

**Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta**

Studijní program: Nelékařské zdravotnické obory
Studijní obor: Nutriční specialista



Bc. Karolína Matoušková

Stanovení sérových hladin vitamínu D u pacientů se zlomeninou krčku femuru

Diplomová práce

Serum concentration of vitamin D in patients with femoral neck fracture

Diploma thesis

Vedoucí práce: MUDr. László Wenchich, Ph.D.

Praha, 2019

Prohlášení:

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

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

V Praze, 27. 11. 2019

Bc. Karolína MATOUŠKOVÁ

Podpis:

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala zejména vedoucímu mé diplomové práce, panu MUDr. László Wenchich, Ph.D., za trpělivost, cenné rady a čas, který mi věnoval. Poděkování patří též mé rodině a přátelům za jejich podporu a toleranci.

Identifikační záznam:

MATOUŠKOVÁ, Karolína. *Stanovení sérových hladin vitamínu D u pacientů se zlomeninou krčku femuru. [Serum concentration of vitamin D in patients with femoral neck fracture]*. Praha, 2019. Počet stran 51, počet příloh 1. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika / Ústav teorie a praxe ošetřovatelství 1. LF UK 2019. Vedoucí závěrečné práce MUDr. László Wenchich, Ph.D.

Abstrakt

Vitamin D významně ovlivňuje metabolismus kostní tkáně. Udržuje homeostázu vápníku a fosforu a tak přispívá ke zdravé mineralizaci kostí. Nedostatek těchto látek patří mezi hlavní rizikové faktory rozvoje osteoporózy a následných komplikací, včetně pádů a zlomenin.

Studium úlohy vitamínu D při onemocnění kostí je v posledních letech na vzestupu, ale jeho význam v časných obdobích po zlomeninách není zatím zcela prostudován.

Tato práce je prospektivní studií metabolismu vitamínu D a jeho metabolitů v pooperačním období u pacientů po frakturách krčku femuru. Jedná se o základní kvantitativní výzkum, při kterém analyzujeme získaná data. Jako materiál byly použity krevní vzorky získané od celkem 18 pacientů, kterým byla odebrána krev v den operace a 6 týdnů po operaci (± 1 týden). Výsledné hodnoty 25-OH vitamínu D se zvýšily z $23,02 \pm 16,02$ nmol/l na $25,75 \pm 16,30$ nmol/l (průměr \pm směrodatná odchylka). Naopak u 1,25-(OH)₂ vitamínu D došlo k poklesu ze $76,81 \pm 41,84$ pmol/l na $55,88 \pm 26,34$ pmol/l. Statisticky významné výsledky při hladině významnosti $p \leq 0,05$ jsme zaznamenali pouze u parathormonu (PTH), kdy hodnoty klesly z $6,31 \pm 3,95$ pmol/l na $3,96 \pm 2,25$ pmol/l.

Vyšetření vitamínu D u našich pacientů prokázala snížené sérové koncentrace, které se významně nezměnily ani v průběhu rekonvalescence. Důvodem může být celoplošný nedostatek vitamínu D v jarních měsících, věkem způsobené změny v metabolismu vitamínu D a nejspíše i zvýšená spotřeba vitamínu D na účely regenerace kosti. Naše výsledky, zejména zvýšené sérové koncentrace PTH mohou indikovat aktivaci kompenzačních mechanismů pro udržení nutných sérových koncentrací vápníku pro adekvátní hojení fraktur.

Závěrem je jasné, že hladina vitamínu D by měla být sledována a to nejen z důvodu primární prevence onemocnění kostí, ale také vzhledem k prevenci sekundárních zlomenin.

Klíčová slova: vitamin D ; výživa ; suplementace ; kostní tkáň ; fraktury ; remodelace ; regenerace

Abstract

Vitamin D significantly affects metabolism of the bone tissue. It keeps homeostasis of calcium and phosphor and thus contributes to healthier mineralization of bones. Lack of those substances pertains to risk factors for development of osteoporosis and subsequent complications during possible downfalls and fractures.

The role of vitamin D in bone disease has been increasing in recent years, but its importance in the early post-fracture period is not yet fully understood.

This thesis is a prospective study of metabolism of vitamin D and its metabolites in post-operative stage of patients with femoral neck fractures. It is a basic quantitative research, where received data are analysed. Blood samples obtained from a total of 18 patients, whose blood was taken on the day of surgery and 6 weeks after surgery (± 1 week), were used as material. Resulted values of 25-OH vitamin D increased from $23,02 \pm 16,02$ nmol/l to $25,75 \pm 16,30$ nmol/l (diameter \pm standard deviation). In contrast, $1,25\text{-(OH)}_2$ vitamin D decreased from $76,81 \pm 41,84$ pmol/l to $55,88 \pm 26,34$ pmol/l. Statistically significant results at a significance level of $p \leq 0,05$ were only observed for parathyroid hormone (PTH), with values decreasing from $6,31 \pm 3,95$ pmol/l to $3,96 \pm 2,25$ pmol/l.

Vitamin D examinations in our patients showed reduced serum concentrations, which did not change significantly during convalescence. This may be due to a large-scale vitamin D deficiency in the spring months, age-related changes in vitamin D metabolism, and possibly increased vitamin D consumption for bone regeneration purposes. Our results, especially elevated serum PTH concentrations, may indicate activation of compensatory mechanisms to maintain the necessary serum calcium concentrations for adequate fracture healing.

In conclusion, it is clear that vitamin D levels should be monitored not only for the primary prevention of bone disease, but also for the prevention of secondary fractures.

Key words: vitamin D ; nutrition ; supplementation ; bone tissue ; fractures ; bone remodeling ; bone regeneration

Obsah

1. Úvod.....	9
TEORETICKÁ ČÁST.....	11
2. Vitamin D.....	11
2.1. Syntéza a metabolismus vitamínu D.....	11
2.2. Digesce a absorpce.....	13
3. Fyziologické funkce.....	13
3.1. Kalciofosfátový metabolismus.....	13
3.1.1. Kalcium.....	14
3.1.2. Vápník ve výživě.....	15
3.1.3. Fosfor.....	16
3.1.4. Fosfor ve výživě.....	17
3.1.5. Regulační mechanismy.....	18
3.2. Vliv vitamínu D na imunitní systém.....	20
4. Patofyziologie.....	21
5. Suplementace vitamínu D.....	22
5.1. Alimentární suplementace.....	22
5.2. Farmakologická suplementace.....	23
6. Kostní tkáň.....	25
6.1. Regenerace kostí.....	28
6.2. Patofyziologie kostní tkáně.....	31
6.2.1. Osteoporóza.....	31
6.2.2. Osteomalácie.....	32
6.2.3. Další metabolická onemocnění skeletu.....	32
PRAKTICKÁ ČÁST.....	34
7. Cíl výzkumu.....	34
8. Materiál a metody výzkumu.....	35
8.1. Materiál a pacienti.....	35
8.2. Metody.....	35
8.3. Statistika.....	35
9. Výsledky výzkumu a jejich analýza.....	36

9.1. Analýza výsledků.....	36
10. Diskuse.....	45
11. Závěr.....	50
Seznam použitých zkratk.....	52
Seznam tabulek.....	54
Seznam grafů.....	55
Seznam použité literatury.....	57
Příloha č. 1.....	66

1. Úvod

Vitamin D patří mezi lipofilní vitaminy a má velmi široké spektrum působení. Významně ovlivňuje kardiovaskulární a imunitní systém. Podílí se na sekreci inzulínu a také zvyšuje svalovou sílu.

Vitamin D je ale především jedním z klíčových faktorů v homeostáze vápníku v lidském organismu, a tím zásadním způsobem ovlivňuje i metabolismus kostní tkáně. Stimuluje absorpci kalcia ze střeva a tak působí na celkovou mineralizaci kostry, rychlost kostního obrátu i výskyt zlomenin.

Převážnou část celkového množství vitamínu D získáváme z potravy a slunečního záření. Vyvážená a pestrá strava je spolu se slunečním zářením základem pro dostatečné zásobení organismu vitamínem D. Již zhruba po 20 minutách na slunci je v těle vytvořena potřebná denní dávka. Avšak opalovací krémy nebo znečištěné ovzduší tuto tvorbu snižují.

Dalším zdrojem je endogenní tvorba organismu a hojně je dnes využívána také farmakologická suplementace.

Deficit vitamínu D se objevuje v dnešní populaci velmi často. V případě hypovitaminózy nedochází ke správné absorpci kalcia ze střeva a tak vápník z potravy není plně resorbován. V tomto případě organismus využívá zásoby kalcia z kostí, což má zásadní vliv na jejich strukturu a pevnost. Především pak v zimních měsících, kdy je v našich zeměpisných šířkách nedostatek slunečního záření, je důležitá alimentární a farmakologická suplementace.

Rizikovou skupinou pro nedostatek tohoto vitamínu jsou především senioři, u nichž klesá potravinová pestrost jídelníčku, snižuje se endogenní tvorba vitamínu D a z velké části nejsou vystaveni slunečnímu záření. S nedostatkem vitamínu D úzce souvisí nedostatek kalcia, rozvoj osteomalácie a osteoporózy a častý výskyt zlomenin, které mohou mít, obzvláště pro seniory, až fatální následky.

Tato práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části budou vysvětleny základní funkce vitamínu D včetně jeho metabolismu a možnosti suplementace. Praktická část se bude věnovat samotnému výzkumu s náležitým vyhodnocením.

TEORETICKÁ ČÁST

2. Vitamin D

Vitamin D patří mezi vitaminy rozpustné v tucích a zasahuje do různých metabolických drah organismu.

Pro lidský organismus jsou důležité 2 základní formy vitaminu D: vitamin D₂ ergokalciferol a vitamin D₃ cholekalciferol. Vitamin D₂ je rostlinného původu a přijímáme ho potravou. Vitamin D₃ je živočišného původu a syntéza probíhá také v lidském organismu. Tato syntéza tvoří až 90 % celkového množství vitaminu D v lidském těle a je pro organismus rozhodující (1, 2).

2.1. Syntéza a metabolismus vitaminu D

Základním metabolitem pro syntézu vitaminu D je 7-dehydrocholesterol, který je vlivem slunečního záření v kůži přeměněn na previtamin D₃, 7-dehydrocholecalciferol. Tento previtamin je v játrech transformován na 25-OH vitamin D₃ (kalcidiol), prostřednictvím enzymu 25-hydroxylázy. Následuje další hydroxylace pomocí 1 α -hydroxylázy, která za fyziologických podmínek probíhá zejména v ledvinách. Výsledkem je aktivní forma 1,25-dihydroxy vitamin D₃ (kalcitriol). Podobně je aktivován i vitamin D₂ (2).

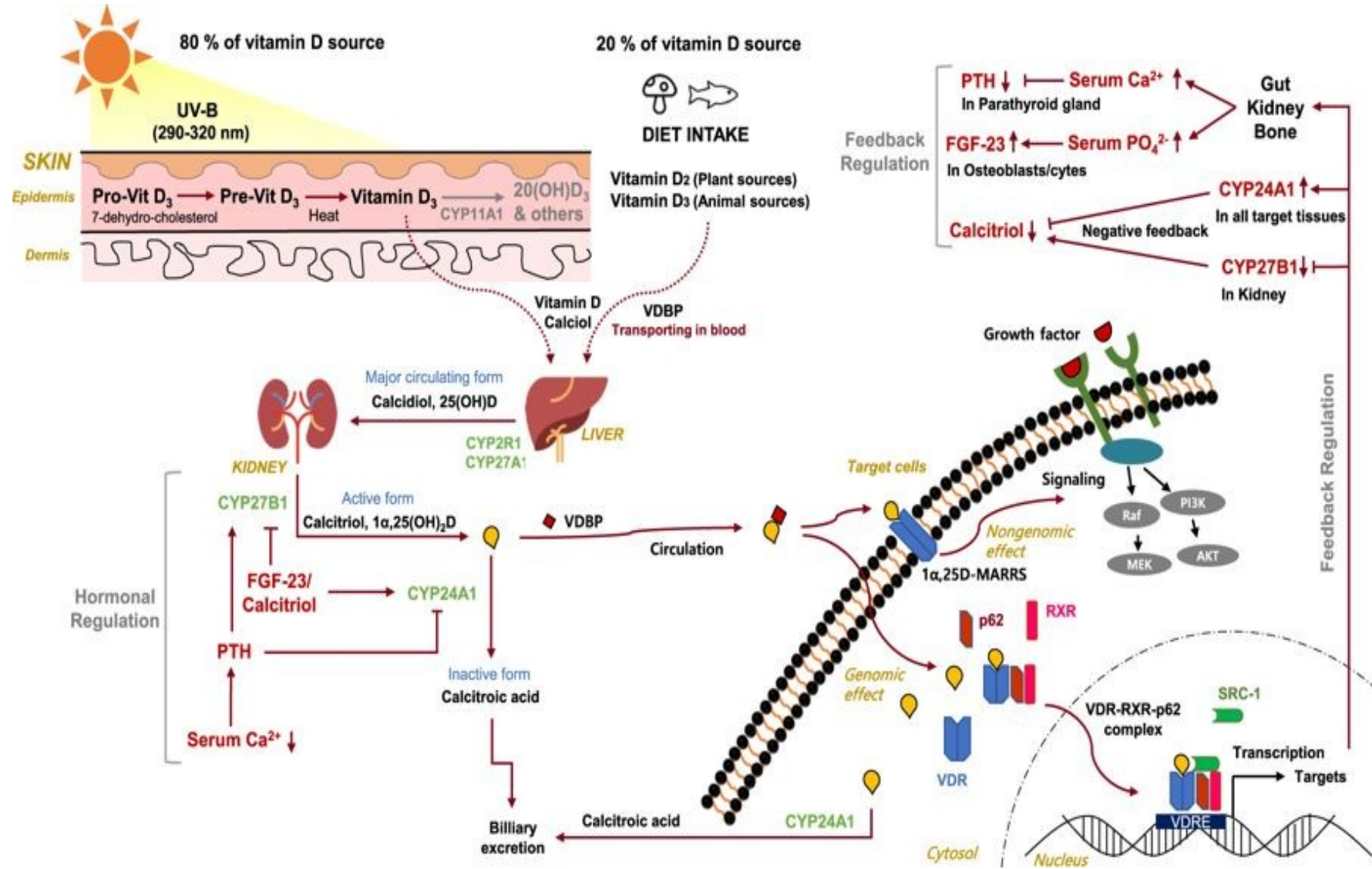
1 α -hydroxylace vitaminu D je regulována zejména kalcémií, ale může být ovlivněna i dalšími faktory lidského organismu, jako je parathormon, inzulin, somatotropin nebo kalcitonin (2).

Aktivní forma vitaminu D představuje de facto hormon, který na své cílové tkáni působí až po navázání na specifické receptory. Svými biologickými účinky ovlivňuje například kostní tkáň, imunitní systém nebo zažívací trakt (1, 3).

Syntéza a metabolismus vitaminu D jsou graficky znázorněny na obrázku č. 1 (4).

Obrázek 1

Syntéza a metabolismus vitaminu D (4)



2.2. Digesce a absorpce

Významným zdrojem vitamínu D může být i alimentární příjem. 60-90 % vitamínu D se z trávicího traktu vstřebává v proximální části tenkého střeva. Pro jeho absorpci jsou nezbytné tuky a žlučové kyseliny (2, 5).

Z tenkého střeva se vitamín D přesouvá do jater a odtud pomocí transportních bílkovin (α 1-globulin a transkalciferin) putuje k cílovým tkáním. Přenášen může být také albuminem nebo lipoproteiny. Z těla je rychleji metabolizován a odstraněn vitamín D₂ (2, 5).

3. Fyziologické funkce

Základní funkcí vitamínu D je regulace hladiny kalcémie, kterou zprostředkuje skrze ledviny, střeva i kostní tkáň. Stav saturace lidského organismu vitamínem D proto výrazně ovlivňuje celkovou mineralizaci kostí, rychlost kostního obratu i výskyt zlomenin (6).

Vitamín D má řadu dalších fyziologických funkcí, významně ovlivňuje například kardiovaskulární a imunitní systém. Podílí se i na sekreci inzulínu a jsou známy rovněž jeho účinky v procesu nádorového bujení (3).

3.1. Kalciofosfátový metabolismus

Hospodaření s kalcíem a fosforem je podstatné pro udržení adekvátní hladiny kalcémie. Vyvážená homeostáza je nezbytná pro remodelaci, resorpci a tvorbu kostí, ale i pro řadu enzymatických i neenzymatických reakcí v lidském organismu.

3.1.1. Kalcium

Kalcium je nejvíce zastoupený minerál v těle. Až 99 % vápníku je uloženo v kostech a zubech ve formě fosfátů - hydroxyapatit. Podporuje jejich strukturu a funkci. Je nezbytný pro tuhost, pevnost i pružnost kostí. Zbylé 1 % se nachází v krvi a měkkých tkáních. Podílí se na procesu hemokoagulace, reguluje neuromuskulární činnost, enzymy i hormony a intracelulárně ovlivňuje akční potenciál buňky (7, 8).

Potravinová absorpce je pro homeostázu kalcia rozhodující. Optimální příjem kalcia je u dospělých osob 1000 mg / den (9). Osoby starší 50 let mají doporučený příjem v rozmezí 1200 – 1500 mg / den (10). Resorpce probíhá v duodenu a jejunu, kde se vstřebává kolem 25 - 40 % z celkového přijatého množství (7, 11).

Tabulka 1

Obsah kalcia ve vybraných potravinách (12)

Potravina	Obsah vápníku (mg / 100 g)	Potravina	Obsah vápníku (mg / 100 g)
Koření, tymián, sušený	1890	Čokoláda mléčná	189
Mák	1357	Vejce slepičí, žloutek	137
Sýr, Eidam, 30 % t. v s.	952	Sýr, Olomoucké tvarůžky	130
Sardinky v oleji	415	Mléko plnotučné	124
Mandle	246	Tvaroh tučný	105

Dlouhodobá negativní bilance kalcia zvyšuje riziko rozvoje osteoporózy a traumatických zlomenin. Rizikovou skupinou jsou starší osoby, u kterých se snižuje nejen vstřebávání vápníku, ale také mívají nižší hladiny vitamínu D (7).

Snížená koncentrace extracelulárních iontů vápníku způsobuje zvýšenou dráždivost nervového systému. Symptomy hypokalcémie zahrnují necitlivost a brnění v prstech, svalové křeče, špatnou chuť k jídlu i abnormální srdeční rytmy (7).

Naopak zvýšení plazmatického kalcia nad referenční rozmezí bývá často asymptomatické. Může se ale projevit žízeň, polyurie a dehydratace. Dále také zácpa, bolesti břicha nebo ledvinové kameny. Mezi komplikace spojené s hyperkalcémií patří rovněž kalcifikace bazálního ganglia nebo psychiatrické poruchy, jako je například deprese. Při velmi vysokých hladinách vápníku se může objevit diabetes insipidus, hyperkalcemická krize nebo srdeční dysrytmie, které mohou vyústit v kóma až smrt (13).

3.1.2. Vápník ve výživě

Vápník ve stravě je nezbytný pro udržení iontové rovnováhy a významně se podílí na mineralizaci kostí. Mléko a mléčné výrobky, jako jsou jogurty, sýry či zakysané mléčné produkty, jsou dobrým a bohatým zdrojem vápníku. Existuje však také mnoho rostlinných zdrojů, kterými lze vápník doplnit. Tyto rostlinné potraviny jsou dobrým zdrojem především pro osoby s intolerancí laktózy, kteří nemohou mléčné výrobky konzumovat. Další skupinou, která hojně využívá tyto rostlinné zdroje, jsou osoby stravující se dle veganské diety, která nedovoluje příjem živočišných produktů.

Živočišné produkty přesto zůstávají nejlepším zdrojem vápníku. Přítomnost laktátu v mléčných produktech podporuje jeho vstřebatelnost a oproti rostlinným zdrojům mléčné výrobky neobsahují oxaláty (špenát, fazole), fytáty (luštěniny, semena) a vysoké množství vlákniny, které absorpci vápníku zhoršují (14).

Vstřebatelnost vápníku z potravin je nejvyšší v dětském věku, kdy dosahuje až 75 %. S věkem však tato biologická dostupnost klesá. V dospělosti je účinnost absorpce kolem 30 - 50 % a ve stáří se ještě snižuje (14, 15).

Mezi rostlinné zdroje vápníku patří například chia semínka, mák, sezamová semínka nebo slunečnicová semínka. Zhruba 10 g (1 polévková lžíce) sezamu a chia semínek obsahuje 90 mg vápníku a stejné množství máku obsahuje až 125 mg vápníku. Hrnek slunečnicových semínek (cca 140 g) může obsahovat i 110 mg, je ale potřeba dát pozor na množství soli, která hladinu vápníku v těle snižuje (16, 17).

Bohatým zdrojem jsou také fazole, mandle nebo tofu. Obsah vápníku v tofu se pohybuje v rozmezí od 130 - 861 mg / 100 g. Jeden šálek bílých fazolí (cca 100 g) může obsahovat až 85 mg. Plný hrnek mandlí (cca 200 g) obsahuje až 385 mg vápníku, což je více než třetina doporučeného denního příjmu. Stejná porce ale také obsahuje až 840 kcal (12, 17).

Vápník je obsažen také v brokolici, v kapustě a fíku. Jeden hrnek brokolice (cca 100 g) obsahuje kolem 80 mg a stejné množství kapusty zhruba 35 mg vápníku. 100 g sušeného fíku může obsahovat až 160 mg. Dobrým zdrojem jsou také batáty neboli sladké brambory, u nichž byl zaznamenán obsah vápníku až 68 mg / 100 g (12, 17).

Mléko je také možné nahradit sojovým či mandlovým mlékem nebo pomerančovým džusem. Tyto nápoje jsou o vápník obohacené (17).

3.1.3. Fosfor

Fosfor je druhý nejhojnější minerál v těle. Přítomen je v každé buňce těla. Nejvíce se vyskytuje v kostech a zubech, kde se společně s kalcium podílí na jejich tvorbě. Hraje důležitou roli pro funkci ledvin i svalovou kontrakci a zajišťuje normální srdeční tep. Hlavním zdrojem fosforu je maso, mléko a výrobky z nich (18).

Doporučená denní dávka fosforu pro dospělé v České republice je 1000 mg / den (9). Vzhledem k častému užívání solí kyseliny fosforečné a polyfosfátů jako přídatných látek, je příjem fosforu v mnoha případech nadbytečný (9). Příkladem mohou být nápoje typu coca-cola, jejíž příjem bývá enormní.

Tabulka 2

Obsah fosforu ve vybraných potravinách (12)

Potravina	Obsah fosforu (mg / 100 g)	Potravina	Obsah fosforu (mg / 100 g)
Droždí	1900	Vejce slepičí, žloutek	534
Otruby pšeničné	1055	Bulgur špaldový	446
Mák	936	Čočka	332
Semena slunečnicová	709	Brokolice	74
Sýr Eidam, 30 % t. v s.	620	Kedlubna	56

Příčinou hypofosfatémie může být nedostatek vitamínu D. Častěji se však objevuje u alkoholismu, diabetické ketoacidózy nebo jako součást realimentačního syndromu. Typicky je asymptomatická, klinicky se může projevit jako svalová slabost (19).

Zvýšené hladiny fosfátů jsou spojeny s vyšším rizikem vzniku kardiovaskulárních chorob, z důvodu vaskulární kalcifikace. Ačkoliv bývá hyperfosfatémie u většiny pacientů asymptomatická, vede k hypokalcémii a tak se mohou objevit příznaky typické pro nedostatek vápníku, jako jsou svalové křeče. Mezi další příznaky patří bolest kostí, kloubů, únava, nevolnost a zvracení (20, 21).

3.1.4. Fosfor ve výživě

Nedostatek fosforu je ve vyspělých zemích vzácný. Mnoho dospělých denně konzumuje více fosforu, než je doporučené množství. Bohatým zdrojem je maso. Jedna porce kuřecího masa obsahuje kolem 300 mg fosforu, což je skoro polovina doporučeného denního množství. Stejně tak vnitřnosti mohou obsahovat až 50 % DDD. Typická porce vepřového (85 g) obsahuje kolem 200 mg fosforu. Záleží však na metodě vaření, zatímco při pečení je obsah fosforu téměř zachován, při vaření se obsah snižuje (22).

Mořské plody, zejména pak sépie, jsou rovněž bohaté na fosfor. Stejně tak je obsažen v mléčných výrobcích, především pak v nízkotučných produktech jako je jogurt nebo tvaroh. Z rostlinných zdrojů obsahují vysoké množství fosforu slunečnicová či dýňová semínka, ale většina je ve formě fytátů, které jsou pro člověka špatně stravitelné (22).

Fosfor je přirozenou složkou mnoha surovin. Existuje však mnoho zpracovaných potravin, které obsahují fosfor díky aditivům. Fosforečnany se do potravin přidávají především kvůli emulgačním a disperzním schopnostem. Fosfor v této podobě je téměř 100 % vstřebatelný. Tento fakt podporuje nadměrný příjem fosforu potravou, který souvisí se ztrátou kostní hmoty. Mezi tyto potraviny patří především již zmíněná coca-cola, popřípadě zpracované marinované maso nebo maso, do kterého jsou vstříkovány fosfátové přísady, aby zůstalo jemné a šťavnaté (22, 23).

Rovněž se fosforečnany používají jako kypřící prostředky a regulátory kyselosti. Užívají se také při výrobě tavených sýrů nebo při zmrazování mořských ryb, aby se zabránilo úbytku vody. Dále se přidávají do jemného trvanlivého pečiva a cukrářských výrobků. Kromě toho mohou být použity při výrobě doplňků stravy. Stejně jako ostatní přídatné látky mají fosfáty přiřazen kód E, přesněji se jedná o E 338: kyselina fosforečná, E 339 – 343: fosforečnany, E 450 – 452: polyfosforečnany (23, 24).

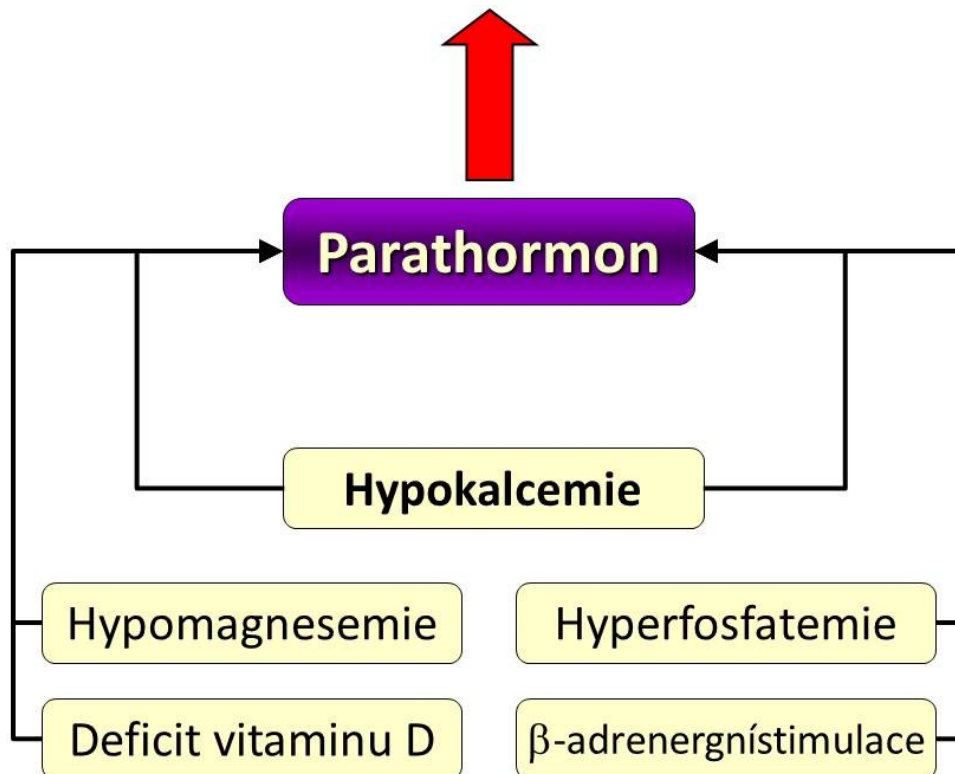
3.1.5. Regulační mechanismy

Mezi hlavní hormony regulující homeostázu vápníku a fosforu patří parathormon, kalcitonin a vitamin D. Vitamin D otevírá kalciové kanály a stimuluje absorpci kalcia v tenkém střevě. Zároveň indukuje syntézu vazebního proteinu, kalbindinu, který udržuje homeostázu kalcia v ledvinách (6, 25). Aktivuje osteoblasty a podporuje produkci, zrání i mineralizaci kostní matrix (2, 26).

Parathormon se tvoří v příštítných tělískách a mezi faktory zvyšující jeho sekreci či syntézu patří pokles hladiny ionizovaného vápníku, hypomagnesémie, hyperfosfatémie nebo snížená hladina vitaminu D (27). Podněty zvyšující tvorbu a uvolňování PTH jsou znázorněny na obrázku č. 2.

Obrázek 2

Podněty zvyšující tvorbu a uvolňování PTH (27)



Parathormon se podílí na procesu kostní remodelace. Jeho účinek je anabolický a zajišťuje rovnováhu mezi resorpcí a novotvorbou kosti. Mezi cílové tkáně PTH patří kosti, ledviny a střevo. Stimuluje aktivitu osteoklastů a uvolňuje vápník a fosfor z kostí. Tímto mechanismem se PTH podílí na vzestupu hladiny kalcémie.

V ledvinách ovlivňuje kalciumfosfátový metabolismus třemi způsoby. Zvyšuje zpětnou tubulární resorpci vápníku, snižuje tubulární resorpci fosfátů a stimulací 1α -hydroxylace indukuje tvorbu $1,25\text{-(OH)}_2$ vitaminu D a zvyšuje tak zpětnou resorpci vápníku ve střevech a naopak podporuje vyloučení fosforu (8, 27).

Kalcitonin pochází z parafolikulárních buněk štítné žlázy. Jeho sekrece je stimulována zvýšenou koncentrací kalcia v séru. Na rozdíl od parathormonu snižuje hladinu plazmatického kalcia. Inhibuje aktivitu osteoklastů a snižuje resorpci kosti. Podporuje ukládání kalcia do kostí a brání vzestupu kalcémie. Dále zamezuje absorpci vápníku ze střeva a reabsorpci v ledvinách (8).

Na metabolismu fosfátů a vitamínu D se také podílí fibroblastový růstový faktor, FGF-23. Jedná se o protein, který je syntetizován převážně v kostech a působí v ledvinách. FGF-23 snižuje zpětnou resorpci fosfátů a zvyšuje fosfaturii. Dále inhibuje 1 α -hydroxylázu a tím snižuje produkci aktivního vitamínu D. Nadměrné i nedostatečné působení FGF-23 vede k hypo- i hyperfosfatemickým onemocněním, jako je křivice, osteomalácie či kalcinóza (28, 29).

3.2. Vliv vitamínu D na imunitní systém

Vitamin D ovlivňuje přirozenou i adaptivní imunitu. Účastní se obrany proti infekcím a díky imunopresivním účinkům se podílí na blokaci autoimunitních reakcí (30).

Celkový účinek na vrozenou imunitu je stimulující. Podporuje proliferaci monocytů a fagocytární kapacitu makrofágů. Dále blokuje uvolnění prozánětlivých cytokinů. (30, 31).

V rámci adaptivní imunity inhibuje vitamin D proliferaci T lymfocytů a snižuje tak prezentaci antigenů. Tímto mechanismem se vitamin D může podílet na zmírnění autoimunitní zánětlivé reakce. Při nedostatku vitamínu D nejsou T lymfocyty schopny se aktivovat (30, 31).

Známé jsou také interakce hypovitaminózy s revmatoidní artritidou, roztroušenou sklerózou i diabetem mellitem (32).

4. Patofyziologie

Hypovitaminóza vitamínu D je poměrně častá. Příčinou může být malabsorpce, nedostatečná expozice slunečnímu záření nebo insuficientní příjem vitamínu D per os. Při nedostatku vitamínu D klesá střevní absorpce kalcia a schopnost zabudovat vápník do kostí (33).

Největší rizikovou skupinou jsou senioři. Důvodem je zhoršená intestinální absorpce, snížená schopnost ledvin aktivovat vitamin D a klesá kapacita kůže produkovat previtamin D₃. Jídelníček seniorů navíc často neumožňuje dostatečný příjem vitamínu D potravou a v důsledku dalších komorbidit se snižuje také vystavení slunečnímu záření (33, 34).

Hlavním rysem hypovitaminózy je zvýšená resorpce kostí, která má za účel uvolnit kalcium do krevního oběhu. Dochází k rozvoji osteopenie, osteoporózy či osteomalacie a zvyšuje se riziko pádů a zlomenin. Nízká hladina vitamínu D bývá spojována s poruchami kognitivních funkcí a kardiovaskulárními chorobami, včetně srdečního selhání (32, 33, 35).

Nedostatek vitamínu D rovněž urychluje aterosklerotický proces. Ten může vyústit v anginu pectoris nebo infarkt myokardu. Dále se zvyšuje krevní tlak prostřednictvím systému renin-angiotenzin-aldosteron systém (RAAS). Důsledkem je hypertenze a srdeční hypertrofie (32).

Reakcí na dlouhodobou hypokalcémii je sekundární hyperparathyreóza. Vlivem PTH dochází k osteoresorpci. Kostní změny způsobené nadbytkem PTH se nazývají hyperparathyreózní osteodystrofie (36, 37).

Toxicita vitamínu D je poměrně vzácná. Vyskytuje se zejména u lidí, u kterých dochází k suplementaci vitamínu D farmakologickou cestou. Hypervitaminóza se obvykle projevuje hyperkalcémií a hypofosfatémií. Ty doprovází nespecifické příznaky jako je nevolnost, zvracení, anorexie, úbytek hmotnosti a srdeční arytmie (5). Nadbytek vitamínu D může vést také k vazokonstrikci, hypertenzi a kalcinóze, kdy dochází ke kalcifikaci měkkých tkání (38).

5. Suplementace vitamínu D

Doporučená denní dávka vitamínu D z roku 2004 pro zdravé dospělé v České republice je 5 µg. (9). Dle doporučení European Food Safety Authority (EFSA) jsou však tato doporučení nedostatečná a doporučují optimální příjem až 15 µg/den (39).

Suplementaci vitamínu D můžeme rozdělit na alimentární a farmakologickou, přičemž by měla být zachována i expozice slunečnímu záření.

5.1. Alimentární suplementace

Alimentární suplementace je spolu se slunečním zářením nejpřirozenější zdroj vitamínu D.

Dobrym zdrojem vitamínu D₂ jsou houby, fortifikované potraviny nebo některé obiloviny (snídaňové cereálie) (3, 40). Vitamin D₃ je obsažen především v rybím tuku, ve vaječném žloutku, v játrech nebo také v mléce či másle (1).

Mořské ryby patří k hlavním zdrojům vitamínu D. Obsah se pohybuje v rozmezí od 30 µg do 90 µg / 100 g masa. Vysoký obsah má losos nebo sardinka, naopak nízký obsah je znám u makrely či tresky (41). Na rozdíl od rybího masa mohou rybí játra obsahovat až několikanásobně větší množství vitamínu D. Příkladem jsou 3 mg / 100 g u halibuta, 1,5 mg / 100 g u makrely a 0,25 mg / 100 g u tresky (42).

U vaječného žloutku byl zaznamenán obsah 4,5 µg / 100 g (43).

Obsah vitamínu D v houbách závisí na mnoha faktorech, jako je druh houby, její klimatické podmínky a množství slunečního záření. Nejvíce vitamínu D bylo detekováno v sušeném Jidášově uchu, a to 637 µg / 100 g sušiny, naopak houby ve slaném nálevu vitamín D vůbec neobsahují. Liška obecná obsahuje 130 µg / kg, hřib jedlý 30 µg / kg. Žampiony mají pouze 2 µg / kg, důvodem je komerční pěstování bez přísunu světla (44).

Z fortifikovaných potravin stojí za zmínku margaríny, které obsahují kolem 7,5 µg / 100 g, snídaňové cereálie okolo 3 µg / 100 g a máslo 0,73 µg / 100 g. Fortifikované mléko obsahuje 0,75 µg / 100 ml, zatímco neobohacené mléko pouze 0,23 µg / 100 ml (45).

Tabulka 3

Obsah vitamínu D ve vybraných potravinách (12)

Potravina	Obsah vitamínu D (µg / 100 g)	Potravina	Obsah vitamínu D (µg / 100 g)
Máslo	0,73	Tvaroh tučný	0,16
Smetana ke šlehání 33 % t. v s.	0,33	Mléko plnotučné	0,10
Sýr Eidam 50 % t. v s.	0,29	Jogurt bílý, 3,5 % tuku	0,10
Mléko sušené, plnotučné	0,23	Mléko polotučné	0,08
Sýr Eidam 30 % t. v s.	0,18	Tvaroh tvrdý	0,06

5.2. Farmakologická suplementace

Prospěšnost a účinek farmakologické suplementace vitamínu D je diskutována především v rámci léčby fraktur či metabolických nemocí kostí. V těchto případech je jeho doplnění, obzvláště u starších lidí, nezbytné.

Aktivní formou vitamínu D je 1,25-(OH)₂ vitamin D, ale pro stanovení zásob se využívá 25-OH vitamin D. Deficience je definována hladinami pod 50 nmol/l. Za insuficientní se považuje hladina v rozmezí 50 - 75 nmol/l a optimální hladina sérové koncentrace 25-OH vitamínu D se pohybuje v rozmezí 75 - 200 nmol/l.

Hladiny vyšší než 220 nmol/l jsou považovány za toxické a bývají diagnostikovány společně s hyperkalcémií. Dávky vitamínu D se uvádějí v mikrogramech (μg) nebo v mezinárodních jednotkách (International Unit, IU), kde 1 μg odpovídá 40 IU (46). Referenční interval pro dospělou populaci pro sérovou koncentraci 1,25-(OH)₂ vitamínu D se pohybují v rozmezí od 47 do 190 pmol/l.

Ačkoli existují korelace mezi sérovou hladinou vitamínu D, onemocněním skeletu a zlomeninami kostí, není účinek vitamínu D na kostní denzitu jediným rozhodujícím faktorem. Proto se v mnoha případech doporučuje kombinovat suplementaci vitamínu D s vápníkem (5). V roce 2004 proběhla metaanalýza pěti randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, kterých se zúčastnili starší dospělé osoby. Došli k závěru, že riziko pádů se snížilo až o 22 % při podání kombinace vitamínu D a kalcia, ve srovnání s doplňkem kalcia samotného nebo placebem. (5, 47). Hojně používán je také v oblasti prevence řady jiných chorob, jako jsou infekční, autoimunitní nebo kardiovaskulární onemocnění (5, 48).

V prevenci zlomenin hraje důležitou roli také dávkování. Zatímco denní suplementace v dávkách 700 - 800 IU snižuje riziko zlomenin, vysoké jednorázové bolusy 500 000 IU / rok mohou riziko zlomenin naopak zvyšovat (5).

Optimální dávka vitamínu D není přesně definována. Obecně však platí, že podání 100 IU neboli 2,5 μg vitamínu D zvyšuje sérovou koncentraci zhruba o 2,5 nmol/l. Tento fakt je ale velice individuální a závisí na mnoha faktorech jako je počáteční sérová koncentrace, hmotnost pacienta, druh podávaného vitamínu D a také genetické faktory (48, 49).

Přestože je prospěšnost vitamínu D prokázána, existují rozpory mezi podávanou terapeutickou dávkou. Koncem roku 2010 vydal Institute of Medicine (Washington, D.C.) zprávu, kde varuje před dávkami vyššími než je doporučená denní dávka (600 - 800 IU). Dle jejich slov neměly vyšší dávky vitamínu D pozitivní vliv na zdravotní stav a naopak byly spojeny s dalšími zdravotními komplikacemi (5, 50). Na druhé straně Mezinárodní organizace pro osteoporózu tvrdí, že u některých starších dospělých je zapotřebí denní příjem až 2000 IU (51).

6. Kostní tkáň

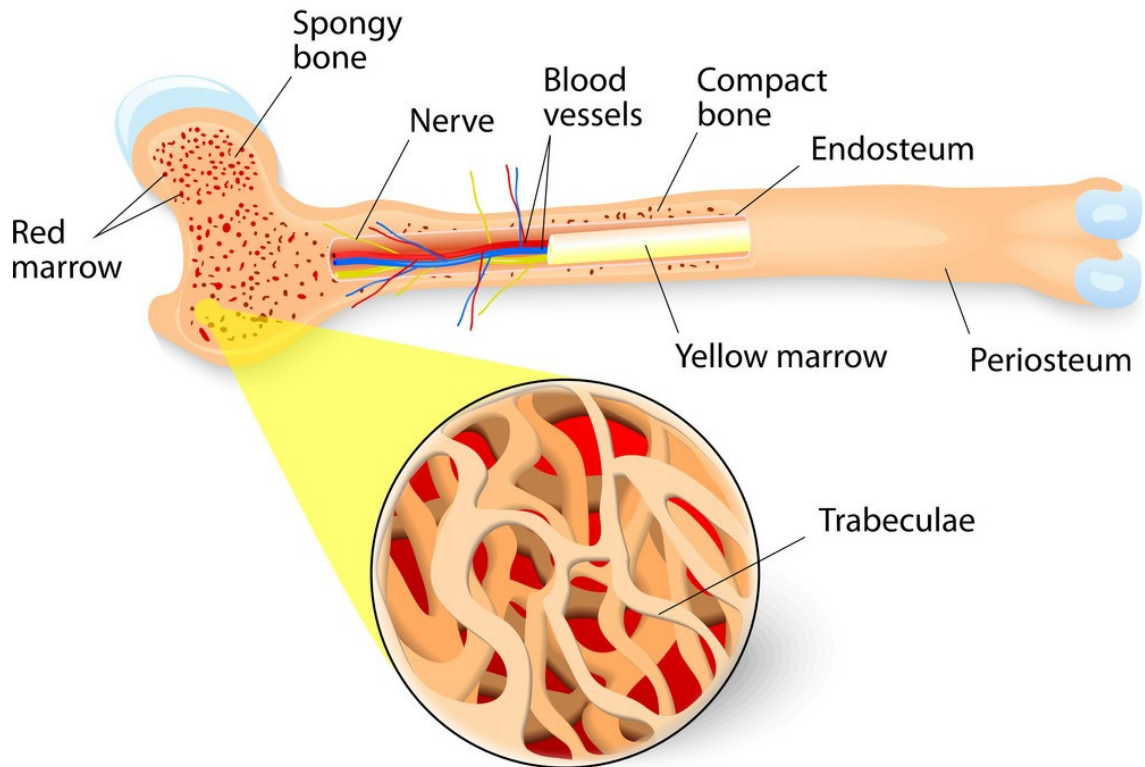
Kostní tkáň představuje zhruba 15 - 20 % celkové tělesné hmotnosti (52). Zajišťuje mechanickou podporu organismu, ochrannou i endokrínologickou funkci a poskytuje prostor pro krvetvorbu. Tato tkáň prochází v průběhu života neustálou remodelací pomocí kostních buněk, jako jsou osteoblasty, osteoklasty a osteocyty. Tímto mechanismem se kostní tkáň přizpůsobuje fyziologickým i nefyziologickým potřebám organismu (52).

Zhruba do 25 let převažuje novotvorba kostí nad jejich resorbci. Poté dosáhne lidský organismus tzv. vrcholu kostní hmoty neboli peak bone mass (PBM) a následně převažuje proces resorpce kostí, kdy dochází k neustálému odbourávání kostní tkáně (53). Zvyšuje se riziko skeletárních onemocnění i fraktur kostí. Oba tyto procesy jsou významně ovlivněny genetickými faktory i životním stylem, zejména výživou, konkrétně optimálním příjmem vitamínu D a kalcia (52).

Rozdělujeme kost vláknitou a lamelární. Vlákniatá, neboli fibrilární kost, je pouze dočasná a procesem osifikace je nahrazena sekundární, zralou kostí. Zralou kostí je kost lamelární, kterou můžeme dále rozdělit na hutnou kostní tkáň, neboli kompaktní kost (substantia compacta) a trabekulární kostní tkáň (substantia spongiosa). Strukturu kompaktní kosti tvoří Haversovy lamely, které vytváří celky zvané osteony. Dále intersticiální lamely, které obklopují osteony a nakonec plášťové lamely vytvářející periost i endost. Spongiózní kost je tvořena propojenými trámečky, díky kterým vzniká tzv. prostorová síť (54). Strukturu kosti znázorňuje obrázek č. 3.

Obrázek 3

Struktura kosti (55)



Mezibuněčná hmota se skládá ze složky organické a anorganické. Anorganická složka zajišťuje pevnost a tvrdost a je složena z iontů kalcia, fosfátů, magnesia a dalších. Organická složka zajišťuje pružnost a je tvořena kolagenem typu 1, proteoglykany a glykoproteiny (56, 57).

Součástí kostí jsou kostní buňky, kostní matrix tvořící kolagen, kostní minerál (hydroxyapatit, magnezium, kalium, natrium a další), voda a v malém množství lipidy (52).

Osteoblasty pocházejí z mezenchymových buněk kostní dřene a jsou uloženy v jedné vrstvě na povrchu kostní tkáně. Syntetizují kolagen typu 1, proteoglykany, glykoproteiny a tvoří kostní matrix. Podílejí se na mineralizaci a novotvorbě kostí. Jejich činnost ovlivňují hormony jako PTH nebo vitamin D. Osteoblasty se nedělí, jakmile se obklopí mezibuněčnou hmotou, kterou samy produkují, mění se v osteocyty (52, 56, 57).

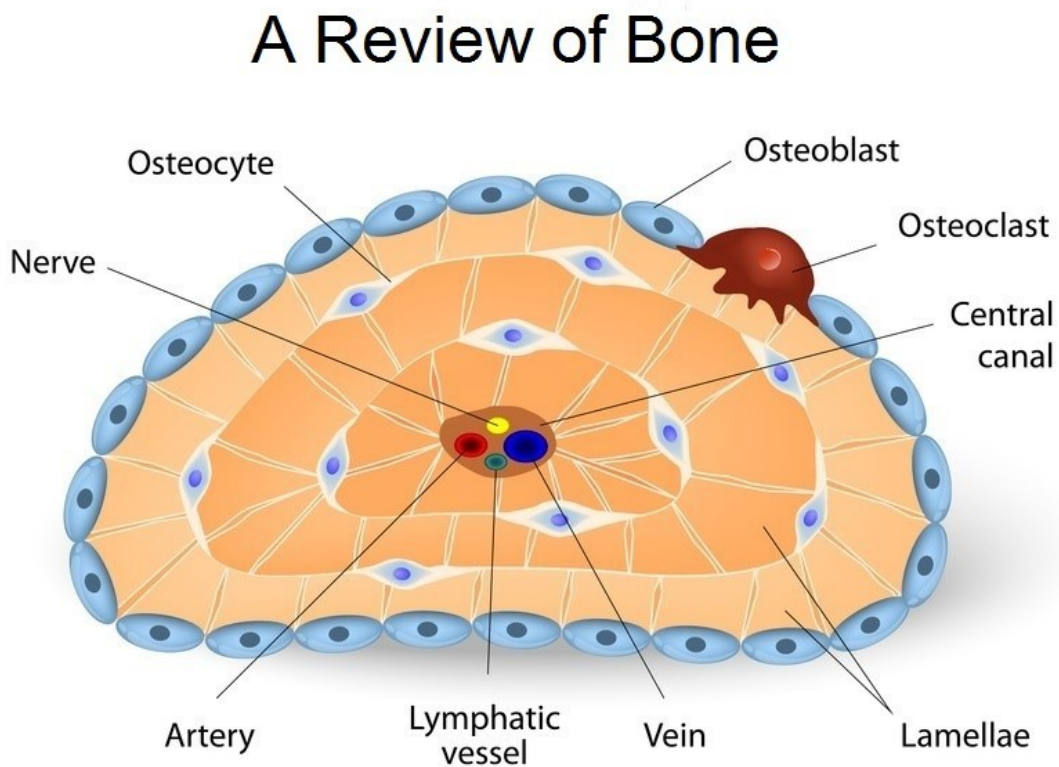
Osteocyty, klidové formy osteoblastů, jsou na rozdíl od osteoblastů i osteoklastů rozmístěny po celém skeletu. Uloženy jsou v komůrkách mezi lamelami, které se nazývají lakuny. Mají dlouhou životnost a tvoří až 95 % všech kostních buněk. Ovlivňují remodelační proces a produkují regulační proteiny (52, 56, 57).

Osteoklasty, na rozdíl od osteoblastů, jsou zodpovědné za resorpci kostní tkáně. Patří do monocytomakrofágového systému, jejich prekurzorem jsou monocyty a jsou tak součástí imunitního systému (8, 52, 56, 57).

Kostní buňky graficky znázorňuje obrázek č. 4 a 5.

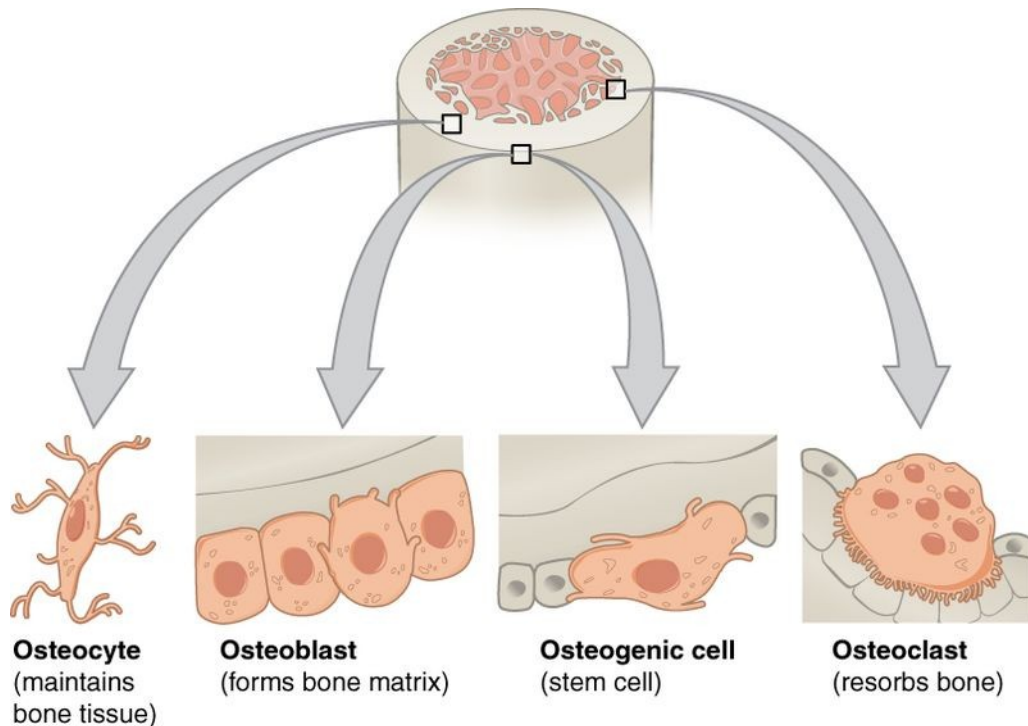
Obrázek 4

Grafické znázornění osteonu (58)



Obrázek 5

Kostní buňky (59)



6.1. Regenerace kostí

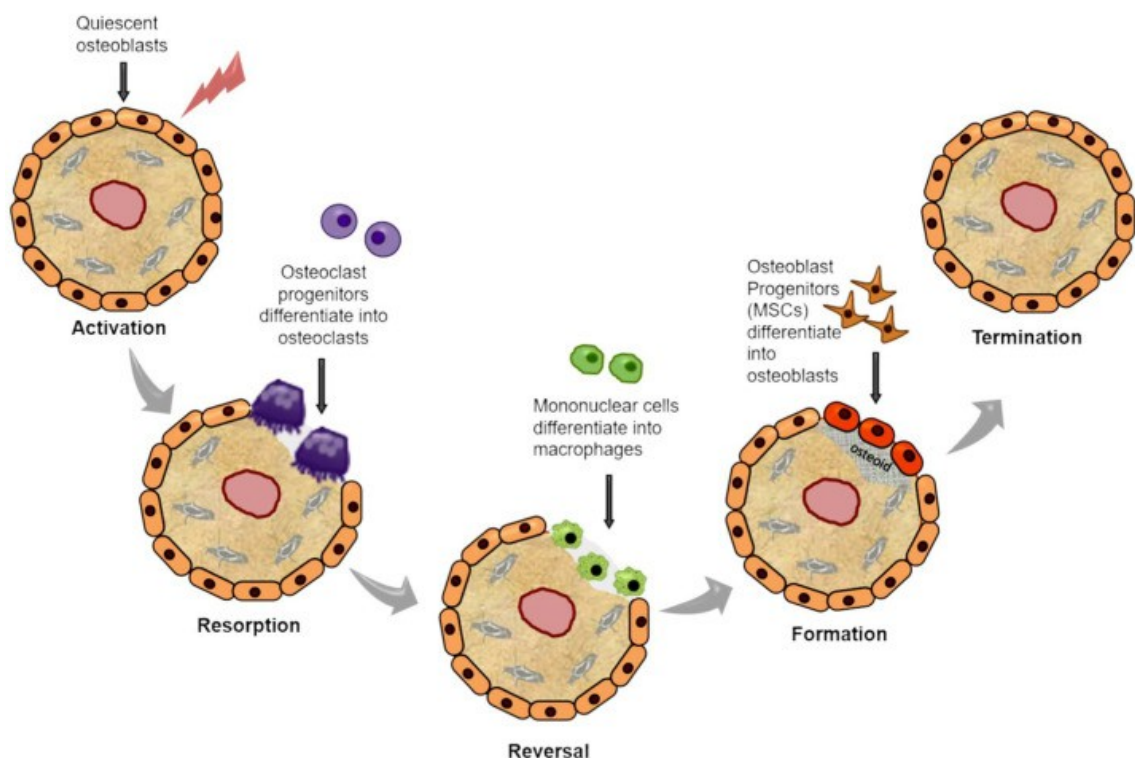
Během života dochází k neustálé přestavbě kostí. Tento dynamický proces udržuje strukturu a celistvost kostí a podílí se na homeostáze vápníku a fosforu. Je to také zásadní proces během opravy kostní tkáně po poranění. Remodelace kosti může být spuštěna mechanickým zatížením, stresem nebo změnou hladin vápníku a fosforu. Tento cyklus zahrnuje 2 základní děje, odbourávání a tvorbu kostní hmoty. Každoročně se obnoví asi 5 - 10 % (26, 60).

Přestavba kostí je řada dobře organizovaných dějů. Ty jsou regulovány komplexními interakcemi mezi různými typy buněk, které se nacházejí v kostech. Jedná se o osteoblasty, osteoklasty a osteocyty. Každý typ buňky má specifickou roli v různých fázích procesu remodelace (61).

Remodelační cyklus má celkem 4 - 5 fází. Někteří autoři uvádějí 4 fáze: aktivace, resorpce, obrat a formace. Další rozdělují poslední fázi formace na fázi tvorby a ukončení (62). Během aktivací fáze indukují klidové osteoblasty uvolnění cytokinů. Poté dochází k diferenciaci prekurzorů a následné tvorbě osteoklastů. Ve fázi resorpce tyto buňky přilnou k povrchu kosti a spouštějí resorpci vylučováním vodíkových iontů a kyselých fosfatázy, které snižují pH a resorbují kostní minerál. Osteoklasty dále podstupují proces apoptózy. V další fázi osteoresorpce ustává a dochází k aktivaci osteoblastů. Poslední fáze zajišťuje mineralizaci kosti vápníkem a fosfáty. Jakmile se vytvoří stejné množství kosti, které bylo původně resorbováno, proces remodelace je ukončen (26, 60, 61). Proces remodelace a novotvorba kosti jsou graficky znázorněny na obrázku č. 6 a 7.

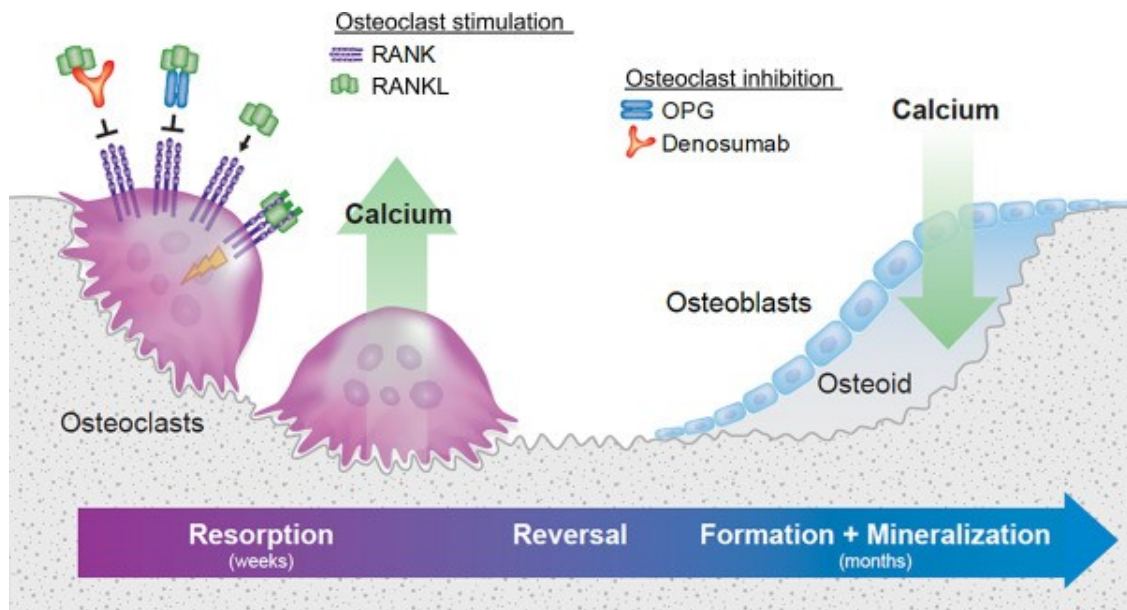
Obrázek 6

Proces remodelace kosti (61)



Obrázek 7

Novotvorba kosti (63)



Mezi faktory ovlivňující remodelaci kosti patří faktory genetické, hormonální, mechanické i nutriční. Genetické faktory až z 80 % předurčují maximum kostní hmoty, kterého dospělý jedinec může dosáhnout (60).

Hormonální faktory podílející se na regulaci funkce kostí jsou především hormony štítné žlázy, parathormon a $1,25\text{-(OH)}_2$ vitamin D. Pohlavní hormony (androgeny, estrogeny, progesteron) vykazují na kostní tkáň zejména anabolický účinek. Stimulaci osteoblastů zajišťuje také inzulín a růstový hormon, naopak glukokortikoidy ve větším množství mají na kost katabolický účinek (60).

Z lokálních faktorů, které ovlivňují proces remodelace, stojí za zmínku růstové faktory jako IGF 1 a 2, které zajišťují růst, diferenciaci a proliferaci kostních buněk. Dále proteiny kostní matrix, jako je kolagen typu 1 a cytokiny (60).

6.2. Patofyziologie kostní tkáně

Metabolismus kostní tkáně může být ovlivněn řadou faktorů, které mají za následek abnormální strukturu nebo funkčnost kostí. Tyto změny mohou být způsobeny změněnými či nefunkčními biochemickými reakcemi, které nastávají na základě dědičnosti, diety nebo jsou důsledkem jiných patologických stavů. V následujících kapitolách se pro ilustraci budeme věnovat jen nejčastějším metabolickým onemocněním kostí.

6.2.1. Osteoporóza

Osteoporóza je progredující systémové metabolické onemocnění skeletu, které je charakterizováno poruchou mechanické odolnosti kostí. V rámci onemocnění dochází k redukci normálně mineralizované kostní hmoty a v důsledku toho se zvyšuje riziko zlomenin. Nejvíce postihuje ženy, především pak v postmenopauzálním věku, neboť předtím jsou chráněny estrogenem. Osteoporóza zasahuje do celého skeletu a dlouhou dobu může být asymptomatická. První stupeň je osteopenie, která ale může být i normálním projevem stáří (62, 64, 65, 66).

Osteoporózu můžeme rozdělit a klasifikovat dle příčiny onemocnění. Dělíme ji na osteoporózu primární a sekundární. Mezi primární osteoporózu řadíme juvenilní typ, který se objevuje u mladých osob. Tento typ nazýváme jako osteoporóza idiopatická, neboť neznáme příčinu onemocnění. Také sem patří postmenopauzální typ, který postihuje ženy při poklesu estrogenu. U osob nad 70 let je označována osteoporóza jako senilní, kde příčinou může být snížená resorpce vápníku ve střevě a pokles aktivního vitamínu D (64, 65).

Osteoporóza se hodnotí pomocí rentgenového vyšetření DXA (dvouenergiová rentgenová absorpciometrie) neboli osteodenzitometrie. Standardně se měří distální femur, páteř nebo zápěstí. Hodnotí se tzv. „T-skóre“, kdy dochází ke srovnání pacienta s člověkem, který je na vrcholu kostní hmoty (62, 64, 65).

Mezi rizikové faktory osteoporózy řadíme nedostatek kalcia, vitamínu D a bílkovin, poruchy střevní resorpce, nedostatek pohybové aktivity, kouření nebo nadměrná konzumace kávy, alkoholu či fosfátů. Neovlivitelným rizikovým faktorem je věk, pohlaví, genetická predispozice nebo předčasná menopauza (62, 64, 65).

Sekundární osteoporóza je následkem primárního onemocnění. Patří sem například zvýšená funkce štítné žlázy, diabetes mellitus, chronické zánětlivé onemocnění, primární hyperparathyreóza, nebo některé autoimunitní onemocnění, Cushingův syndrom a jejich léčba, zejména glukokortikoidy (64).

6.2.2. Osteomalácie

Jedná se o typický syndrom deficitu vitamínu D, při kterém nedochází k normální mineralizaci kostí. V důsledku toho mohou nastat morfologické změny kostní tkáně. Postižena bývá především páteř a kosti dolních končetin, může ale také dojít k deformacím hrudníku či pánve. Typickým projevem osteomalácie jsou patologické fraktury.

Etiologie zahrnuje nedostatek vitamínu D nebo jeho metabolitů (poruchy metabolismu vitamínu D, malabsorpce při celiakii), deficit fosfátů, systémová acidóza nebo onkologická onemocnění.

Klinický obraz doplňují bolesti kostí a svalová slabost. U dětí se toto onemocnění nazývá rachitis (15, 66, 67).

6.2.3. Další metabolická onemocnění skeletu

Jedním z metabolických onemocnění, které bychom mohli zařadit mezi další nejčastější metabolická onemocnění skeletu, je Pagetova kostní choroba. Při tomto onemocnění je porušena remodelace kostí. Dochází k lokálním nadměrným kostním resorcím a k následnému vytvoření neplnohodnotné kosti s vyšším počtem osteoklastů. Často bývá asymptomatická (15, 68).

Jako příklad poruchy resorpce kosti můžeme uvést osteopetrózu (Morbus Albers-Schönberg), při této chorobě je narušena rovnováha osteoblastů a osteoklastů a kost se stává mimořádně kompaktní. Klinický obraz i prognóza jsou různé a závisí na stupni postižení. Obecně se projevuje anémií, imunodeficiencí, zlomeninami a exoftalmem, kdy dochází k útlaku zrakového nervu (15, 69, 70).

PRAKTICKÁ ČÁST

7. Cíl výzkumu

Vitamin D je jedním z klíčových faktorů v homeostáze vápníku v lidském organismu a tím zásadním způsobem ovlivňuje i metabolismus kostní tkáně. V posledních letech byla podrobně studována jeho úloha při onemocnění kostí, ale relativně málo je známo o jeho významu v časných obdobích při hojení po zlomeninách. Cílem této práce a výzkumu je studium metabolismu vitamínu D v pooperačním období u pacientů po frakturách stehenních kostí. Výsledky studie by mohly přispět ke zkvalitnění péče a terapie u pacientů po úrazech a ortopedických operacích.

8. Materiál a metody výzkumu

Tato práce je prospektivní studií metabolismu vitamínu D u lidí. Jedná se o základní kvantitativní výzkum, při kterém analyzujeme získaná data. Cílem výzkumu je porovnání sérových hladin vitamínu D v den operace a po 6 týdnech rekonvalescence.

8.1. Materiál a pacienti

Výzkumu se účastnilo celkem 18 náhodných pacientů, kteří byli přijati na ortopedické oddělení pro traumatickou frakturu krčku stehenní kosti. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas, viz. příloha č. 1.

Mezi pacienty bylo celkem 6 mužů a 12 žen. Jejich věk se pohyboval v rozmezí od 61 let do 85 let a průměrný věk byl 73 let. Žádný z pacientů nebyl na dialýze.

U všech pacientů byly odebrány krevní vzorky v den operace a zhruba po 6 týdnech (± 1 týden). Krevní vzorky byly po odebrání zcentrifugovány a vzorky sér a plazem byly uskladněny při -80°C .

8.2. Metody

Sérové koncentrace vápníku, fosforu, CRP, kreatininu, ALP, GGT, albuminu, celkové bílkoviny v séru, byly měřeny rutinními biochemickými metodami na analyzátoru Beckman Coulter AU 680 (Beckman Coulter, USA).

Sérové hladiny 25-OH vitamínu D, 1,25-(OH)₂ vitamínu D a aktivní formy parathormonu (1-84 PTH) byly stanoveny na analyzátoru Liaison XL (DiaSorin, USA).

Všechny tyto metody jsou pravidelně kontrolovány systémem externího hodnocení kvality.

8.3. Statistika

Získaná data byla statisticky hodnocena pomocí Mann-Whitney U testu. Hladina významnosti byla stanovena na $p \leq 0,05$. Při matematickém hodnocení vzorků, kde výsledky byly pod mezí detekce, byly použity nejnižší hodnoty z detekčního rozmezí.

9. Výsledky výzkumu a jejich analýza

Ve výsledcích porovnááme sérové koncentrace parametrů, které byly stanoveny v den operace i při kontrolním vyšetření. Hodnotíme jejich průměr a směrodatnou odchylku (SD) včetně celkového rozptylu.

9.1. Analýza výsledků

Základní laboratorní výsledky od 18 vyšetřovaných pacientů zobrazuje tabulka č. 4, která zahrnuje sérové koncentrace dalších měřených parametrů jako je Ca, P, CRP, ALP, GGT, kreatinin, celková bílkovina v séru a albumin.

Tabulka 4

Základní laboratorní výsledky 18 pacientů

	V den operace	Po 6 týdnech (± 1 týden)	Referenční mez v séru	
	Průměr + SD (rozmezí)	Průměr + SD (rozmezí)		
Celkový vápník (mmol/l)	2,25 ± 0,19 (1,83 – 2,61)	2,26 ± 0,24 (1,53 – 2,56)	2,2 – 2,6 mmol/l	
Anorganický fosfor (mmol/l)	1,07 ± 0,31 (0,72 – 1,92)	1,2 ± 0,24 (0,96 – 1,64)	0,81 – 1,45 mmol/l	
CRP (mg/l)	64,44 ± 76,83 (1,39 – 235,32)	27,62 ± 54,04 (0,7 – 205,76)	do 5 mg/l	
ALP (μkat/l)	1,49 ± 0,42 (0,49 – 2,12)	2,41 ± 0,99 (0,92 – 4,93)	0,10 – 2,20 μkat/l	
GGT (μkat/l)	1,18 ± 2,33 (0,14 – 10,17)	1,23 ± 1,20 (0,2 – 4,15)	muži 0,14 – 0,84 μkat/l	ženy 0,14 – 0,68 μkat/l
Kreatinin (μmol/l)	90,89 ± 38,03 (51 - 190)	87,59 ± 33,22 (50 - 178)	muži 44 – 110 μmol/l	ženy 44 – 104 μmol/l
Celková bílkovina v séru (g/l)	67,86 ± 8,27 (46,8 – 79,9)	67,51 ± 6,65 (49,3 – 75,5)	65 – 85 g/l	
Albumin (g/l)	35,41 ± 7,22 (22,8 – 45,4)	35,42 ± 6,45 (18,4 – 43,3)	35 – 53 g/l	

Kalcium a fosfor

V den operace se naměřené sérové koncentrace kalcia pohybovaly v rozmezí od 1,83 mmol/l do 2,61 mmol/l. Průměrná hodnota byla 2,25 mmol/l se směrodatnou odchylkou (SD) 0,19 mmol/l. Z toho celkem šest pacientů nedosahovalo spodní hranice referenčního rozmezí (2,2 - 2,6 mmol/l).

Po 6 týdnech (\pm 1 týden), při kontrole, sérové koncentrace kalcia lehce stouply, přestože nejvyšší i nejnižší naměřené hodnoty klesly. Rozmezí koncentrací bylo 1,53 mmol/l - 2,56 mmol/l. Průměrná hodnota se zvýšila na 2,26 mmol/l (SD = 0,24 mmol/l).

Sérové koncentrace anorganického fosforu po operaci dosahovaly hodnot od 0,72 mmol/l do 1,92 mmol/l. Průměrná koncentrace byla 1,07 mmol/l a směrodatná odchylka (SD) 0,31 mmol/l. Referenční meze pro anorganický fosfor v séru jsou 0,81 – 1,45 mmol/l. Při tomto měření byla u čtyř pacientů zjištěna snížená koncentrace anorganického fosforu a pouze u jednoho pacienta koncentrace přesahovala horní referenční hranici.

V průběhu rekonvalescence došlo k celkovému nárůstu sérových koncentrací anorganického fosforu na průměrnou hodnotu 1,2 mmol/l (SD = 0,24 mmol/l, referenční rozmezí hodnot 0,96 – 1,74 mmol/l). U třech pacientů koncentrace překročila stanovené referenční meze.

25-OH vitamin D

Naměřené hodnoty vitamínu D se v den operace pohybovaly v rozmezí od neměřitelných hodnot (méně než 10 nmol/l) do 67,6 nmol/l. Z vyšetřované skupiny pacientů sérová hladina 25-OH vitamínu D v den operace u šesti pacientů nedosahovala měřitelné hranice 10,0 nmol/l, pouze u jednoho pacienta hodnota přesahovala koncentrace alespoň 50 nmol/l, ale ani u tohoto pacienta koncentrace nepřekročila doporučenou hladinu 75 nmol/l. Průměrná hodnota byla 23,02 nmol/l (SD = 16,02 nmol/l).

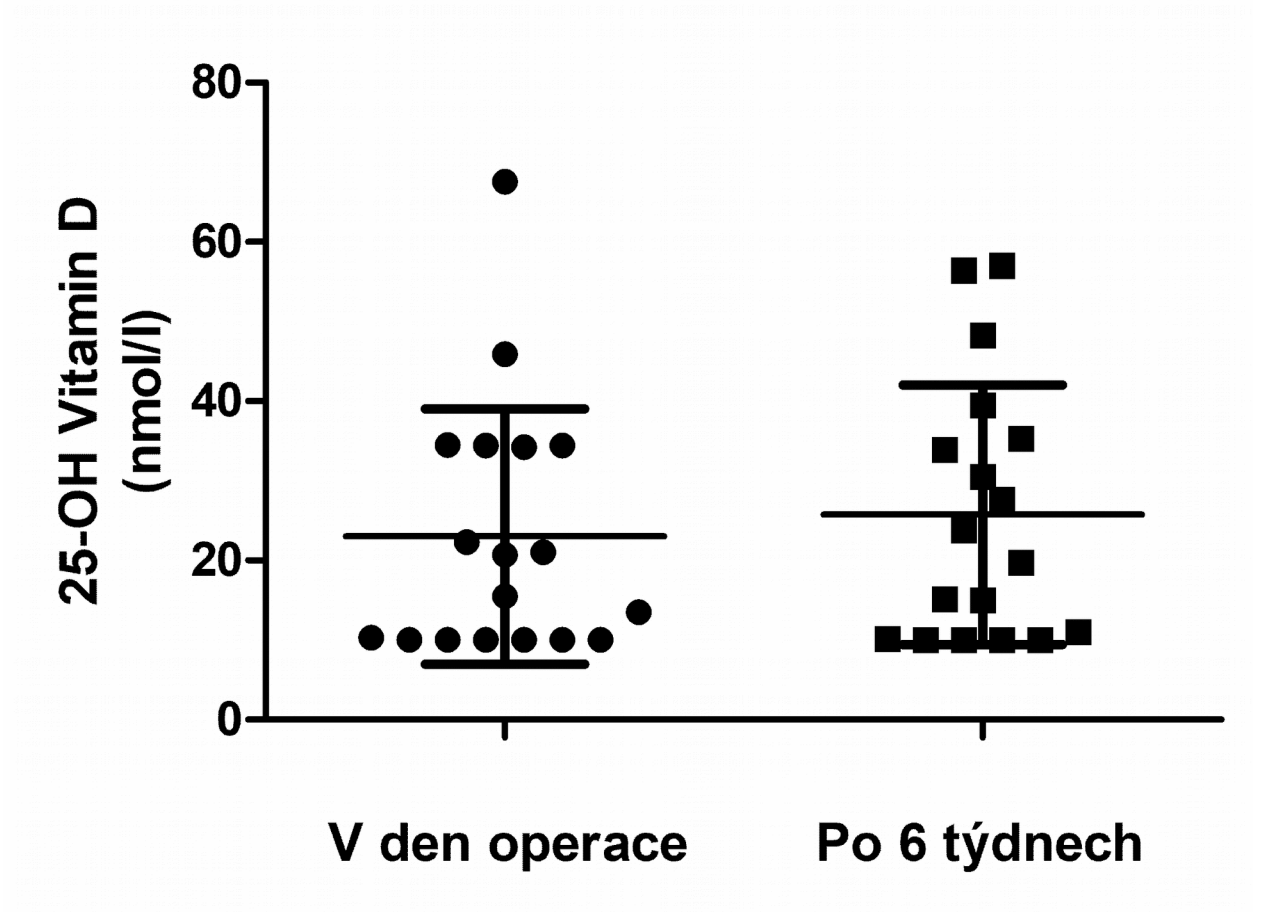
Při kontrolním vyšetření po 6 týdnech (\pm 1 týden) od operace rozsah sérových hladin vitamínu D dosahovaly opět od neměřitelných hodnot do 57 nmol/l. U třech pacientů zůstala sérová koncentrace vitamínu D pod hodnotou 10,0 nmol/l a jednomu pacientovi hladina pod tuto měřitelnou hodnotu klesla. Statistická analýza ukázala průměrnou hodnotu v den kontroly 25,75 nmol/l se směrodatnou odchylkou (SD) \pm 16,30 nmol/l. Pouze u 2 pacientů byla naměřena hodnota nad 50 nmol/l, ale žádný z pacientů neměl koncentraci 25-OH vitamínu D nad 75 nmol/l.

Vývoj sérových koncentrací 25-OH vitamínu D znázorňuje graf č. 1. Nejvyšší dosažená hodnota po 6 týdnech (\pm 1 týden) po operaci oproti hodnotě v den operace poklesla. Celkově se ale hodnoty vitamínu D zvýšily. Tyto změny však nebyly statisticky významné.

Graf 1

Stav sérové koncentrace vitamínu D v den operace a při kontrole.

Vyznačené jsou průměrné hodnoty \pm SD.



1,25-(OH)₂ vitamin D

V den operace se sérová hladina 1,25-(OH)₂ vitaminu D pohybovala v rozmezí od 27,3 pmol/l do 200 pmol/l (průměr = 76,81 pmol/l ± 41,84 pmol/l), což poukazuje na celkovou variabilitu vzorků. Referenční interval pro sérovou koncentraci 1,25-(OH)₂ vitaminu D je 47 - 190 pmol/l. Čtyři pacienti byli již při prvním měření pod spodní hranicí normy, jednomu pacientovi byla naměřena sérová koncentrace 200 pmol/l. Výsledky ostatních pacientů se pohybovaly v rozmezí normy.

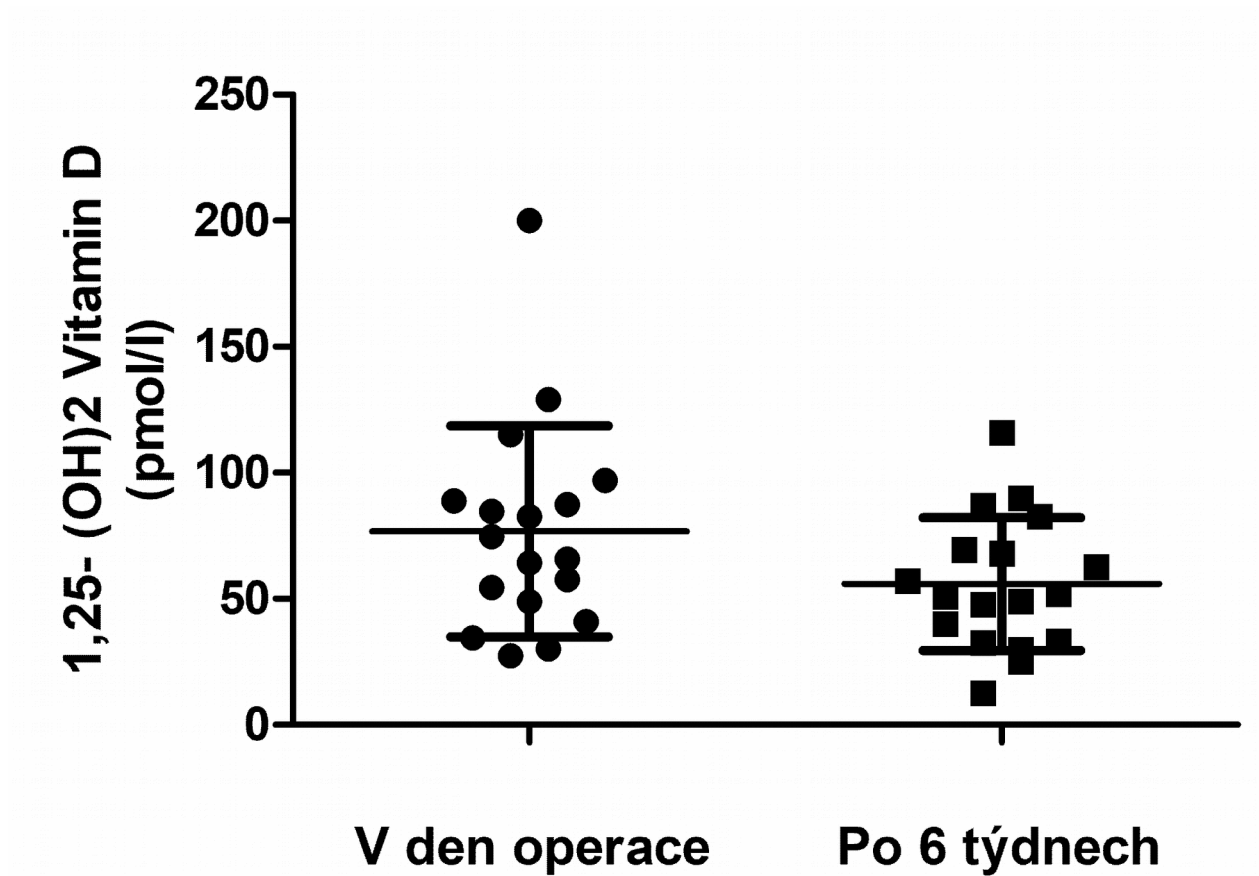
U vzorků odebraných v průběhu rekonvalescence (6 týdnů ± 1 týden) došlo k poklesu sérových hladin 1,25-(OH)₂ vitaminu D. Naměřené byly hodnoty od 12,5 pmol/l do 116 pmol/l s průměrnou hodnotou 55,88 pmol/l (SD = 26,34 pmol/l). Při tomto měření bylo pod spodní hranicí normy již šest pacientů. Statisticky ale není tento pokles významný

Změnu sérových koncentrací 1,25-(OH)₂ vitaminu D zobrazuje graf č. 2.

Graf 2

Stav sérové koncentrace 1,25-(OH)₂ vitaminu D v den operace a při kontrole.

Vyznačené jsou průměrné hodnoty ± SD.



Parathormon

V dostupném biologickém materiálu jsme stanovovali takzvanou bioaktivní formu PTH (peptidový řetězec 1-84 AMK). Pro tento parametr jsou stanoveny referenční hodnoty v rozmezí od 0,69 pmol/l do 3,9 pmol/l.

U jednoho pacienta došlo ke znehodnocení vzorků pro stanovení PTH, proto byly hodnoceny výsledky jen od 17 pacientů.

V den operace byly naměřeny hodnoty PTH v rozmezí od 2,38 pmol/l do 17,3 pmol/l. Průměrná hodnota byla 6,31 pmol/l (SD = 3,95 pmol/l). Deset pacientů mělo hodnoty parathormonu nad horní referenční mezí a u dalších tří se hladiny pohybovaly blízko této horní hranice.

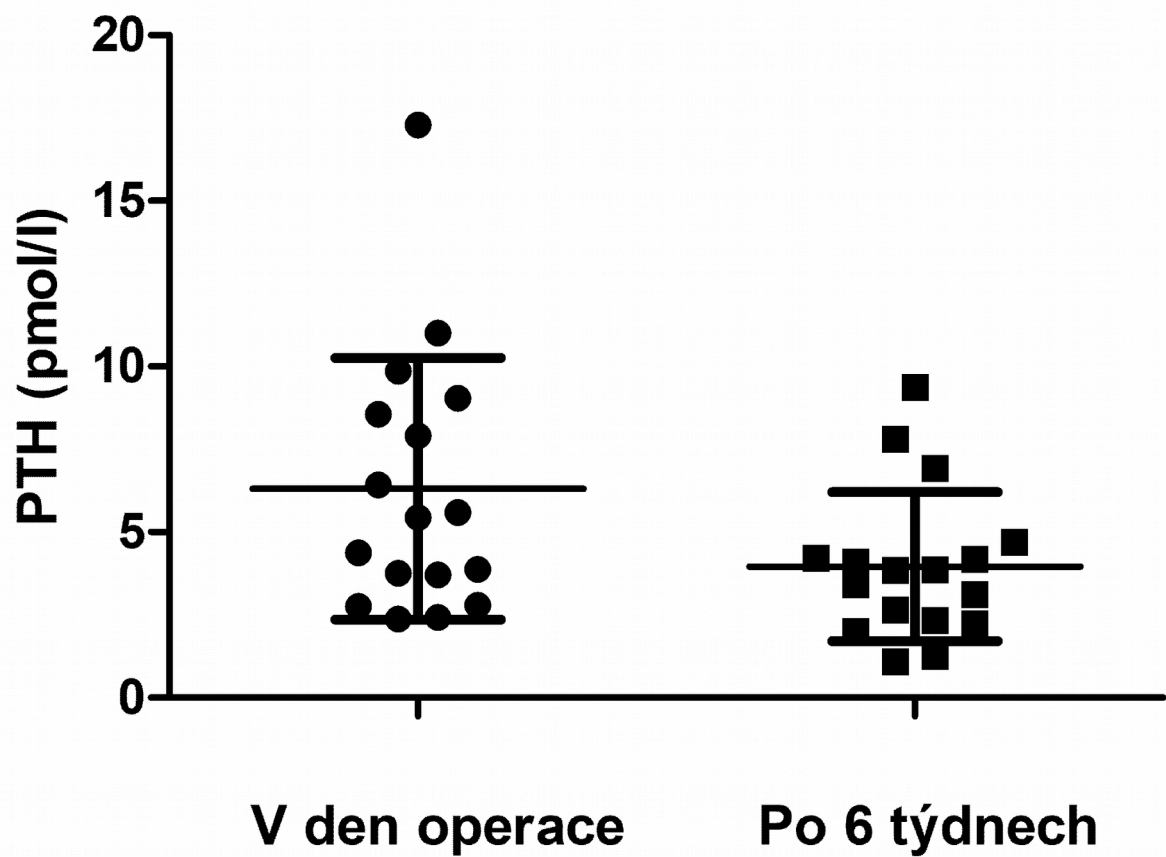
V době rekonvalescence, po 6 týdnech \pm 1 týden došlo u těchto pacientů k poklesu sérových koncentrací na průměr 3,96 pmol/l \pm 2,25 pmol/l (rozmezí hodnot 1,09 – 9,38 pmol/l). I při takhle zjevném poklesu koncentrací PTH u sedmi pacientů přetrvaly zvýšené hodnoty nad horní referenční mezí. Statistická analýza prokázala významný pokles sérových koncentrací parathormonu ($p=0,05$)

Změny hladiny PTH jsou znázorněny pomocí grafu č. 3.

Graf 3

Stav sérové koncentrace PTH v den operace a při kontrole.

Vyznačené jsou průměrné hodnoty \pm SD.



10. Diskuse

Fraktury krčku femuru u starších lidí představují vážné komplikace zdravotního stavu. Vzhledem k četnosti těchto poranění můžeme tyto fraktury označit jako populační problém, který úzce souvisí s výživou starších osob a nedostatkem vitamínu D.

Tato práce se zaměřila na hladiny vitamínu D v pooperačním období po frakturách krčku femuru. Během výzkumu jsme se dopracovali ke třem hlavním výsledkům. Za prvé, průměrné hladiny sérových koncentrací vitamínu D ani při jednom měření nedosahovaly 50 nmol/l. Průměrná výchozí i druhá naměřená hodnota tedy odpovídaly deficitnímu stavu a pacienti tak trpěli vážným nedostatkem tohoto vitamínu. Za druhé, hladiny 1,25-(OH)₂ vitamínu D se po 6 týdenní rekonvalescenci zásadně nezměnily a za třetí, v den operace zvýšená hladina parathormonu do druhého měření výrazně klesla.

Tento výzkum má mnoho silných stránek. Dle našich informací jako jedna z prvních studií používá rutinní metodu, která má návaznost na primární referenční materiál a měření probíhalo po standardizaci měření vitamínu D. Dále jsme pracovali nejen s hladinou vitamínu D, ale také s koncentrací 1,25-(OH)₂ vitamínu D a parathormonu, který jako jeden z hlavních regulátorů kalciofosfátového metabolismu, může proces regenerace významně ovlivnit.

Na druhou stranu je nutno říci, že náš výzkum, na rozdíl od jiných studií, nepracoval s koncentrací proteinu vázajícího vitamín D. Tento plazmatický protein váže metabolity vitamínu D a jejich koncentrace modifikuje, což může mít vliv na jejich působení na kosti (72). Další limitací naší studie může být menší počet zúčastněných pacientů. Přesto, že při získávání biologického materiálu nedocházelo k selekci pacientů, do naší skupiny jsme získali vzorky jen od starších pacientů s převahou žen.

V naší skupině pacientů s frakturou krčku femuru jsme prokázali, že u většiny pacientů sérové koncentrace vitamínu D byly hluboko pod doporučenou hladinou. Sběr biologického materiálu pro náš výzkum probíhal v jarních měsících, a právě tato skutečnost by mohla, alespoň z části, vysvětlit nedostatečnou koncentraci vitamínu D již při prvním

měření. V průběhu zimních a jarních měsíců se v našich zeměpisných šířkách setkáváme s celoplošným deficitem vitamínu D. Důvodem je nedostatek slunečního záření a následně vyčerpání tělesných zásob, které si organismus vytvořil v průběhu letních měsíců. A přestože operací by mělo dojít ke zlepšení pohybu pacientů a tím přímou úměrou by měl růst pobyt na slunci, není nárůst vitamínu D při druhém měření signifikantní. Samotný pobyt na slunci však ale nemusí nutně znamenat tvorbu vitamínu D. Důležitou roli hraje také úhel dopadu slunečních paprsků. Při nízkém úhlu dopadu je totiž většina UVB záření pohlcena ozonovou vrstvou Země. (73). U starších osob navíc dochází ke snížení kapacity syntetizovat vitamin D (74).

Téma metabolismu vitamínu D po zlomeninách není zatím zcela objasněno. Doposud proběhly pouze 4 relevantní studie zabývající se sérovou koncentrací vitamínu D a jeho vlivem na rekonvalescenci po zlomeninách. První studie se účastnilo celkem 13 mladých pacientů. Výsledkem bylo zvýšení vitamínu D, avšak tato studie nepracovala s 1,25-(OH)₂ vitamínem D. Druhá studie měla celkem 41 starších účastníků, u kterých došlo ke snížení hladiny 1,25-(OH)₂ vitamínu D a vitamin D během procesů měření nijak zvlášť nekolísal. Třetí, doposud největší studie zahrnovala celkem 205 žen ve věku nad 65 let. Rovněž u nich došlo k poklesu 1,25-(OH)₂ vitamínu D, vitamin D však nebyl stanoven (75).

Zatím nejkompexnější studii metabolismu vitamínu D po zlomenině dlouhé kosti provedli ve Velké Británii, v Londýně. Autorem je Adam D. M. Briggs a kolektiv (75). Jedná se o dlouhodobou studii z roku 2013, která se zabývá otázkou, zda metabolity vitamínu D po zlomeninách dlouhých kostí kolísají. Studie se účastnilo celkem 28 pacientů se zlomeninou dlouhé kosti a zkoumány byly tyto parametry: 25(OH)-VD, 24R,25(OH)₂-VD, 1,25-(OH)₂-VD, PTH, protein vázající vitamin D, albumin a vápník, které byly stanoveny do 48 hodin po zlomenině a poté po 1 a 6 týdnech. U prvních dvou parametrů nezaznamenali žádné výraznější změny průměrných hodnot. Průměrná sérová koncentrace 1,25-(OH)₂ vitamínu D klesla o 21 % a s tím byla spojena zvýšená průměrná koncentrace vápníku v séru. Nekolísající hladiny vitamínu D byly v rozporu se studii prováděnými na zvířatech a také se studií u mladých jedinců. Naopak klesající sérová koncentrace 1,25-(OH)₂ vitamínu D byla v souladu se všemi studii u lidí, které byly na toto téma zatím zpracovány (75, 76, 77).

Při porovnání výsledků našeho výzkumu s výsledky studií, ve kterých byly sledovány našemu výzkumu obdobné parametry u starších osob, lze konstatovat, že relativně stabilní hladiny vitamínu D v prvních 6 týdnech po operaci zlomenin krčku femuru jsou v souladu s literárními údaji (75, 76, 77). Na rozdíl od předchozích prací, u našich pacientů nedošlo k signifikantnímu poklesu 1,25(OH)₂-VD po uplynutí 6 týdnů rekonvalescence (75, 77).

Dle literárních údajů, při regeneraci zlomenin kostí dochází k ukládání 1,25(OH)₂-VD v místech reparační a s tím k souvisejícímu poklesu sérových koncentrací. Tento pokles je nejmarkantnější nejspíše v prvních dnech po zahájení reparační fraktur a průběhu dalšího období rekonvalescence se sérové koncentrace opět zvyšují (77, 78). I u našich pacientů jsme po 6 týdnech rekonvalescence pozorovali mírný, i když statisticky nevýznamný, pokles v sérových koncentracích 1,25(OH)₂-VD. Důvodem, proč naše nálezy u sérových koncentrací 1,25(OH)₂-VD nejsou statisticky významné, by mohla být relativně delší doba (6 týdnů) mezi náběry a/nebo nižší počet vyšetřovaných pacientů (75, 77).

Dalším rozdílem je statisticky signifikantní změna koncentrace PTH, kdy u našich pacientů dochází k poklesu, ale A.D.Briggs a kolektiv (75) ve své práci podobný pokles nepozoruje. Nakolik jsou výsledky PTH u těchto prací porovnatelné, nelze rozhodnout, protože A.D.Briggs a kolektiv stanovovali celkové množství cirkulujícího PTH, zatímco pro náš výzkum byla použita metoda na stanovení tzv. bioaktivní formy PTH. Dále je nutno podotknout, že u našich pacientů koncentrace vitamínu D byly již v den operace pod 50 nmol/l, v práci A.D.Briggs a kolektiv je uváděna po celou dobu sledování průměrná koncentrace vitamínu D nad 50 nmol/l. Nízké koncentrace vitamínu D u našich pacientů by mohly mít za následek aktivaci kompenzačních mechanismů pro udržení dostatečné koncentrace ionizovaného vápníku, včetně zvýšené syntézy PTH. Pro zachování a obnovení zdraví kostí je nezbytné, aby byly zajištěny hladiny cirkulujícího 25-OH vitamínu D₃ v séru nad 75 nmol/l (79, 80).

Navíc Fox et al. uvádějí, že u 205 žen v postmenopauzálním věku, které prodělaly proximální zlomeninu stehenní kosti, je úbytek kostí i u kontralaterální kyčle 4,6 % a v celém těle 2,3 % po 12 měsících ve srovnání s výchozími hodnotami. Karlsson a kol. pozoroval snížení BMD (bone mineral density) bederní páteře až o 15 % po 9 měsících.

Dirschl et al. detekují průměrný pokles kostní hmoty o 2,4 % v bederní páteři a 5,4 % v kontralaterální kyčli 1 rok po zlomenině kyčle související s osteoporózou. Tato pozorování dohromady se zvýšenými hladinami PTH u našich starších pacientů podporují teorii o nutnosti mobilizace vápníku z kostí po zlomeninách (81, 82, 83).

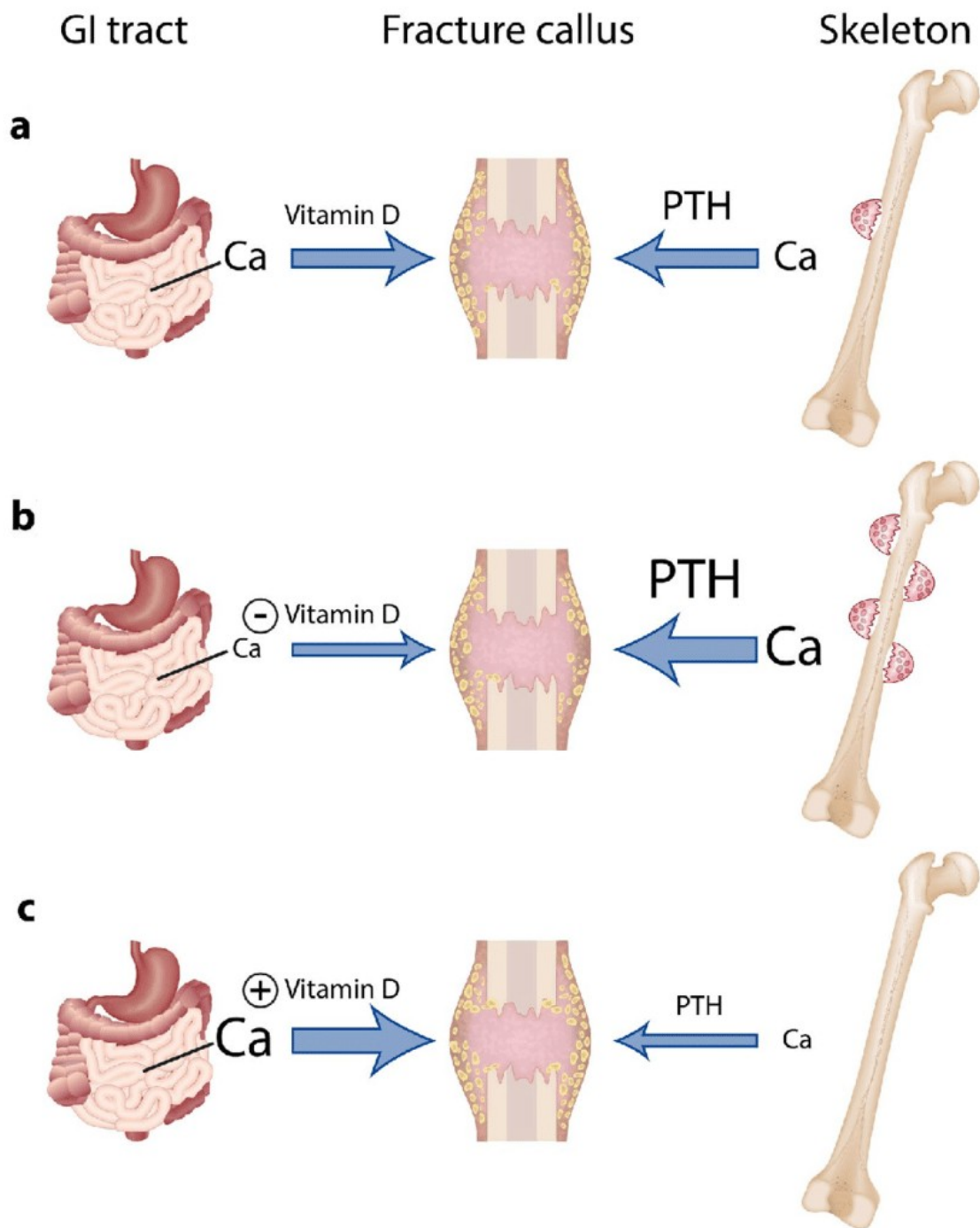
Fischer et al. poukazují na skutečnost, že myši s nedostatkem vápníku a vitamínu D vykazují po zlomenině vzestup sérových hladin PTH a že hojení zlomenin u těchto myší není významně narušeno. Myši se zlomeninou a s deficitem vápníku a vitamínu D navíc vykazují výrazně více osteoklastů ve srovnání s deficientními myši bez zlomenin, což ukazuje na zvýšenou resorpci kosti ve vzdáleném skeletu po zlomenině. Zvýšená resorpce kosti u deficientních myší po zlomenině má navíc za následek ztrátu kostí (84).

Zvýšená posttraumatická mobilizace vápníku by mohla vysvětlit i zvýšené riziko sekundárních zlomenin u pacientů s osteoporózou, kterou v naší skupině pacientů s průměrným věkem 73 let nelze vyloučit (pacienti v naší kohortě nebyli cíleně vyšetřováni na osteoporotické změny skeletu). Literární údaje uvádějí, že u pacientů s osteoporózou je riziko sekundárních zlomenin zvýšené 2 - 4x (85).

U myší, Fischer a kol. nepozorovali zvýšení hladiny PTH v séru ani parametrů osteoklastické resorpce kosti, když byl myším vápník i vitamín D dostatečně suplementován již v období bezprostředně po fraktuře kostí. Kromě toho nepozorují ani změnu vlastností kostí v důsledku léčby vápníkem a vitamínem D (84).

Obrázek 8

Ovlivnění hojení kostí vitaminem D, vápníkem a parathormonem (85)



11. Závěr

Vitamin D hraje důležitou roli v homeostáze vápníku v lidském organismu a podílí se tak na metabolismu kostní tkáně. V dnešní populaci je však poměrně častá hypovitaminóza. Deficit tohoto vitamínu má na metabolismus kostí negativní vliv. Dochází k resorpci kosti a tím se zvyšuje riziko pádů a zlomenin.

Nedostatkem vitamínu D jsou ohroženi především starší osoby. Příčinou může být snížený pobyt na slunci, nedostatek vitamínu D ve stravě i snížená absorpce vitamínu D ve střevě a snížená schopnost ledvin syntetizovat aktivní vitamín D. Z odborné literatury je jednoznačné, že u některých cílových skupin je nezbytná suplementace tohoto vitamínu/hormonu, z důvodu snížení rizika pádů a fraktur, popřípadě zmírnění následků po zlomeninách.

Hlavním cílem této práce bylo studium metabolismu vitamínu D v pooperačním období u pacientů po frakturách krčku femuru. Vitamin D zásadním způsobem ovlivňuje metabolismus kostní tkáně, ale jeho význam v časných obdobích po zlomeninách není zatím příliš prostudován. Úkolem bylo zjistit, jaký vliv mají zlomeniny kostí na hladiny vitamínu D, jeho metabolitů a dalších parametrů a naopak, jak ovlivňují tyto hodnocené parametry rekonvalescenci kostí.

Jednalo se o základní kvantitativní výzkum, kterého se účastnilo celkem 18 pacientů se zlomeninou krčku femuru. V rámci výzkumu došlo k porovnání sérových koncentrací 25-OH vitamínu D, 1,25-(OH)₂ vitamínu D, vápníku a parathormonu. Sběr vzorků probíhal v den operace a 6 týdnů po operaci. Práce se pokusila najít souvislosti mezi jednotlivými parametry, které s vitamínem D a metabolismem kostí souvisejí.

Na základě analýzy a vyhodnocení bylo zjištěno, že průměrné hladiny vitamínu D se pohybovali v rozmezí, které odpovídá deficitnímu stavu a pacienti tak trpěli nedostatkem tohoto vitamínu. Výrazný deficit vitamínu D přetrvával i po 6 týdnech rekonvalescence. S tímto stavem by mohly souviset i nálezy aktivní formy vitamínu D, které se pohybovaly spíše při nižších koncentracích referenčního rozmezí, event. i pod ním. Na rozdíl od vitamínu D, u sérových koncentrací parathormonu v průběhu sledovaného období jsme pozorovali významný pokles.

Příčin, proč v naší skupině pacientů s frakturou krčku femuru byly pozorované výrazně patologické sérové koncentrace vitamínu D, může být několik. Důvodem může být jak celoplošný nedostatek vitamínu D v jarních měsících, tak i zvýšená spotřeba vitamínu D na účely regenerace kosti. Nejspíše se bude jednat o kombinaci těchto ale i několika dalších faktorů. Z našich výsledků je patrné, že u specifických skupin pacientů, jako byla i ta naše, by mohlo být užitečné také vyšetření sérových koncentrací vitamínu D a dle výsledků by se měla zvážit suplementace pro podporu hojení a snížení negativních dopadů při nízkých koncentracích tohoto vitamínu.

Tato práce by mohla být podkladem pro další studování tohoto tématu a výsledky studie by mohly přispět ke zkvalitnění péče a terapie u pacientů po úrazech a ortopedických operacích kostí.

Seznam použitých zkratk

AGEs	- advanced glycation end products (konečné produkty pokročilé glykace)
ALP	- alkalická fosfatáza
AMK	- aminokyselina
Ca	- vápník
CRP	- C-reaktivní protein
CYP24	- cytochrom
DDD	- doporučená denní dávka
DXA	- dual-energy X-ray absorptiometry
E	- označení pro přídatné látky (aditivum)
EFSA	- European Food Safety Authority
ELISA	- Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FGF23	- fibroblastový růstový faktor 23
GGT	- gama-glutamyltransferáza
HPLC	- High Performance Liquid Chromatography
IGF	- insuline-like growth factor
IU	- International Unit (mezinárodní jednotka)
P	- fosfor
PBM	- Peak Bone Mass
PTH	- Parathormon
RA	- revmatoidní artritida
RAAS	- Renin-angiotenzin-aldosteron systém
SD	- směrodatná odchylka
t. v s.	- tuk v sušině
VD	- vitamin D

VDSP - vitamin D standardization program (standardizované
laboratorní měření vitamínu D)

Seznam tabulek

Tabulka 1	
Obsah kalcia ve vybraných potravinách.....	14
Tabulka 2	
Obsah fosforu ve vybraných potravinách.....	17
Tabulka 3	
Obsah vitamínu D ve vybraných potravinách.....	23
Tabulka 4	
Základní laboratorní výsledky 18 pacientů.....	37

Seznam grafů

Graf 1

Sérové koncentrace vitamínu D v den operace a při kontrole.....40

Graf 2

Stav sérové koncentrace 1,25-OH vitamínu D v den operace a při kontrole42

Graf 3

Stav sérové koncentrace PTH v den operace a při kontrole.....44

Seznam obrázků

Obrázek 1	
Syntéza a metabolismus vitamínu D.....	12
Obrázek 2	
Podněty zvyšující tvorbu a uvolňování PTH.....	19
Obrázek 3	
Struktura kosti.....	26
Obrázek 4	
Grafické znázornění osteonu.....	27
Obrázek 5	
Kostní buňky.....	28
Obrázek 6	
Proces remodelace kosti.....	29
Obrázek 7	
Novotvorba kosti.....	30
Obrázek 8	
Ovlivnění hojení kostí vitamínem D, vápníkem a parathormonem.....	48

Seznam použité literatury

- [1] PALIČKA, Vladimír. Vitamin D a jeho role (nejen) v osteologii. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2011, 13(10), 383-387 [cit. 2018-10-12]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/10/04.pdf>
- [2] ŽOFKOVÁ, Ivana a Andrea NOVÁKOVÁ. Fyziologie, patofyziologie a klinický význam vitamínu D. *Postgraduální medicína* [online]. 2002, 3(2) [cit. 2018-10-12]. Dostupné z: <https://1url.cz/kM81Q>
- [3] PALIČKA, Vladimír. Vitamin D: skeletální a extraskeletální účinky. *Medicína pro praxi* [online]. 2013, 10(5), 199-202 [cit. 2018-10-12]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/05/07.pdf>
- [4] Exploring vitamin D metabolism and function in cancer: Overview of vitamin D metabolism. In: *Experimental & Molecular Medicine* [online]. Springer Nature Publishing, 2018 [cit. 2019-07-16]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s12276-018-0038-9/figures/1>
- [5] HAINES a PARK. Vitamin D Supplementation: What's Known, What to Do, and What's Needed. *Pharmacotherapy* [online]. 2012, **32**(4), 354-382 [cit. 2019-02-01]. Dostupné z: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/phar.1037>
- [6] LIPS, Paul a Natasja SCHOOR. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2011, **25**(4), 585-591 [cit. 2018-10-15]. ISSN 1521-690X. Dostupné z: [https://www.bprcem.com/article/S1521-690X\(11\)00041-8/fulltext](https://www.bprcem.com/article/S1521-690X(11)00041-8/fulltext)
- [7] Calcium: Health Professional Fact Sheet. In: National Institutes of Health: Office of dietary supplements [online]. Bethesda: National Institutes of Health, 2018 [cit. 2019-02-02]. Dostupné z: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/>
- [8] FONTANA, Josef, LAVRÍKOVÁ Petra a kol.: Metabolismus vody a minerálních látek. In: *Funkce buněk a lidského těla : Multimediální skripta* [online]. Praha: 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, 2014 [cit. 2018-10-15]. Dostupné z: <https://1url.cz/CMJ3o>
- [9] Vědecký výbor pro potraviny. *Výživové doporučené dávky pro ČR*. Praha, 2004. Dostupné také z: <https://1url.cz/uM81e>

- [10] KUNOVÁ, Václava. Vápník (= Kalcium, Calcium). In: *Společnost pro výživu* [online]. Praha: Společnost pro výživu, 2017 [cit. 2018-10-15]. Dostupné z: <http://www.vyzivaspol.cz/vapnik-kalcium-calcium/>
- [11] LIEBEN, Liesbet a kol. Calcemic actions of vitamin D: Effects on the intestine, kidney and bone. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2011, **25**(4), 561-572 [cit. 2018-10-15]. Dostupné z: [https://www.bprcem.com/article/S1521-690X\(11\)00058-3/fulltext](https://www.bprcem.com/article/S1521-690X(11)00058-3/fulltext)
- [12] Nutridatabaze.cz: databáze složení potravin České republiky [online]. Praha: Ústav zemědělské ekonomiky a informací, ©2016 [cit. 2018-10-18]. Dostupné z: <http://www.nutridatabaze.cz/vyhledavani-potravin/podle-nutrientu/?id=12>
- [13] FRASER, William D., Kay W. COLSTON a John C. STEVENSON. Bone and Calcium metabolism. *The Immunassay Handbook* [online]. 4. Oxford: Elsevier, 2013, s. 705-720 [cit. 2019-08-17]. ISBN 978-0-08-097037-0. Dostupné z: <https://1url.cz/TM81J>
- [14] KUČEROVÁ, Irena. Výživa v prevenci a v léčbě osteoporózy. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, 12(9), 450-453 [cit. 2019-09-23]. Dostupné z: <https://1url.cz/wM811>
- [15] PAVELKA, Karel a kol. 2. Praha: Maxdorf, 2018, s. 599-691. ISBN 9788073455835.
- [16] Top 15 Calcium-Rich Foods. In: *Healthline* [online]. California: Healthline Media, 2018 [cit. 2019-08-13]. Dostupné z: <https://www.healthline.com/nutrition/15-calcium-rich-foods>
- [17] Calcium-rich foods that vegans can eat. In: *Medical News Today* [online]. Brighton, UK: Healthline Media UK, 2018 [cit. 2019-08-13]. Dostupné z: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/322585.php>
- [18] Phosphorus in diet. In: *MedlinePlus: Trusted Health Information For You* [online]. Bethesda: National Institutes of Health, 2017 [cit. 2018-10-15]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/ency/article/002424.htm>
- [19] SHARMA, S. a D. CASTRO. Hypophosphatemia [online]. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing, 2019 [cit. 2019-08-17]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493172/>

- [20] LEDERER, Eleanor. Hyperphosphatemia. In: Medscape [online]. WebMD, 2018 [cit. 2019-08-19]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/241185-overview#a1>
- [21] ASKAR, Akram. Hyperphosphatemia. Saudi Medical Journal [online]. 2015, **36**(1), 13-19 [cit. 2019-08-19]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4362181/#__ffn_sectitle
- [22] Top 12 Foods That are High in Phosphorus. In: Healthline [online]. California: Healthline Media, 2018 [cit. 2019-08-16]. Dostupné z: <https://www.healthline.com/nutrition/foods-high-in-phosphorus>
- [23] Fosfor. In: Bezpečnost potravin A-Z [online]. Praha: Ministerstvo zemědělství [cit. 2019-08-16]. Dostupné z: <https://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/92368.aspx>
- [24] Fosfáty. In: Bezpečnost potravin A-Z [online]. Praha: Ministerstvo zemědělství [cit. 2019-08-16]. Dostupné z: <https://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/92369.aspx>
- [25] Kalbindin 1. In: Symptomy: Encyklopedie nemocí a jejich příznaků [online]. Brno: Syntex, 2017 [cit. 2019-03-11]. Dostupné z: <https://www.symptomy.cz/mesh/kod?id=D064092>
- [26] BIKLE, Daniel. Vitamin D and Bone. *Current Osteoporosis Reports* [online]. 2012, **10**(2), 151-159 [cit. 2018-10-15]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3688475/>
- [27] VESELÝ, Ondřej. Parathormon a poruchy jeho sekrece a účinku [online]. In: . Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2012 [cit. 2019-03-11]. Dostupné z: <http://pfyziolklin.upol.cz/?p=6346>
- [28] SAITO, T. a S. FUKUMOTO. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Disorders of Phosphate Metabolism. *International Journal of Pediatric Endocrinology* [online]. 2009, **1**(9) [cit. 2019-09-20]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775677/>
- [29] Fibroblastový růstový faktor 23 v plazmě. In: Institut klinické a experimentální medicíny [online]. Praha [cit. 2019-09-20]. Dostupné z: https://www2.ikem.cz/plm_lp/_LP_18242-L0000006.htm
- [30] ŠTERZL, Ivan. Vliv vitamínu D na imunitní mechanismy. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2014, **16**(3), 110-112 [cit. 2019-02-20]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2014/03/06.pdf>

- [31] WU, Dayong, Erin D. LEWIS, Munyong PAE a Simin Nikbin MEYDANI. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Frontiers in Immunology* [online]. 2019 [cit. 2019-02-20]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340979/>
- [32] KHEIRI, Babikir a kol. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clinical Hypertension* [online]. 2018, **24**(9) [cit. 2019-02-23]. ISSN 2056-5909. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013996/>
- [33] Vitamin D deficiency. In: *WebMD: Medical Reference* [online]. Atlanta: WebMD, 2018 [cit. 2018-10-22]. Dostupné z: <https://www.webmd.com/diet/guide/vitamin-d-deficiency#1>
- [34] TANGPRICHA, Vin. Vitamin D Deficiency and Related Disorders. In: *Medscape* [online]. Atlanta: WebMD, 2017 [cit. 2018-10-22]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/128762-overview>
- [35] BRICKLEY, Megan a Rachel IVES. Vitamin D deficiency. *The Bioarchaeology of Metabolic Bone Disease* [online]. Cambridge, USA: Elsevier, 2008, s. 75-150 [cit. 2018-10-22]. ISBN 9780080557915. Dostupné z: <https://1url.cz/JM81u>
- [36] Hyperparatyreóza sekundární. In: *Medicabáze.cz: lékařské repetitorium online* [online]. Praha: Triton, 2009 [cit. 2018-10-22]. Dostupné z: <https://1url.cz/SMeWH>
- [37] BROULÍK, Petr. Diagnostika a léčba primární hyperparatyreózy. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2007, **9**(3), 130-132 [cit. 2018-10-22]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/03/06.pdf>
- [38] MURRAY, Robert K. a kol. *Harperova ilustrovaná biochemie*. Praha: Galén, 2012, s. 511-512. ISBN 978-80-7262-907-7.
- [39] Vitamin D: EFSA sets dietary reference values. In: *European Food Safety Authority* [online]. Italy: European Food Safety Authority, 2016 [cit. 2018-10-19]. Dostupné z: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/161028>
- [40] DAŇKOVÁ, Martina a Martina GREGOROVÁ. *Vitaminy rozpustné v tucích ADEK* [online prezentace]. 2014 [cit. 2018-10-15]. Dostupné z: <https://1url.cz/FMJF8>

- [41] Rybí tuk. In: *Informační centrum bezpečnosti potravin* [online]. Praha: Ministerstvo zemědělství, 2012 [cit. 2018-10-18]. Dostupné z: <http://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/92478.aspx>
- [42] BISCHOFOVÁ a RUPRICH. Ryby. In: Státní zdravotní ústav [online]. Brno: Centrum zdraví, výživy a potravin Brno, 2017 [cit. 2018-10-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/CZVP/2_Vitamin_D_Ryby_corr.pdf
- [43] MÍKOVÁ, Kamila. Vejce jako vynikající potravina. In: Naše vejce [online]. Praha 10: Českomoravská Drůbežářská UNIE, 2010 [cit. 2018-10-18]. Dostupné z: <http://www.nasevejce.cz/o-vejci/vejce-jako-potravina>
- [44] BISCHOFOVÁ a RUPRICH. Houby. In: Státní zdravotní ústav [online]. Brno: Centrum zdraví, výživy a potravin Brno, 2017 [cit. 2018-10-18]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/CZVP/1_Vitamin_D_Houby.pdf
- [45] BISCHOFOVÁ a RUPRICH. Fortifikované potraviny. In: Státní zdravotní ústav [online]. Brno: Centrum zdraví, výživy a potravin Brno, 2017 [cit. 2018-10-18]. Dostupné z: <https://1url.cz/0M81K>
- [46] VYSKOČIL, Václav. Vitamin D. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2011, **25**(2), 72-75 [cit. 2019-02-01]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2011/02/05.pdf>
- [47] BISCHOFF-FERRARI, Heike A. a kol. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* [online]. 2004, 2004, **296**(16), 1999-2006 [cit. 2019-02-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15113819>
- [48] BROULÍK, Petr. Význam suplementace kalcia a vitaminu D v léčbě osteoporózy. *Remedia* [online]. 2016, **26**(1) [cit. 2019-01-04]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <https://1url.cz/aM81z>
- [49] HEANEY, Robert P. Vitamin D: Baseline Status and Effective Dose. *New England Journal of Medicine* [online]. 2012, **367**(1), 77-78 [cit. 2019-01-04]. Dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1206858>
- [50] Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. In: Institute of Medicine: Food and Nutrition Board [online]. Washington DC: National Academies Press, 2011 [cit. 2019-01-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56058/#ch6.s23>

- [51] DAWSON-HUGHES, Mithal, Bonjour, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International: With other metabolic bone diseases* [online]. 2010, **21**(7), 1151-1154 [cit. 2019-01-03]. ISSN 1433-2965. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00198-010-1285-3>
- [52] DŽUPA, Valér a Jiří JENŠOVSKÝ. Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu. Praha: Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-3761-7.
- [53] FONTANA, Josef, LAVRÍKOVÁ Petra a kol.: Metabolismus a remodelace kostní tkáně. In: *Funkce buněk a lidského těla : Multimediální skripta* [online]. Praha: 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, 2014 [cit. 2019-03-11]. Dostupné z: <https://1url.cz/Ytfmw>
- [54] Struktura a přestavba kosti. In: Wikiskripta [online]. Brno: Mefanet, 2018 [cit. 2019-03-11]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Struktura_a_přestavba_kosti
- [55] NEWMAN, Tim. Bones: All you need to know. In: *Medical News Today* [online]. Brighton, UK: Healthline Media UK, 2018 [cit. 2019-09-20]. Dostupné z: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/320444.php>
- [56] Mikroskopická stavba kostní tkáně. In: Wikiskripta [online]. Brno: Mefanet, 2019 [cit. 2019-09-20]. Dostupné z: <https://1url.cz/8M81W>
- [57] Kostní tkáň. In: Ústav histologie a embryologie [online]. Brno: Masarykova univerzita [cit. 2019-09-20]. Dostupné z: https://www.med.muni.cz/histology/MedAtlas_2/OH_txt5-7.htm
- [58] KEELING, Kenna. Bone cells. In: Prezi [online]. 2015 [cit. 2019-09-20]. Dostupné z: <https://prezi.com/xmgkbp33uobv/bone-cells/>
- [59] Bone cells. In: Wikimedia Commons [online]. Houston: Creative Commons Attribution, 2019 [cit. 2019-09-23]. Dostupné z: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:604_Bone_cells.jpg
- [60] KAUCKÁ, Markéta. Zákonitosti tvorby kostní tkáně [online]. Brno, 2006 [cit. 2019-09-20]. Dostupné z: <https://1url.cz/nMb8t>. Bakalářská práce. Masarykova univerzita.

- [61] KOHLI, Nupur, Sonia HO a Stuart J. BROWN. Bone remodelling in vitro: Where are we headed?: A review on the current understanding of physiological bone remodelling and inflammation and the strategies for testing biomaterials in vitro. Bone [online]. 2018, **34**(110), 38-46 [cit. 2019-09-22]. ISSN 8756-3282. Dostupné z: <https://1url.cz/IM81i>
- [62] Osteoporosis & Musculoskeletal disorders. In: International Osteoporosis Foundation [online]. Switzerland: International Osteoporosis Foundation, 2017 [cit. 2018-10-31]. Dostupné z: <http://www.iofbonehealth.org/osteoporosis-musculoskeletal-disorders>
- [63] KOSTENUIK, Paul. On the Evolution and Contemporary Roles of Bone Remodeling. Osteoporosis. 4. USA: Academic Press, 2013, s. 873-914. ISBN 978-0-12-415853-5.
- [64] Osteoporóza. In: Wikiskripta [online]. Brno: Mefanet, 2018 [cit. 2018-10-31]. Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Osteoporóza>
- [65] Osteoporóza: prevence a léčba. In: Institut klinické a experimentální medicíny [online]. Praha: IKEM, 2016 [cit. 2018-10-31]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/osteoporoz-a-prevence-a-lecba/a-1998/>
- [66] ELBOSSATY, W.F. Mineralization of Bones in Osteoporosis and Osteomalacia. Annals of Clinical and Laboratory Research [online]. 2017, **5**(4) [cit. 2019-08-16]. ISSN 2386-5180. Dostupné z: <https://1url.cz/4M81o>
- [67] Osteomalacie. In: Velký lékařský slovník: online [online]. Praha: Maxdorf, 2019 [cit. 2019-08-17]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/pojem/osteomalacie>
- [68] Pagetova choroba. In: Wikiskripta [online]. Brno: Mefanet, 2019 [cit. 2019-08-17]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Pagetova_choroba
- [69] Osteopetróza. In: Velký lékařský slovník: online [online]. Praha: Maxdorf, 2019 [cit. 2019-08-17]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/pojem/osteopetroza>
- [70] Morbus Albers-Schönberg. In: Wikiskripta [online]. Brno: Mefanet, 2018 [cit. 2019-08-17]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Morbus_Albers-Schönberg

- [71] BISCHOFF, H., H.B. Stähelin, et al. Immobility as a Major Cause of Bone Remodeling in Residents of a Long-Stay Geriatric Ward. *Calcified Tissue International* [online]. 1999, **64**(6), 485-489 [cit. 2019-07-20]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s002239900638>
- [72] POWE, Camille E., Catherine Ricciardi, et. al. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. 2012, **27**(6), 1609-1616 [cit. 2019-07-21]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.387>
- [73] WACKER, M. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-Endocrinology* [online]. 2013, **5**(1), 51-108 [cit. 2019-11-24]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897598/>
- [74] MACLAUGHLIN, J. et al. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. 1985, **76**(4), 1536-1538 [cit. 2019-11-24]. Dostupné z: <https://www.jci.org/articles/view/112134>
- [75] BRIGGS, A.D., V. Kuan, et al. Longitudinal study of vitamin D metabolites after long bone fracture. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. 2013, **28**(6), 1301-1307 [cit. 2019-07-20]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.1855>
- [76] MELLER, Y, R.S. Kestenbaum, et al. Parathormone, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in geriatric patients. *Clinical Orthopaedics and Related Research* [online]. 1985, **199**, 272-279 [cit. 2019-07-20]. Dostupné z: <https://europepmc.org/abstract/med/4042489>
- [77] YU-YAHIRO, J.A., R.H. Michael, et al. Serum and urine markers of bone metabolism during the year after hip fracture. *Journal of the American Geriatrics society* [online]. 2001, **49**(7), 877-883 [cit. 2019-07-20]. Dostupné z: <https://1url.cz/jMyun>
- [78] JINGUSHI, S. Serum 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 accumulates into the fracture callus during rat femoral fracture healing. *Endocrinology* [online]. 1998, **139**(4), 1467-1473 [cit. 2019-11-25]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/endo/article/139/4/1467/2987019>

- [79] BROWN, J. et al. New perspectives on vitamin D sources in Germany based on a novel mathematical bottom-up model of 25(OH)D serum concentrations. *European Journal of Nutrition* [online]. 2013, **52**(7), 1733-1742 [cit. 2019-11-24]. ISSN 1436-6215. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00394-012-0477-3>
- [80] BROWN, J. et al. New perspectives on vitamin D food fortification based on a modeling of 25(OH)D concentrations. *Nutrition Journal* [online]. 2013, **12**(151) [cit. 2019-11-24]. ISSN 1475-2891. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874620/>
- [81] FOX, KM. et al. Loss of bone density and lean body mass after hip fracture. *Osteoporosis International* [online]. 2000, **11**(1), 31-35 [cit. 2019-11-24]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs001980050003>
- [82] KARLSSON, MK. et al. Bone loss following tibial osteotomy: a model for evaluating post-traumatic osteopenia. *Osteoporosis International* [online]. 2000, **11**(3), 261-264 [cit. 2019-11-24]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs001980050290>
- [83] DIRSCHL, DR. et al. Accelerated bone mineral loss following a hip fracture: a prospective longitudinal study. *Bone* [online]. 1997, **21**(1), 79-82 [cit. 2019-11-24]. ISSN 8756-3282. Dostupné z: <https://1url.cz/tMmAp>
- [84] FISHER, V. et al. Calcium and vitamin-D deficiency marginally impairs fracture healing but aggravates posttraumatic bone loss in osteoporotic mice. *Scientific Reports* [online]. 2017, **7**(1) [cit. 2019-11-24]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-07511-2>
- [85] FISHER, V. et al. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *European Cells and Materials* [online]. 2018, **18**(35), 365-385 [cit. 2019-11-24]. ISSN 1473-2262. Dostupné z: <https://www.ecmjournal.org/papers/vol035/vol035a25.php>

Příloha č. 1

Informovaný souhlas

Studie zásobení vitamínem D u pacientů Ortopedické kliniky Nemocnice Na Bulovce

Na základě zhodnocení Vašich zdravotních údajů Vaším ošetřujícím lékařem Vás žádáme o souhlas k účasti ve výzkumné studii, která má za cíl ověřit zásobení vitamínem D u pacientů se zlomeninou horního konce stehenní kosti a u pacientů indikovaných k implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu. Lékařem, odpovědným za studii, je as. MUDr. Jan Vaculík. PhD. Výsledky studie by měly přispět k rychlejší úpravě nedostatečnosti vitamínu D, která je spojena s rizikem zlomenin a která nepříznivě ovlivňuje hojení kosti. Na základě vyšetření krve, jehož výsledky sdělíme Vašemu ošetřujícímu lékaři, bude možné případnou nedostatečnost zásobení vitamínem D upravit.

Účelem tohoto informovaného souhlasu je poskytnout Vám informace potřebné pro rozhodnutí, zda se chcete zúčastnit výzkumné studie a poskytnout odebraný vzorek krve pro vědecké účely na dobu 2 let trvání projektu, pokud svůj souhlas neodvoláte dříve.

Co je účelem tohoto výzkumu?

Cílem projektu je určit množství vitamínu D a ukazatelů metabolismu vitamínu D a vápníku a zdůvodnit jejich léčebnou úpravu.

Jak vše bude probíhat?

Budete-li souhlasit s účastí v tomto projektu, bude Vám odebrán vzorek krve z paže. Vzorek krve bude sloužit ke stanovení zásobení vitamínem D, vápníku, fosforu, parathormonu, a ukazatelů odbourávání a novotvorby kosti. Kromě běžných odběrů krve, které naordinoval Váš lékař, představuje odběr pro výzkumný projekt o nejméně 10 ml krve navíc. Krevní sérum budeme archivovat v bance biologického materiálu, aby z ní mohlo být provedeno vyšetření vybraných laboratorních parametrů. Účast ve studii je dobrovolná a svou účast můžete kdykoliv skončit i bez udání důvodů. Za účast ve studii není spojena žádná finanční ani jiná odměna. V případě potřeby Vám ošetřující lékař podá veškeré informace ústně. Vždy vám oznámíme, pokud by se vyskytla informace, která by mohla mít vliv na Vašem rozhodnutí pokračovat v účasti ve studii.

Pokud s účastí v tomto výzkumném projektu budete souhlasit, přinese Vám to kvalifikovanou informaci o metabolické stavu skeletu a zda jsou pro Vás vhodná opatření cílená na prevenci nedostatečnosti vitamínu D. Klinické sledování v rámci studie bude u Vás trvat 6 týdnů.

Jaká jsou možná rizika a nežádoucí účinky spojené s odběrem krve?

Odběr krve může být provázen bolestí, tvorbou modřiny nebo krvácením v místě vpichu, točením hlavy a vzácně infekcí. Kdykoliv to bude možné, bude odběr krve pro tento výzkum proveden společně s odběry požadovanými v průběhu standardní léčby. Pokud to nepůjde, musí být proveden samostatný odběr.

Důvěrnost záznamů:

Veškeré informace shromažďované v průběhu projektu budou získávány v souladu s platnými právními předpisy. Během řešení výzkumného projektu budou Vaše osobní údaje zpracovávány v souladu se Zákonem č.101/2000sb., o ochraně osobních údajů, v platném znění. Odpovědnost za nakládání s osobními údaji ponese řešitel projektu. Platnost Vašeho souhlasu s využíváním Vašich osobních údajů je na dobu 2 let trvání projektu, nicméně jej můžete kdykoli odvolat. Stačí o tom informovat vedoucího lékaře projektu.

Máte právo požadovat informace o zpracování Vašich údajů a správce je povinen Vám takové informace poskytnout bez zbytečného prodlení. Máte také právo upozornit správce na případný rozpor mezi skutečností a zpracovanými osobními údaji a požadovat opravu chyby. Máte právo odvolat se k Úřadu pro ochranu osobních údajů a svůj informovaný souhlas kdykoli odvolat.

Osobní údaje budou chráněny pomocí kódu, což bude jedinečné číslo, které bude přiděleno pouze Vám. Lékař projektu bude mít klíč, podle kterého bude moci zjistit, komu dané údaje patří. Nahlížet do osobních údajů jsou oprávněny osoby jmenované vedoucím výzkumného projektu (spoluřešitelé výzkumného projektu), členové dohlížející nad řešením výzkumného projektu (Etická komise). Upozornujeme Vás také, že výsledky klinického hodnocení mohou být publikovány v odborné literatuře, avšak bez uvedení Vaší totožnosti.

Účast či neúčast v tomto výzkumném projektu nebude mít žádný vliv na další léčbu Vašeho onemocnění.

Žádáme Vás tímto o souhlas s odběrem žilní krve (cca 10 ml) pro vyšetření vybraných laboratorních parametrů a uložení do tkáňové banky k pozdějším analýzám na dobu 2 let trvání studie.

Prohlášení. Svým podpisem potvrzuji, že rozumím výše uvedenému textu a souhlasím s navrhovaným postupem. Jsem si vědom/a, že výsledky provedeného vyšetření budou použity pouze na vědecké účely. S účastí ve studii souhlasím. Byla mi vysvětlena podstata a smysl studie. Byl/a jsem dostatečně informován/a o postupu. Měl/a jsem možnost se podrobně na studii zeptat a všechny otázky mi byly uspokojivě vysvětleny. Byl/a jsem seznámen/a s faktem, že mohu kdykoli souhlas odvolat, a nebude to mít vliv na moji současnou i další léčbu. Má totožnost i údaje o mé osobě budou předmětem lékařského tajemství a nebudou nikde publikovány. Souhlasím s tím, aby má lékařská dokumentace byla k dispozici lékařům studie.

Datum:

Jméno

lékaře:

.....

Podpis:

.....

Podpis:

Jméno (hůlkovým písmem:

.....

Protokol o úplnosti náležitostí magisterské práce

Titul, jméno, příjmení

Název práce

Typ práce

Vedoucí práce

Prohlašuji, že jsem odevzdal (a) vysokoškolskou kvalifikační práci v souladu s:

Opatřením rektora č. 6/2010

(dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3470.html>)

Opatřením rektora č. 8/2011

(dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3735.html>)

Opatřením děkana č. 10/2010

(dostupné z http://www.lf1.cuni.cz/file/21321/opad10_10.pdf)

Zároveň prohlašuji, že jsem do Studijního informačního systému vložil (a) plný **text vysokoškolské kvalifikační práce** včetně všech povinných souborů podle typu práce:

- abstrakt ČJ

- abstrakt AJ

Při vkládání textu práce a všech souborů jsem postupoval (a) podle návodu dostupného z

http://www.lf1.cuni.cz/file/25838/navod_vkladani_prace.pdf .

Nahrané soubory jsem následně zkontroloval (a).

Odpovídám za správnost a úplnost elektronické verze práce a všech dalších vložených elektronických souborů.

1 exemplář práce svázaný v pevné plátěné vazbě obsahuje všechny povinné náležitosti:

Příloha č. 1 – Titulní strana, Prohlášení diplomanta, Identifikační záznam, abstrakt v ČJ a AJ -

http://www.lf1.cuni.cz/file/21323/opad10_10_pril1.pdf

Příloha č. 6 – Prohlášení zájemce o nahlédnutí -

http://www.lf1.cuni.cz/file/21329/opad10_10_pril6.pdf

Datum:

Podpis studenta

Kontrolu úplnosti náležitostí provedla osoba pověřená garantem: