výzkumu však nevyplývá, který z faktorů je rozhodující. Ve stáří se také častěji vyskytují různé komorbidity, které mohou stav zásobení vitaminem D i průběh COVID-19 značně ovlivnit. Čínská studie z roku 2020 určila dopad komorbidit na 1590 pacientů s COVID-19 a uvedla, že pacienti s COVID-19 a jakoukoliv komorbiditou (např. hypertenze, diabetes) produkovali horší klinické výsledky než pacienti bez onemocnění (Tan et al., 2020). Možný vliv může mít i suplementace vitaminem D, která je v tomto věku často indikována. Tato data ovšem nemáme k dispozici, proto dle nich nemůžeme výsledky posuzovat.

ZÁVĚR

V této práci se nám podařilo naplnit stanovený hlavní cíl i dílčí cíle práce. V námi sledovaném souboru jsme statisticky prokázali vztah mezi množstvím 25(OH)D v krvi a závažností průběhu COVID-19, kdy pacienti s lehkým průběhem měli signifikantně vyšší hladiny než pacienti s těžkým či kritickým průběhem. Také se nám podařilo dokázat, že pacienti s COVID-19 měli průměrně nižší hladiny 25(OH)D než jedinci bez tohoto onemocnění. Kromě toho jsme u pacientů s těžkým průběhem pozorovaly vyšší průměrný věk, než tomu bylo u pacientů s lehkým průběhem. Vliv pohlaví pacienta na hladiny 25(OH)D a závažnost COVID-19 se nám však prokázat nepodařilo.

Výsledky jsme srovnávali s našimi poznatky a výsledky dalších studií, je však třeba poznamenat, že výsledky studií jsou stále rozporuplné a většina odborníků se shoduje na tom, že doplnění vitaminu D by nemělo být považováno za zázračnou léčbu nebo prevenci COVID-19.

Přesto, že jednoznačný vztah mezi vitaminem D a COVID-19 není zatím dokázán, je známo, že přiměřené vystavení slunečnímu záření a pravidelná konzumace potravin s vysokým obsahem vitaminu D, případně jeho suplementace může přinést mnoho dalších zdravotních výhod, včetně posílení kostí a snížení rizika některých onemocnění včetně infekčních.

SEZNAM LITERATURY

Access 25(OH) Vitamin D: Instructions For Use [online], 2022. Beckman Coulter, Inc. [cit. 2023-02- 22]. Dostupné z: https://www.beckmancoulter.com/en/products/immunoassay/access-vitamin-d

ALBERCA, Gabriela Gama Freire a Ricardo Wesley ALBERCA. Role of vitamin D deficiency and comorbidities in COVID-19. World Journal of Virology [online]. 2022, 11(1), 85-89 [cit. 2023-01-19]. ISSN 2220-3249. Dostupné z: doi:10.5501/wjv.v11.i1.85

ALGARROBA, Gabriela N., Patricia REKAWEK, Sevan A. VAHANIAN, Poonam KHULLAR, Thomas PALAIA, Morgan R. PELTIER, Martin R. CHAVEZ a Anthony M. VINTZILEOS. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. American Journal of Obstetrics and Gynecology [online]. 2020, 223(2), 275-278 [cit. 2023-01-13]. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2020.05.023

ALSHAHRANI, Fahad a Naji ALJOHANI. Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. Nutrients [online]. 2013, 5(9), 3605-3616 [cit. 2023-01-19]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu5093605

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. 2022-11-22]. ISSN 0954-3007. Dostupné z: doi:10.1038/s41430-020-0558-y

AN, Ning, Zhong ZHENG, Canwen CHEN, Xiaoting YANG a Mingliang LIN. Mapping a Country Image from Global News Reports about COVID-19 Pandemic. Applied Spatial Analysis and Policy [online]. [cit. 2022-12-30]. ISSN 1874-463X. Dostupné z: doi:10.1007/s12061-022-09498-4

AO, Tomoka, Junichi KIKUTA a Masaru ISHII. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. Biomolecules [online]. 2021, 11(11) [cit. 2023-03-03]. ISSN 2218-273X. Dostupné z: doi:10.3390/biom11111624

ARANOW, Cynthia. Vitamin D and the Immune System. Journal of Investigative Medicine [online]. 2015, 59(6), 881-886 [cit. 2022-12-21]. ISSN 1081-5589. Dostupné z: doi:10.2310/JIM.0b013e31821b8755

ASSELAH, Tarik, David DURANTEL, Eric PASMANT, George LAU a Raymond F. SCHINAZI. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. Journal of Hepatology [online]. 2021, 74(1), 168-184 [cit. 2022-12-29]. ISSN 01688278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2020.09.031

BANERJEE, Anindita, Upasana GANGULY, Sarama SAHA, Suddhachitta CHAKRABARTI, Reena V SAINI, Ravindra K RAWAL, Luciano SASO a Sasanka CHAKRABARTI. Vitamin D and immuno-pathology of COVID-19: many interactions but uncertain therapeutic benefits. Expert Review of Anti-infective Therapy [online]. 2021, 19(10), 1245-1258 [cit. 2022-11-02]. ISSN 1478-7210. Dostupné z: doi:10.1080/14787210.2021.1905519

BEHZAD, Shima, Leila AGHAGHAZVINI, Amir Reza RADMARD a Ali GHOLAMREZANEZHAD. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. Clinical Imaging [online]. 2020, 66, 35-41 [cit. 2023-01-17]. ISSN 08997071. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinimag.2020.05.013

BENEŠ, Jiří a Dana NOVÁKOVÁ. Pathogenesis of covid-19: principles of viral infection and immune response. Intervenční a akutní kardiologie [online]. 2021, 20(2), 73-77 [cit. 2023-01-24]. ISSN 1213807X. Dostupné z: doi:10.36290/kar.2021.023

BENSKIN, Linda L. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. Frontiers in Public Health [online]. 2020, 8 [cit. 2023-03-07]. ISSN 2296-2565. Dostupné z: doi:10.3389/fpubh.2020.00513

BERG, Jeremy Mark, John L. TYMOCZKO a Lubert STRYER. Biochemistry. 2nd ed. New York: W.H. Freeman, 2002. ISBN 0-7167-4684-0.

BIČÍKOVÁ, Marie, Ludmila MÁČOVÁ a Martin HILL. Vitamin D as a Possible COVID-19 Prevention Strategy. International Journal of Molecular Sciences [online]. 2022, 23(18) [cit. 2023-01-19]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms231810532

BIKLE, Daniel a Sylvia CHRISTAKOS. New aspects of vitamin D metabolism and action — addressing the skin as source and target. Nature Reviews Endocrinology [online].

2020, 16(4), 234-252 [cit. 2022-11-21]. ISSN 1759-5029. Dostupné z: doi:10.1038/s41574-019-0312-5

BIKLE, Daniel D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. Chemistry & Biology [online]. 2014, 21(3), 319-329 [cit. 2022-11-13]. ISSN 10745521. Dostupné z: doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016

Bílková, S., Hirmerová, J. Koagulopatie asociovaná s onemocněním COVID-19. Vnitr Lek, 2020, vol. 66, iss. 7, p. 402-408.

BISCHOFOVA, Svatava, Marcela DOFKOVA, Jitka BLAHOVA, Radek KAVRIK, Jana NEVRLA, Irena REHURKOVA a Jiri RUPRICH. Dietary Intake of Vitamin D in the Czech Population: A Comparison with Dietary Reference Values, Main Food Sources Identified by a Total Diet Study. Nutrients [online]. 2018, 10(10) [cit. 2023-01-19]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu10101452

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. 2023-01-20]. ISSN 1759-5029. Dostupné z: doi:10.1038/s41574-021-00593-z

DE LA GUÍA-GALIPIENSO, Fernando, María MARTÍNEZ-FERRAN, Néstor VALLECILLO, Carl J. LAVIE, Fabian SANCHIS-GOMAR a Helios PAREJA-GALEANO. Vitamin D and cardiovascular health. Clinical Nutrition [online]. 2021, 40(5), 2946-2957 [cit. 2022-12-04]. ISSN 02615614. Dostupné z: doi:10.1016/j.clnu.2020.12.025

DHAMA, Kuldeep, Sharun KHAN, Ruchi TIWARI, et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. Clinical Microbiology Reviews [online]. 2020, 33(4), e00028-20 [cit. 2022-12-31]. ISSN 0893-8512. Dostupné z: doi:10.1128/CMR.00028-20

DOMINGUEZ, Ligia J., Mario FARRUGGIA, Nicola VERONESE a Mario BARBAGALLO. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. Metabolites [online]. 2021, 11(4) [cit. 2022-11-11]. ISSN 2218-1989. Dostupné z: doi:10.3390/metabo11040255

ELROBAA, Islam H. a Karl J. NEW. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. Frontiers in Public Health [online]. 2021, 9 [cit. 2023-01-16]. ISSN 2296-2565. Dostupné z: doi:10.3389/fpubh.2021.711616

F. BOKHARI, Fawzi a Mai ALBAIK. Vitamin D and Its Deficiency in Saudi Arabia. In: FEDOTOVA, Julia, ed. Vitamin D Deficiency [online]. IntechOpen, 2020, 2020-2-26 [cit. 2023-01-18]. ISBN 978-1-83880-775-7. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.88745

FILCHAKOVA, Olena, Dina DOSSYM, Aisha ILYAS, Tamila KUANYSHEVA, Altynay ABDIZHAMIL a Rostislav BUKASOV. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. Talanta [online]. 2022, 244 [cit. 2023-01-17]. ISSN 00399140. Dostupné z: doi:10.1016/j.talanta.2022.123409

GALIOR, Kornelia, Hemamalini KETHA, Stefan GREBE a Ravinder J SINGH. 10 years of 25-hydroxyvitamin-D testing by LC-MS/MS-trends in vitamin-D deficiency and sufficiency. Bone Reports [online]. 2018, 8, 268-273 [cit. 2022-12-25]. ISSN 23521872. Dostupné z: doi:10.1016/j.bonr.2018.05.003

GHELANI, Drishti, Simon ALESI a Aya MOUSA. Vitamin D and COVID-19: An Overview of Recent Evidence. International Journal of Molecular Sciences [online]. 2021, 22(19) [cit. 2023-01-19]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms221910559

GOUDOURIS, Ekaterini S. Laboratory diagnosis of COVID-19. Jornal de Pediatria [online]. 2021, 97(1), 7-12 [cit. 2023-01-17]. ISSN 00217557. Dostupné z: doi:10.1016/j.jped.2020.08.001

GRANT, William, Henry LAHORE, Sharon MCDONNELL, Carole BAGGERLY, Christine FRENCH, Jennifer ALIANO a Harjit BHATTOA. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients [online]. 2020, 12(4) [cit. 2023-03-07]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu12040988

Grebenyuk V, Rohacova H, Trojanek M. Clinical features and laboratory findings in patients with COVID-19. Farmakoter Revue 2020;5(Suppl 1):37–44.

GRIFFIN, George, Martin HEWISON, Julian HOPKIN, Rose KENNY, Richard QUINTON, Jonathan RHODES, Sreedhar SUBRAMANIAN a David THICKETT. Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation. Royal Society Open

Science [online]. 2020, 7(12) [cit. 2023-01-19]. ISSN 2054-5703. Dostupné z: doi:10.1098/rsos.201912

GUPTA, Aakriti, Mahesh V. MADHAVAN, Kartik SEHGAL, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine [online]. 2020, 26(7), 1017-1032 [cit. 2023-01-16]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/s41591-020-0968-3

HENRY, Helen L. Regulation of vitamin D metabolism. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism [online]. 2011, 25(4), 531-541 [cit. 2022-11-21]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2011.05.003

HERNANDEZ ACOSTA, R. Alfonso, Zerelda ESQUER GARRIGOS, Jasmine R. MARCELIN a Prakhar VIJAYVARGIYA. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. Infectious Disease Clinics of North America [online]. 2022, 36(2), 231-249 [cit. 2023-01-16]. ISSN 08915520. Dostupné z: doi:10.1016/j.idc.2022.01.003

HERNÁNDEZ, José L, Daniel NAN, Marta FERNANDEZ-AYALA, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [online]. 2021, 106(3), e1343-e1353 [cit. 2023-03-28]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/clinem/dgaa733

HOLICK, MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D—new horizons for the 21st century. The American Journal of Clinical Nutrition [online]. 1994, 60(4), 619-630 [cit. 2023-03-06]. ISSN 00029165. Dostupné z: doi:10.1093/ajcn/60.4.619

HOLICK, Michael F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders [online]. 2017, 18(2), 153-165 [cit. 2023-01-19]. ISSN 1389-9155. Dostupné z: doi:10.1007/s11154-017-9424-1

HOLICK, Michael F. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. Annals of Epidemiology [online]. 2009, 19(2), 73-78 [cit. 2022-12-25]. ISSN 10472797. Dostupné z: doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001

HOLICK, Michael F., Neil C. BINKLEY, Heike A. BISCHOFF-FERRARI, Catherine M. GORDON, David A. HANLEY, Robert P. HEANEY, M. Hassan MURAD a Connie M. WEAVER. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology &

Metabolism [online]. 2011, 96(7), 1911-1930 [cit. 2023-01-26]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2011-0385

HSUEH, Willa A. a Kathleen WYNE. Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetes and Hypertension. The Journal of Clinical Hypertension [online]. 2011, 13(4), 224-237 [cit. 2022-12-04]. ISSN 15246175. Dostupné z: doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00449.x

CHAROENNGAM, Nipith a Michael F. HOLICK. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients [online]. 2020, 12(7) [cit. 2023-01-19]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu12072097

CHAROENNGAM, Nipith, Arash SHIRVANI a Michael F. HOLICK. Vitamin D and Its Potential Benefit for the COVID-19 Pandemic. Endocrine Practice [online]. 2021, 27(5), 484-493 [cit. 2023-03-28]. ISSN 1530891X. Dostupné z: doi:10.1016/j.eprac.2021.03.006

CHILAMAKURI, Rameswari a Saurabh AGARWAL. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. Cells [online]. 2021, 10(2) [cit. 2022-12-30]. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells10020206

KREJSEK J. - SARS-CoV-2 – specifická T a B lymfocytární imunita, implikace pro klinickou praxi. Remedia 2021; 32.

KREJSEK, Jan. Immunopathogenesis of coronavirus SARS-CoV-2 infection with respect to the multiple sclerosis. Neurologie pro praxi [online]. 2021, 22(3), 236-241 [cit. 2023-01-24]. ISSN 12131814. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2021.028

Kulda, V. Metabolizmus vitaminu D. Vnitr Lek, 2012, vol. 58, iss. 5, p. 400-404.

LAMBERG-ALLARDT, Christel. Vitamin D in foods and as supplements. Progress in Biophysics and Molecular Biology [online]. 2006, 92(1), 33-38 [cit. 2022-11-11]. ISSN 00796107. Dostupné z: doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.017

LI, Yan Chun. Vitamin D and the Renin-Angiotensin System. In: Vitamin D [online]. Elsevier, 2011, 2011, s. 707-723 [cit. 2023-01-19]. ISBN 9780123819789. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-381978-9.10040-X

LIBON, F., E. CAVALIER a A.F. NIKKELS. Skin Color Is Relevant to Vitamin D Synthesis. Dermatology [online]. 2013, 227(3), 250-254 [cit. 2022-11-11]. ISSN 1018-8665. Dostupné z: doi:10.1159/000354750

LIPS, Paul, Kevin D CASHMAN, Christel LAMBERG-ALLARDT, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. European Journal of Endocrinology [online]. 2019, 180(4), P23-P54 [cit. 2023-01-20]. ISSN 0804-4643. Dostupné z: doi:10.1530/EJE-18-0736

LOPERA, Tulio J., Juan Carlos ALZATE-ÁNGEL, Francisco J. DÍAZ, María T. RUGELES, Wbeimar AGUILAR-JIMÉNEZ a Eleanor A. POWELL. The Usefulness of Antigen Testing in Predicting Contagiousness in COVID-19. Microbiology Spectrum [online]. 2022, 10(2), e01962-21 [cit. 2023-03-10]. ISSN 2165-0497. Dostupné z: doi:10.1128/spectrum.01962-21

MÁČOVÁ, Ludmila a Marie BIČÍKOVÁ. Vitamin D: Current Challenges between the Laboratory and Clinical Practice. Nutrients [online]. 2021, 13(6) [cit. 2023-01-20]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu13061758

MAJER O. jr. Vitamin D a kardiovaskulární choroby. Co víme v roce 2020? Klin. Biochem. Metab., 28 (49), 2020, No. 3, p. 110–113

MARATOVÁ, Klára, Ondřej HRADSKÝ, Ondřej SOUČEK a Zdeněk ŠUMNÍK. Vitamin D and its supplementation in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Pediatrie pro praxi [online]. 2018, 19(4), 190-194 [cit. 2022-11-22]. ISSN 12130494. Dostupné z: doi:10.36290/ped.2018.038

MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA, Ewa, Małgorzata KUPISZ-URBAŃSKA, Jacek ŁUKASZKIEWICZ, Paweł PŁUDOWSKI a Glenville JONES. Vitamin D Toxicity–A Clinical Perspective. Frontiers in Endocrinology [online]. 2018, 9 [cit. 2022-11-24]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2018.00550

MAYER, O. Vitamin D a riziko kardiovaskulárních chorob. Vnitr Lek, 2012, vol. 58, iss. 5, p. 386-389

MCMULLAN, Ciaran J., Lea BORGI, Gary C. CURHAN, Naomi FISHER a John P. FORMAN. The effect of vitamin D on renin–angiotensin system activation and blood pressure. Journal of Hypertension [online]. 2017, 35(4), 822-829 [cit. 2022-12-04]. ISSN 0263-6352. Dostupné z: doi:10.1097/HJH.0000000000001220

MERCOLA, Joseph, William B. GRANT a Carol L. WAGNER. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. Nutrients [online]. 2020, 12(11) [cit. 2023-03-27]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu12113361

MUSCOGIURI, Giovanna, Luigi BARREA, Carolina Di SOMMA, et al. Sex Differences of Vitamin D Status across BMI Classes: An Observational Prospective Cohort Study. Nutrients [online]. 2019, 11(12) [cit. 2023-01-31]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu11123034

ORTIZ-PRADO, Esteban, Katherine SIMBAÑA-RIVERA, Lenin GÓMEZ- BARRENO, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease [online]. 2020, 98(1) [cit. 2022-12-29]. ISSN 07328893. Dostupné z: doi:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094

PAGANO, Maria Teresa, Daniela PERUZZU, Anna RUGGIERI, Elena ORTONA a Maria Cristina GAGLIARDI. Vitamin D and Sex Differences in COVID-19. Frontiers in Endocrinology [online]. 2020, 11 [cit. 2023-01-30]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2020.567824

PAL, R., M. BANERJEE, S. K. BHADADA, A. J. SHETTY, B. SINGH a A. VYAS. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Journal of Endocrinological Investigation [online]. 2022, 45(1), 53-68 [cit. 2023-03-28]. ISSN 1720-8386. Dostupné z: doi:10.1007/s40618-021-01614-4

PALIČKA, Vladimír. Vitamin D a jeho role (nejen) v osteologii. Interní medicína pro praxi [online]. 2011, 13(10), 383-387 [cit. 2022-11-29]. Dostupné z: https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/10/04.pdf

PALIČKA, Vladimír. Vitamin D: skeletální a extraskeletální účinky. Medicína pro praxi [online]. 2013, 10(5), 199-202 [cit. 2022-11-29]. Dostupné z: https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/05/07.pdf

PARAG, Sonam a Katelyn CARNEVALE. COVID-19 Pathogen Viral Evolution Leading to Increased Infectivity. Cureus [online]. [cit. 2023-01-13]. ISSN 2168-8184. Dostupné z: doi:10.7759/cureus.26660

PECEN, Ladislav a Petr KASÍK. Základy biostatistiky a modelování lékařských dat. 1.vydání. Polypress s.r.o., 2014. ISBN 978-80-260-6314-8

PERUZZU, Daniela, Maria Teresa PAGANO, Marina PIERDOMINICI, et al. Synergy Between Vitamin D and Sex Hormones in Respiratory Functionality of Patients Affected by COVID-19. Frontiers in Pharmacology [online]. 2021, 12 [cit. 2023-01-30]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2021.683529

PLUDOWSKI, Pawel, Michael F. HOLICK, William B. GRANT, et al. Vitamin D supplementation guidelines. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology [online]. 2018, 175, 125-135 [cit. 2022-11-23]. ISSN 09600760. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021

POURBAGHERI-SIGAROODI, Atieh, Davood BASHASH, Fatemeh FATEH a Hassan ABOLGHASEMI. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. Clinica Chimica Acta [online]. 2020, 510, 475-482 [cit. 2023-01-18]. ISSN 00098981. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2020.08.019

RACEK, Jaroslav a Daniel RAJDL. Klinická biochemie. Třetí, přepracované a rozšířené vydání. Praha: Galén, [2021]. ISBN 978-80-7492-545-0.

RAMALHO, Maria J., Manuel A.N. COELHO a Maria C. PEREIRA. Nanoparticles for Delivery of Vitamin D: Challenges and Opportunities. In: GOWDER, Sivakumar, ed. A Critical Evaluation of Vitamin D - Clinical Overview [online]. InTech, 2017, 2017-04-26 [cit. 2023-01-25]. ISBN 978-953-51-3085-7. Dostupné z: doi:10.5772/64516

RAMASAMY, Indra. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. Clinical Biochemist Reviews [online]. 2020, 41(3), 103-126 [cit. 2022-11-13]. Dostupné z: doi:10.33176/AACB-20-00006

RUSSO, Antonio, Carmine MINICHINI, Mario STARACE, Roberta ASTORRI, Federica CALÒ a Nicola COPPOLA. PCurrent Status of Laboratory Diagnosis for COVID-19: A Narrative Review/p. Infection and Drug Resistance [online]. 2020, 13, 2657-2665 [cit. 2023-01-18]. ISSN 1178-6973. Dostupné z: doi:10.2147/IDR.S264020

SANTOS-SÁNCHEZ, Norma Francenia a Raúl SALAS-CORONADO. Origin, structural characteristics, prevention measures, diagnosis and potential drugs to prevent and COVID-

19. Medwave [online]. 2020, 20(08), e8037-e8037 [cit. 2023-02-28]. ISSN 07176384. Dostupné z: doi:10.5867/medwave.2020.08.8037

SAPONARO, Federica, Alessandro SABA a Riccardo ZUCCHI. An Update on Vitamin D Metabolism. International Journal of Molecular Sciences [online]. 2020, 21(18) [cit. 2022-11-13]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21186573

SHAH, Vibhuti Kumar, Priyanka FIRMAL, Aftab ALAM, Dipyaman GANGULY a Samit CHATTOPADHYAY. Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. Frontiers in Immunology [online]. 2020, 11 [cit. 2023-01-11]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2020.01949

SHAKOOR, Hira, Jack FEEHAN, Ayesha S. AL DHAHERI, Leila CHEIKH ISMAIL, Habiba I. ALI, Salma Hashem ALHEBSHI, Vasso APOSTOLOPOULOS a Lily STOJANOVSKA. Role of vitamin D supplementation in aging patients with COVID-19. Maturitas [online]. 2021, 152, 63-65 [cit. 2023-01-31]. ISSN 03785122. Dostupné z: doi:10.1016/j.maturitas.2021.03.006

SOCHOROVÁ, Klára a Jiřina BARTŮŇKOVÁ. Vitamin D a imunitní systém - teorie a vlastní zkušenosti. Interní medicína pro praxi [online]. 2007; 9(1): 28-30 [cit. 2022-12-21]. Dostupné z: https://www.solen.cz/artkey/int-200701-0007_Vitamin_D_a_imunitni_system-teorie_a_vlastni_zkusenosti.php

STÁRKA, Luboslav. Pokroky v endokrinologii: [molekulární biologie, diagnostika, léčba]. Praha: Maxdorf, 2007. 785 s. Jessenius.

ŠTERZL, Ivan a Richard PIKNER. Deficit vitaminu D a imunitní funkce. Medicína pro praxi [online]. 2019; 16(5): 318–322 [cit. 2022-12-21]. Dostupné z: https://www.medicina-propraxi.cz/artkey/med-201905-0008_deficit_vitaminu_d_a_imunitni_funkce.php?l=en

TAHA, Rbab, Shahd ABUREESH, Shuruq ALGHAMDI, Rola Y HASSAN, Mohamed M CHEIKH, Rania A BAGABIR, Hani ALMOALLIM a Altaf ABDULKHALIQ. The Relationship Between Vitamin D and Infections Including COVID-19: Any Hopes?. International Journal of General Medicine [online]. 2021, 14, 3849-3870 [cit. 2022-12-25]. ISSN 1178-7074. Dostupné z: doi:10.2147/IJGM.S317421

TAN, Chuen Wen, Liam Pock HO, Shirin KALIMUDDIN, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to

severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). Nutrition [online]. 2020, 79-80 [cit. 2023-03-29]. ISSN 08999007. Dostupné z: doi:10.1016/j.nut.2020.111017

TROJÁNEK M., GREBENYUK V., HERRMANNOVÁ K., NEČAS T., GREGOROVÁ J., KUCBEL M., ŠÍN R., ROHÁČOVÁ H. a STEJSKAL F. Nový koronavirus (SARS-CoV-2) a onemocnění COVID-19. Pro Lékaře. 2020, 1(12), 55–66.

TROUGAKOS, Ioannis P., Kimon STAMATELOPOULOS, Evangelos TERPOS, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. Journal of Biomedical Science [online]. 2021, 28(1) [cit. 2023-01-05]. ISSN 1423-0127. Dostupné z: doi:10.1186/s12929-020-00703-5

Tuček, M. COVID-19 in the Czech Republic 2020: probable transmission of the coronavirus SARS-CoV-2. Cent Eur J Public Health, 2021, vol. 29, iss. 2, p. 159-161.

VASHEGHANI, Maryam, Mahsa REKABI a Makan SADR. Protective role of vitamin D status against COVID-19: a mini-review. Endocrine [online]. [cit. 2023-01-20]. ISSN 1559-0100. Dostupné z: doi:10.1007/s12020-022-03203-8

VERDOIA, M., A. SCHAFFER, L. BARBIERI, G. DI GIOVINE, P. MARINO, H. SURYAPRANATA a G. DE LUCA. Impact of gender difference on vitamin D status and its relationship with the extent of coronary artery disease. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases [online]. 2015, 25(5), 464-470 [cit. 2023-01-31]. ISSN 09394753. Dostupné z: doi:10.1016/j.numecd.2015.01.009

WACKER, Matthias a Michael HOLICK. Vitamin D — Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. Nutrients [online]. 2013, 5(1), 111-148 [cit. 2022-11-29]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu5010111

WALLS, Alexandra C., Young-Jun PARK, M. Alejandra TORTORICI, Abigail WALL, Andrew T. MCGUIRE a David VEESLER. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell [online]. 2020, 181(2), 281-292.e6 [cit. 2022-12-30]. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2020.02.058

WALSH, Jennifer S., Simon BOWLES a Amy L. EVANS. Vitamin D in obesity. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity [online]. 2017, 24(6), 389-394 [cit. 2022-12-06]. ISSN 1752-296X. Dostupné z: doi:10.1097/MED.0000000000000371

WINDRICHOVA, Jindra, Pavel BROZ, Radka FUCHSOVA, Ondrej TOPOLCAN, Ladislav PECEN, Otto MAYER a Radek KUCERA. Comparison of four routinely used vitamin D automated immunoassays. Journal of Medical Biochemistry [online]. 2021, 40(3), 277-285 [cit. 2023-01-20]. ISSN 1452-8258. Dostupné z: doi:10.5937/jomb0-27531

WU, Yu, Liangyu KANG, Zirui GUO, Jue LIU, Min LIU a Wannian LIANG. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains. JAMA Network Open [online]. 2022, 5(8) [cit. 2023-01-13]. ISSN 2574-3805. Dostupné z: doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.28008

XU, Yi, David J. BAYLINK, Chien-Shing CHEN, Mark E. REEVES, Jeffrey XIAO, Curtis LACY, Eric LAU a Huynh CAO. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. Journal of Translational Medicine [online]. 2020, 18(1) [cit. 2023-01-19]. ISSN 1479-5876. Dostupné z: doi:10.1186/s12967-020-02488-5

YISAK, Hiwot, Amien EWUNETEI, Belayneh KEFALE, Melkalem MAMUYE, Fentaw TESHOME, Birhanie AMBAW a Getachew YIDEG YITBAREK. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. Risk Management and Healthcare Policy [online]. 2021, 14, 31-38 [cit. 2023-01-19]. ISSN 1179-1594. Dostupné z: doi:10.2147/RMHP.S291584

ZMIJEWSKI, Michal A. Vitamin D and Human Health. International Journal of Molecular Sciences [online]. 2019, 20(1) [cit. 2023-03-06]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20010145

ZVÁROVÁ, Jana. Základy statistiky pro biomedicínské obory. 3. vydání. Praha: Karolinum, 2016. Biomedicínská statistika. ISBN 978-80-246-3416-6.

SEZNAM PŘÍLOH

- Příloha A – Žádost o poskytnutí informací v souvislosti s vypracováním bakalářské práce - FN Plzeň

FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEŇ
Útvar náměstka pro ošetřovatelskou péči
Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň - Bory
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň - Lochotín
IČO 00669806 tel.: 377 401 111, 377 103 111

Vážená paní
Eliška Chmelařová
Studentka oboru Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví
Fakulta zdravotnických studií, Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví
Západočeská univerzita v Plzni

Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro ošetřovatelskou péči FN Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem a zpracováním anonymizovaných dat z výsledků laboratorních vyšetření, používaných na *Oddělení imunochemické diagnostiky (OID) FN Plzeň*. Tento souhlas je vydáván, při splnění níže uvedených podmínek, v souvislosti s vypracování Vaší bakalářské práce s názvem *„Souvislost hladin vitaminu D s onemocněním covid-19"*.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vedoucí zdravotní laborantka *OID* souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně povedete svoje šetření.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. *Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb.*, o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
- Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, které budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být anonymizovány.
- ***Sběr informací budete provádět v době Vaší, školou schválené, odborné praxe na OID, pod přímým vedením oprávněného zdravotnického pracovníka, kterým je RNDr. Karlíková Marie, Ph.D., vedoucí odborný pracovník v laboratorních metodách a přípravě léčivých přípravků OID FN Plzeň.***

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete Zdravotnickému oddělení / klinice či organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců. Spolupráce zaměstnanců FN Plzeň na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Světluše Chabrová
manažerka pro vzdělávání a výuku NELZP
zástupkyně náměstkyně pro oš. péči

Útvar náměstkyně pro oš. péči FN Plzeň
tel.. 377 103 204, 377 402 207
e-mail: chabrovas@fnplzen.cz

23. 5. 2022