

Vitamin D aktuální problémy nákladů diagnostiky, prevence, léčby onemocnění a navazující ekonomické souvislosti.

MUDr. Josef Richter, CSc.

Rostoucí důkazy klinických studií naznačují, že optimální hladiny vitaminu D snižují riziko mnoha onemocnění (3,5,26). Za optimální hladinu lze považovat podle nálezů těchto studií hodnoty vyšší než 40 ng/ml vitaminu D. Takovou hodnotu nacházíme v populaci zcela výjimečně. V současné době nacházíme hodnoty v populaci v průměrných hladinách 20 ng/ml (graf 1). Hlavním induktorem zásob vitaminu D je sluneční záření, jehož úroveň je aktuálně v populaci neodpovídající z mnoha důvodů (24). Přispívá k tomu jednak pobyt v různé zeměpisné šířce, s ovlivněním doby slunečního svitu, redukcí expozice vlivem znečištění životního prostředí, klimatické vlivy dané lokality, životní styl jedince a dané společnosti, vliv odívání, redukce expozice ochrannými prostředky. Další významnou kategorií ovlivňující výši hladin vitaminu D u jedince jsou léky ovlivňující katabolismus vitaminu D v játrech (6,11), funkční zdatnost orgánů, především pak jater a ledvin. Nové výzkumy podporují pravděpodobný vliv vitaminu D a jeho aktivních metabolitů v řadě onemocnění, především nádorů, onemocnění CVD, autoimunitních onemocnění, virových onemocnění, diabetu typu 2, onemocnění CNS (deprese, RS), skeletu a svaloviny (motorický aparát), fyzické a psychické kondice jedince. Ovlivnění imunitního systému v celé šíři s dopadem na indukci řady onemocnění, je v celém spektru klinických studií prokázáno (obr.1.).

Kvalitní hladiny vitaminu D u jedince zajišťují dobrý zdravotní stav. Minimální hladina vitaminu D (měřené 25(OH)D) je stanovena na 30ng/ml (75 pmol/L). Dle našeho názoru a v poslední době řady dalších pracovišť je optimální nejnižší hodnotou 40 ng/ml, resp. 100 pmol/L. Tuto hodnotu

považujeme za účelnou u jedinců s dispozičními faktory nebo s iniciací klinického průběhu výše uvedených onemocnění. Je konstatováno, že optimální hladina vitamínu D v dlouhodobém působení redukuje morbiditu, je prevencí těžkého průběhu onemocnění a redukuje riziko předčasného úmrtí. Naše nálezy ukazují na skutečnost zlepšení psychické i fyzické zvýšené aktivity seniorské populace.

Význam prevence deficitu vitamínu D.

Navzdory řadě klinických studií podporujících koncepci veřejného zdraví a průkazům kvality zdraví při normalizaci hladin vitamínu D bylo přijato opatření k překonání hypovitaminózy vitamínu D pouze v několika zemích. Jak politická veřejnost, tak zdravotní administrátoři jsou obecně neochotní podniknout kroky k prevenci onemocnění, včetně nápravy nedostatku vitamínu D v populaci, ale jsou spokojeni s vynakládáním miliard na rozšiřování akutní lékařské péče a budování nových zdravotnických zařízení (30). Z hlediska veřejného zdraví nemají tyto akce smysl. Cílem společnosti by měla být prevence onemocnění (13,34).

Růst chronických onemocnění v celém světě patří mezi hlavní sociálně medicínské problémy. Malá pozornost společnosti k opatřením sledování prevence vzniku chronických onemocnění vede k trvalému růstu onemocnění a zvyšuje náklady na zdravotní péči (2,13).

Nedostatek vitamínu D bez celkové sanace vede nejenom k růstu pádů a zlomenin, ale ke gradaci závažnosti řady onemocnění, včetně obezity, inzulin rezistence, diabetu 2. typu, komplikací těhotenství, vývoje plodu a novorozence, autoimunitních onemocnění, systémových zánětů, maligních onemocnění, oslabení reparace DNA a oxidativního stresu s ovlivněním metabolických onemocnění, především CVD, respiračních a alergických chorobám, COPD a vede k riziku předčasného úmrtí (2,3,5,6,7,8,12,13, 21,26).

Ekonomický přínos v prevenci a klinice onemocnění.

Odhad čistých úspor nákladů a přínosů plynoucích ze snížení nemocničních výdajů souvisejících se snížením nákladů na léčbu zlomenin s využitím suplementace vitamínem D: z epidemiologických a klinických nálezů byla zkalkulována suma zlomenin, kterým se předešlo a související úspory nákladů při užívání doplňků (vitamin D a kalcium). Čistý nákladový přínos byl vypočten odečtením tržních nákladů od těchto úspor (tabulka 2). Třicet milionů Evropanů a 11 milionů osob USA s osteoporózou vykázalo 3,9 milionů fraktur ročně v EU a 2,3 milionů fraktur v USA znamenajících výdaje 50 miliard Euro v EU a 323 566 USD v USA, znamenající úspory 6,9 miliard Euro resp. 3,9 miliard USD. Čistý nákladový přínos by byl 5 710 277 330 EUR a 3 212 236 252 USD. Suplementace vitamínem D v dávce 800 IU/den a 500-1000 mg vápníku vede ke snížení rizika osteoporózy o 14% (29). V této studii lze dle našeho názoru adekvátní suplementací dle odpovídajících kritérií dávkování považovat možné zvýšení efektu minimálně o 50%. Poznámka: náklady na zlomeninu EU 12772 Euro, USA 12197 USD. Roční počet fraktur v populaci 50 léta výše EU 12,9%, USA 21,4%. Stárnutí populace v podmínkách neustálé redukce hladin vitamínu D v populaci vede ke zvýšení prevalence osteoporózy (23,29).

Náprava deficitu vitamínu D je snadná a vysoce účinná pro ekonomiku zdravotní péče. Léčba deficitu vitamínu D činí v průměru méně než 0,1% nákladů na diagnostiku a léčbu zhoršování komorbidit a komplikací spojených s hypovitaminózou D (1,23,30). Předpokládané náklady na diagnostiku a suplementaci vitamínem D rostou v řadě zemí vlivem poznání lékařské veřejnosti o účelném preventivním a léčebném efektu. V řadě zemí znamenaly vzestup vyšetření a aplikací vitamínu více než desetinásobný v dekadě (graf 2). Náklady suplementace vitamínem D nepřesahují v USA sumu 8 USD/rok proti nákladům na léčbu jedince s hypovitaminózou a jeho

onemocnění v hodnotě 6-18000 USD ročně. Přesto je přístup k sanaci nedostatku vitamínu D obecně v populaci zanedbáván a zbytečně dochází k poškození zdravotního stavu. Stále trvá nedostatečná informovanost jak u odborné populace tak široké veřejnosti v uvedené problematice. Dostupné údaje uvádí, že podpora populace zvýšením hladin vitamínu D na úroveň 30 ng/L upraví zdravotní stav, kvalitu života a snižuje riziko předčasného úmrtí. Avšak dle našich zkušeností i řady literárních údajů je zřejmé, že pro prevenci některých onemocnění a jejich následků je optimální hladina vyšší než 40 ng/L. Zde je nezbytné zvyšovat hladiny vitamínu D nejenom klasickými postupy, ale i suplementací vitamínem D. Je obecně konstatováno, že stále přetrvává široký nezájem lékařů v přístupu k suplementaci vitamínem D. Vyplývá to z malé informovanosti o této problematice i u zdravotníků a z toho plynoucí neshody v měření hladin vitamínu D u pacientů. To je zřejmé i z údajů udávajících náklady na testy v USA ve výši 2 USD (30). Je třeba konstatovat, že stejný problém je i v naší republice. Otázka možnosti využití levných metod pro stanovení vitamínu D je odbornou veřejností zvažována a dochází i k možnostem orientačního testování hladin z kapky krve zasílané do laboratoře na stripu filtračního papíru nebo orientačně na jednorázových dg stripech, dostupných např. v PLR. V současné době jsou k dispozici testy na stanovení vitamínu D z kapilární krve v ceně jednoho stanovení 140 – 150 Kč. K orientaci přispěje i výčet kategorií pacientů, kteří by měli být vyšetřeni (tabulka 1). Dle našich zkušeností je vhodné základní testování pro přesnou informaci o vstupních hodnotách a dle změřené hladiny a stavu pacienta (viz tabulka) zajistit suplementaci v odpovídající dávce s kontrolním vyšetřením za 3 měsíce s cílem upřesnit dávkování a následně kontrolně testovat jednou ročně, případně dříve pouze po zátěži pacienta vedoucí k riziku redukce hladiny vitamínu D. Je třeba konstatovat, že úprava stavu nedostatečnosti vitamínu D redukuje pracovní výpadky, školní absence, zvyšuje produktivitu a zdraví populace. Dle našich zkušeností významně přispívá k úpravě

zdravotního stavu jak dětské tak seniorské populace v redukci období její nekompletního zdraví (3,7,8,18,19).

Vzhledem k tomu, že mnoho zemí má stabilně relativně velmi malou nabídku potravin bohatých na vitamin D (tabulka 2) a populace v celé šíři má nedostatečné vystavení přirozenému ultrafialovému záření B (UVB) ze slunečního záření je významná část světové populace ohrožena jeho nedostatkem. V roce 2017 svolal Sacklerův institut pro výživu NY akademie věd spolu s nadací B a M Gatesových pracovní skupinu pro posouzení možností globální prevence nedostatku vitaminu D. Došli k závěrům, že nedostatek vitaminu D je definován hladinou 25(OH)D ve výši 30 nmol/L , tj. 12 ng/ml. Plán opatření byl definován doporučením povinného obohacování potravin, suplementací vitaminem D ve specifických cílových skupinách (1). Úroveň vitaminu D je v evropských zemích obecně velmi nízká, generace vitaminu D vlivem UVB je omezená pouze na dobu 4-5 měsíců, v lokalitách s významnou kontaminací životního prostředí celoročně omezená (2,28). Suplementace potravy vitaminem D je v evropských zemích řídká a nabídka nedostatečně populaci signalizována. To vede k nízkému efektu zvýšení hladin vitaminu D perorálním příjmem. Stále není dostatečně definován podíl perorálního příjmu vitaminu D na zvýšení hladin VD u populace. Studie Finska u VB ukazují na možný přínos této cesty úpravy v definovaných skupinách i v populaci (11,16,24). V našich podmínkách je přístup nedokonale propagován, využíván a celková hodnota příjmu vitaminu D perorální cestou je již v základní dietě české populace naprosto nedostatečná (25). Gradací problému je i nezodpovědný přístup výrobců, na příklad mléko suplementované vitaminem D je poskytováno až za dvojnásobnou cenu při nákladech na suplementaci výrobku 1-2%. Je třeba si uvědomit, že snížení ekonomické zátěže v Evropě chorobami se vztahem k nedostatku vitaminu D je aktuální a řada studií ukazuje na přínos uvedených opatření (2). Ekonomický efekt dosažení optimální hladiny

vitaminu D v redukci klinických projevů vybraných onemocnění a jejich prevenci uvádí tabulka 3.

Testování a interpretace hodnot vitaminu D.

Příjem vitaminu D je celosvětově v populaci velice omezený a to jak z hlediska nutričního spektra, které je velmi omezené, obohacování potravy volitelné, nekonzistentní, nedostatečné nebo vůbec neexistuje (10,25). Mnoho proměnných ovlivňuje množství vitaminu ze slunečního záření. Patří k tomu roční období, zeměpisná šířka, nadmořská výška, oblečení, používání opalovacích krémů, pigmentace (fototyp) jedince, věk, nutriční stav (obezita), kontaminace životního prostředí, negativní vliv podávaných léků a expozice toxickým látkám. Výše uvedené faktory mají stále výraznější negativní vliv vedoucí ke gradaci úbytku vitaminu D v populaci. Přestože univerzální testovací screening populace není podporován, je zcela zřejmé, že bude v definovaných skupinách populace nezbytný a pro definované soubory onemocnění, respektive rizika onemocnění potřebný (9,17,18,19). Zdroje vitaminu D by mohly zahrnovat kombinaci obohacení potravin, potravinových doplňků, přirozeného a umělého UVB záření se zajištěným postupem (2). Lze však konstatovat aktuální stav problému, znamenající že navzdory více než 40000 publikací podporujících uvedený postup a jeho přínos pro zdraví populace dochází ke kontinuálnímu vzestupu sledování deficitu vitaminu D (30). Navzdory tomu, že se prezentuje ve všech studiích zaměřených na ekonomický přínos suplementace vitaminem D je ve většině zemí Evropy přístup k řešení liknavý (2,29).

Měření vitaminu D.

Měření celkové hladiny vitamínu D se ustálilo v hodnocení hladiny 25(OH) D (3,18). Zde dochází k četným rozporům, volbám různých diagnostických postupů s využitím setů různých výrobců (3,20,22). To vede ke značné rozdílnosti v prezentovaných nálezech, vyplývající jednak z volby diagnostik, volby metody a především z absence kontrolních vzorků, které by mohly přispět k řešení problému (3,9,20). NIH Bethesda v kontrolní studii 13 dostupných postupů měření prokázala výrazné odlišnosti nálezů a extrémní rozptyly hodnot naměřených s použitím setů Abbott, Beckman Coulter, Biomérieux I resp. II, Diasorin, DIAsource, Diazyme, Fujirebio Inc, IDS – EIA, IDS-iSYS, Roche, Siemens, LC-MS/MS u padesáti vzorků pacientů se závěrem eliminace doporučení u 4 diagnostických postupů. Dále z hodnocených postupů pouze u osmi byl dán souhlas k použití a finální doporučení pro rutinní diagnostiku 25(OH) D využití tří souprav. Naše pracoviště zvolilo techniku DiaSorin (20,24). Nálezy vedou k doporučení dalších úprav diagnostických postupů a standardizaci metod (3,6,20,22,24,34). Náklady na měření vitamínu D doporučenými metodami jsou v literatuře udávány v rozmezí 300-600 Kč (přepočet podle aktuálních kurzů). Jsou však extrémy (především USA v rozmezí nákladů 300-5000 Kč). Metodu HPLC chromatografie LC často užívanou na našich pracovištích neguje jak pracoviště NIH (Národní ústav zdraví Bethesda USA), tak další pracoviště USA, Anglie, Kanady, Belgie, Německa a další především pro vysoké experimentální chyby a velké problémy s reprodukovatelností. Sami jsme se o tomto problému přesvědčili u pacientů, kteří přišli na naše pracoviště s těmito testy, kdy nálezy neodpovídaly realitě. Je nezbytné konstatovat, že v naší republice dojde k růstu vyšetření a aplikace vitamínu D stejným trendem, který je popisován ve Velké Británii, USA, Kanadě a dalších zemích. Předpokládáme, že postupné řešení problémů onemocnění dependentních na hladině vitamínu D přinese redukci nákladů na léčbu uvedených onemocnění i redukci sledování hodnot vitamínu D. To ovšem bude vyžadovat přístup MZ ČR k zapojení všech lékařských oborů do

přípravy metodických postupů, jejichž příkladem je postup dětských lékařů ČR. Nezbytnost suplementace potravy vitaminem D bude gradovat především z důvodu redukce solární indukce vitaminu D v celém světě.

Hladiny vitaminu D v populaci.

V naší studii jsme sledovali více než 500 pacientů, kteří nebyli anamnesticky suplementováni vitaminem D a zjistili jsme extrémní nález redukováných hodnot vitaminu D (graf 3). Pouze u jednoho sledovaného z celého souboru byla naměřena hladina vitaminu D vyšší než 30 ng/ml (24,28). Rozložení hodnot vitaminu D v tomto vzorku ztrácí vzestupnou dynamiku hladin v letních měsících a je perzistentně nízké po celý rok ve všech věkových kategoriích, i v závislosti na pohlaví (graf 4 a 5). Průměrné hodnoty v našich vzorcích odpovídají i nálezům dalších autorů českých a nálezům studií celosvětových i evropských. To dokumentuje udávanou pandemii nedostatku vitaminu D ve světové populaci (6,14,15,17). Příznivý efekt podávání vitaminu D v průběhu epidemie Corona virem jsme dokumentovali v literatuře (23), hodnota vitaminu D vyšší než 40 ng/ml ml vedle k významné redukci onemocnění, hodnoty nad 30 ng/ml k redukci tíže průběhu onemocnění (graf 6). Stejně nálezy jsou v zahraniční literatuře s dokumentací nejenom pro výše uvedené onemocnění ale i pro další virové infekce (influenza) (6, 34).

Význam sanace deficitu vitaminu D v populaci je přínosný u onemocnění s vysokou prevalencí. Zatímco u akutních infekčních onemocnění je přínos dokumentován bezprostředně, u onemocnění chronických jsou patrné výsledky po delším období, i po řadě let. Výhodou pro naše zdravotnictví je, že může vycházet z nálezů dostupných v literatuře. Řada studií byla startována na začátku tohoto století a prezentuje již dostatek informací, které lze v našich podmínkách využít. Prevence onemocnění by měla být programem MZ ČR a zajištění účelné suplementace minimálně dvou

maximálně ohrožených skupin populace, dětské a seniorské by bylo významným přínosem.

Souhrn

Počátkem tohoto století dochází k výraznému růstu informací v problematice vitamínu D. Obecně je konstatován globální deficit vitamínu D v celém věkovém spektru populace. Je diskutována účelná suplementace populace ve vztahu k širokému spektru onemocnění zahrnujících prakticky všechny obory lékařství. Jsou podány důkazy o účelnosti prevence sanací deficitu. Nedochází k cílenému zásahu, který pramení jednak z nedostatku informací v jednotlivých oborech medicíny, jednak i vlivem zainteresovaných farmaceutických firem a jedinců bagatelizujících významný efekt normalizace stavu, který by mohl vést k redukci zisku financí. Jednoznačně účelně vedená prevence nedostatku vitamínu D bude přínosem v redukci nákladů na léčbu celého spektra onemocnění. Je nezbytné analyzovat cenu a přínos specifické intervence a nezbytné kvalifikovat výběr preventivního opatření. Řešením je kvalifikovaný přístup politiků k aktuálním problémům péče o zdraví.

Barack Obama, 2008

We have to change a system that happily pays 30,000 USD for a diabetic to have his foot amputated, but won't pay for the shoes that would save his foot.

Tabulka 1. Kategorie pacientů, kteří by měli být vyšetřeni na nedostatek vitamínu D

Osteomalacie

Osteoporóza (zejména pokud mají být použity léky působící v kostech)

Starší dospělí s historií pádů

Starší dospělí s anamnézou netraumatických zlomenin

Těhotné a kojící ženy

Obézní děti a dospělí

Lidé s nedostatečným slunečním zářením

Malabsorpční syndromy (vrozené nebo získané) a bariatrická chirurgie

Chronické onemocnění ledvin

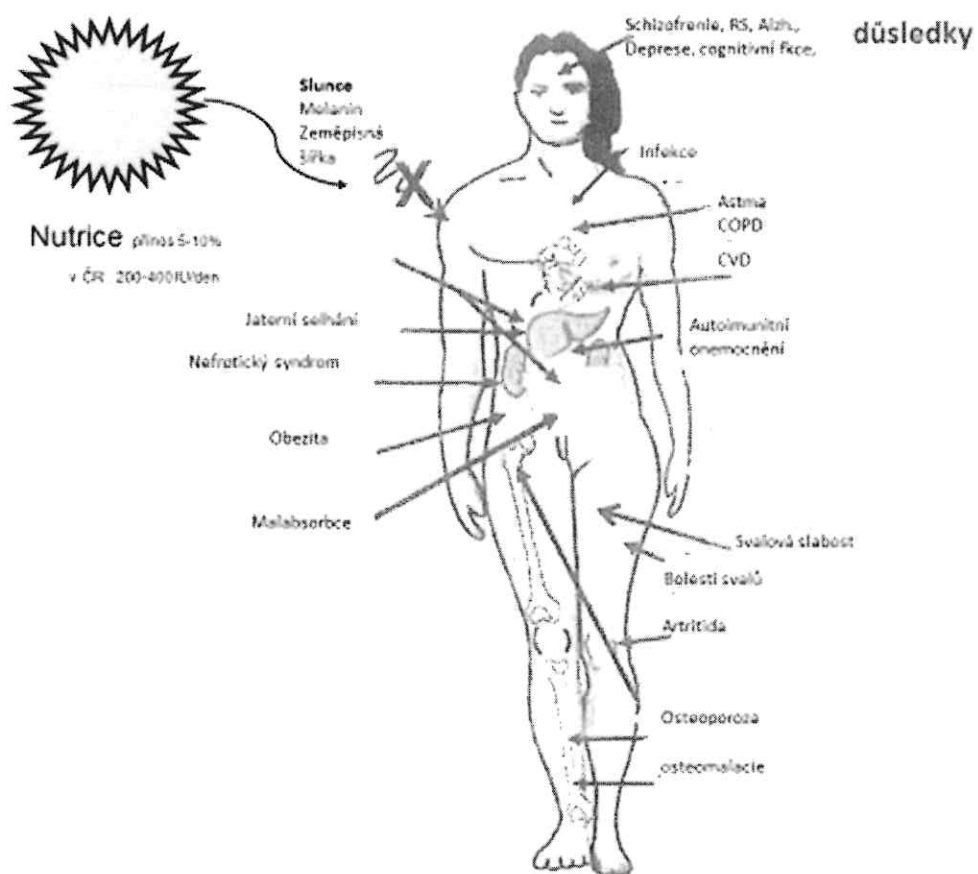
Selhání jater

Cystická fibróza

Hyperparatyreóza

Lidé užívající léky, které interferují s metabolismem vitamínu D (léky proti záchvatům, glukokortikoidy, léky proti AIDS, antimykotika, cholestyramin)

Granulomatózní poruchy a některé lymfomy



Obr.1. Indukce tvorby vitaminu D a vybraná rizika klinického postižení při nedostatečnosti

Tabulka 3. Ekonomický efekt dosažení koncentrace vitamínu D vyšší než 40 ng/ml (100 nmol/L)

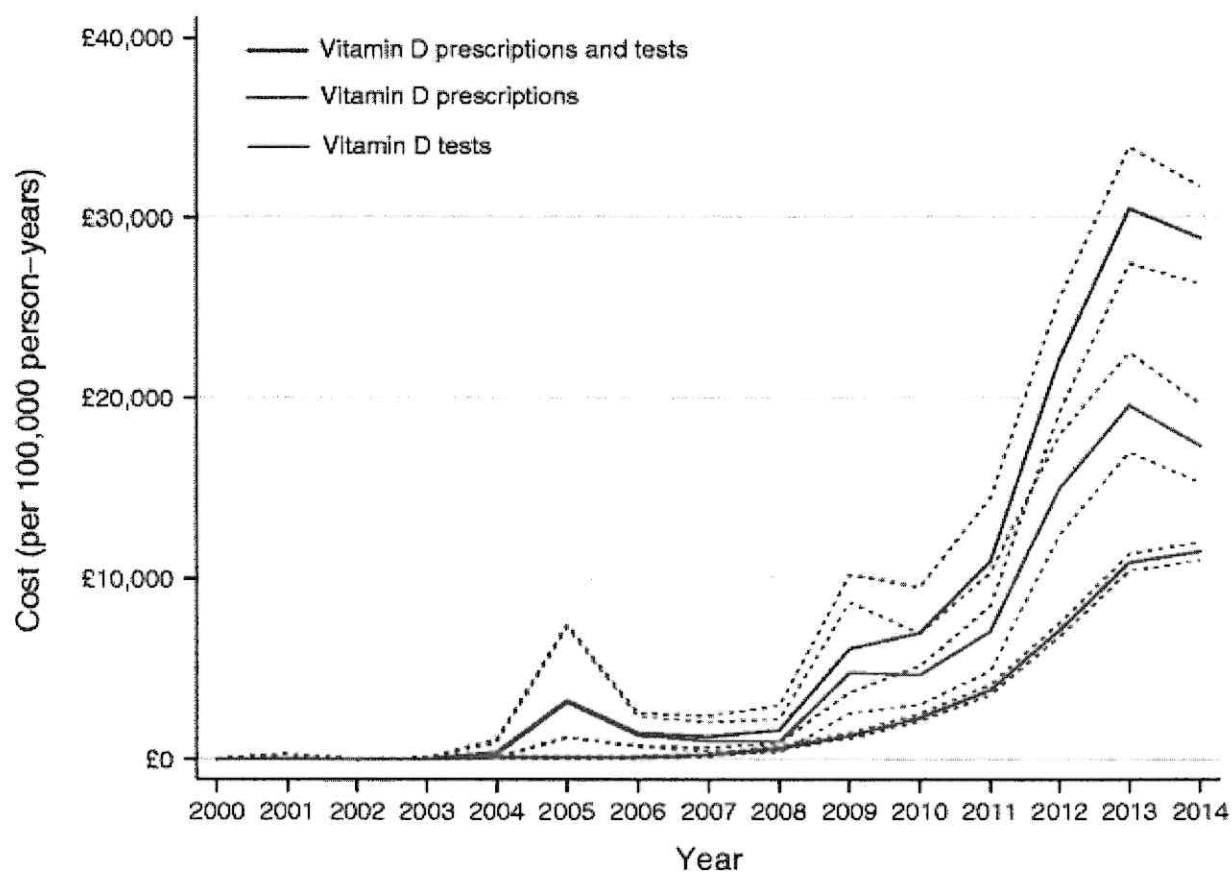
Dle: 2,4,5,6,7,8,11,12,13,18,19,21,23,24,26,28,29,30,34

	Redukce onemocnění %
Nádorová nemocnění	11-50
Srdečně cévní choroby	14-30
CNS –kognitivní funkce	7-20
MS (RS)	40-50
Diabetes	17-40
CVD (srdečně cévní choroby)	14-30
Respirační infekce	25-50
Alergická onemocnění	10-30
Osteoporóza	22-25
Pohybový aparát	20-30
Redukce úmrtí	5-10

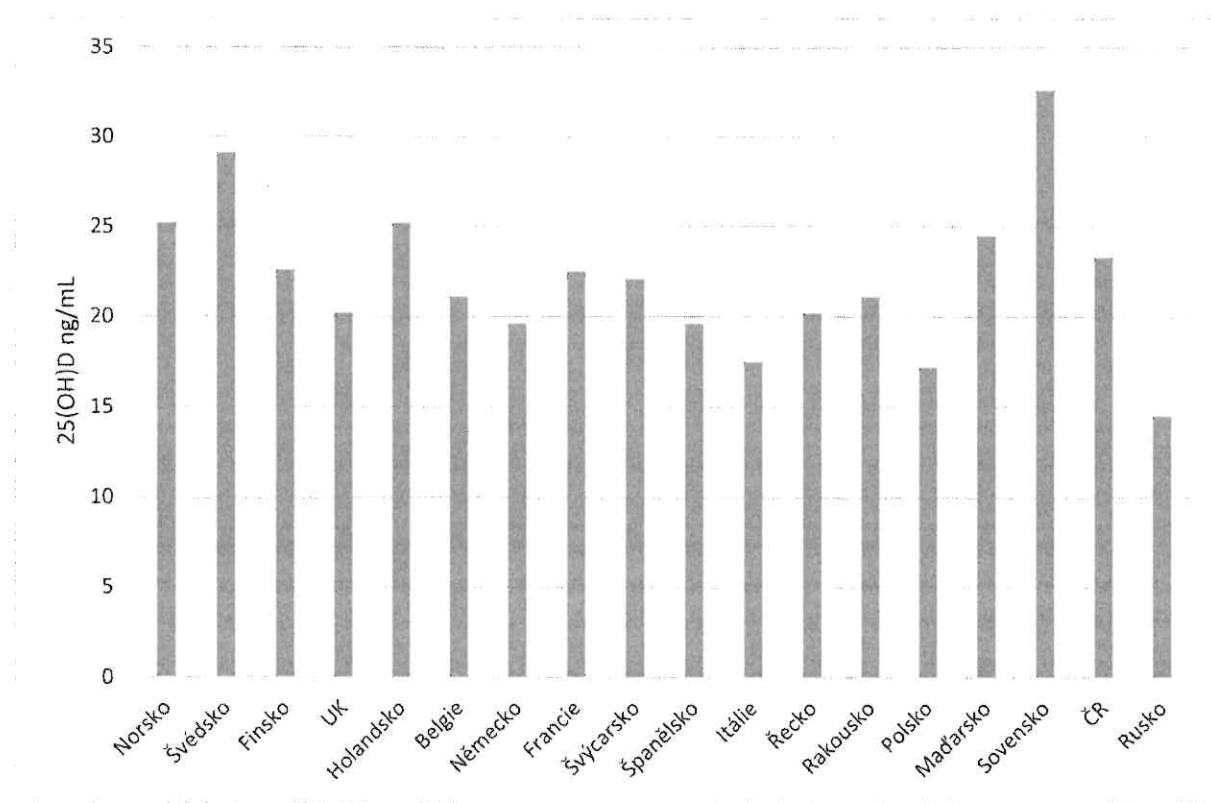
Tabulka 2. Obsah vitamínu D ve 100g vybraných druhů a jednotek potravy (2,10,14,25,31,32,33)

Potravina	Obsah Kalciferolu ug/100g	Obsah Kalciferolu IU/100g	
-----------	---------------------------------	---------------------------------	--

Tresčí játra olej	500-3250	1600-120000	
Mečoun	5-45	566	
Losos	5-25	200-1000	
Tuňák ve vlastní šťávě	4-6	160-240	
Sardinky v oleji	4,0-7,5	160-600	
Makrela čerstvá	4-8	160-320	
Makrela uzená	1,2-2,0	50-80	
Pstruh	5-7	200-600	
Štika	2		
Tavený sýr	3,13	125	
Sýr gouda, ementál	1,0-1,1	20-50	
Mléko	0,1-1,5	40-60	
Máslo	1,0-2,0	40-80	
Vepřové sádlo		100-150	
Margariny	4-10	500-1200	
Vejce (žloutek) 1ks	1-10	25-400	
Hovězí játra	0,2-1,8	50-70	
Kuřecí játra	0,2-1,3	50	
Hřiby	3,0-4,0	100-180	
Lišky	3,0-4,5	100-250	
Žampiony	1,0-1,9	40-80	
Žampiony UV	3,0-6,0	100-450	
Avokádo	2,5-5,0	200	

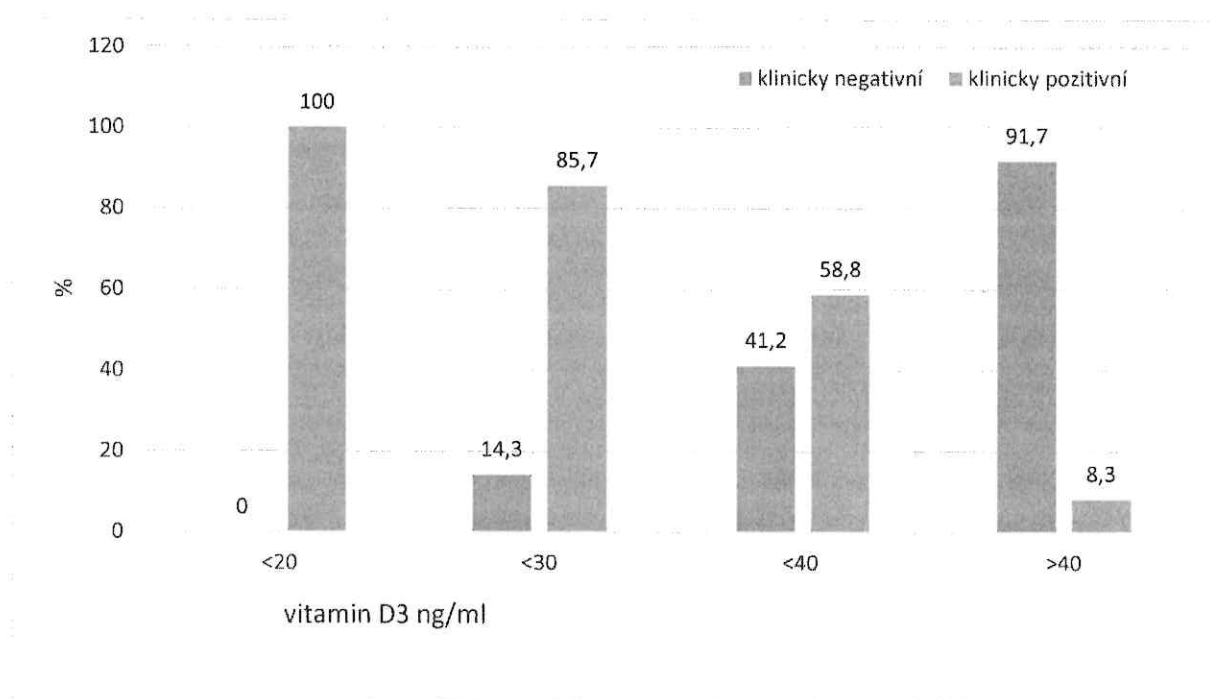


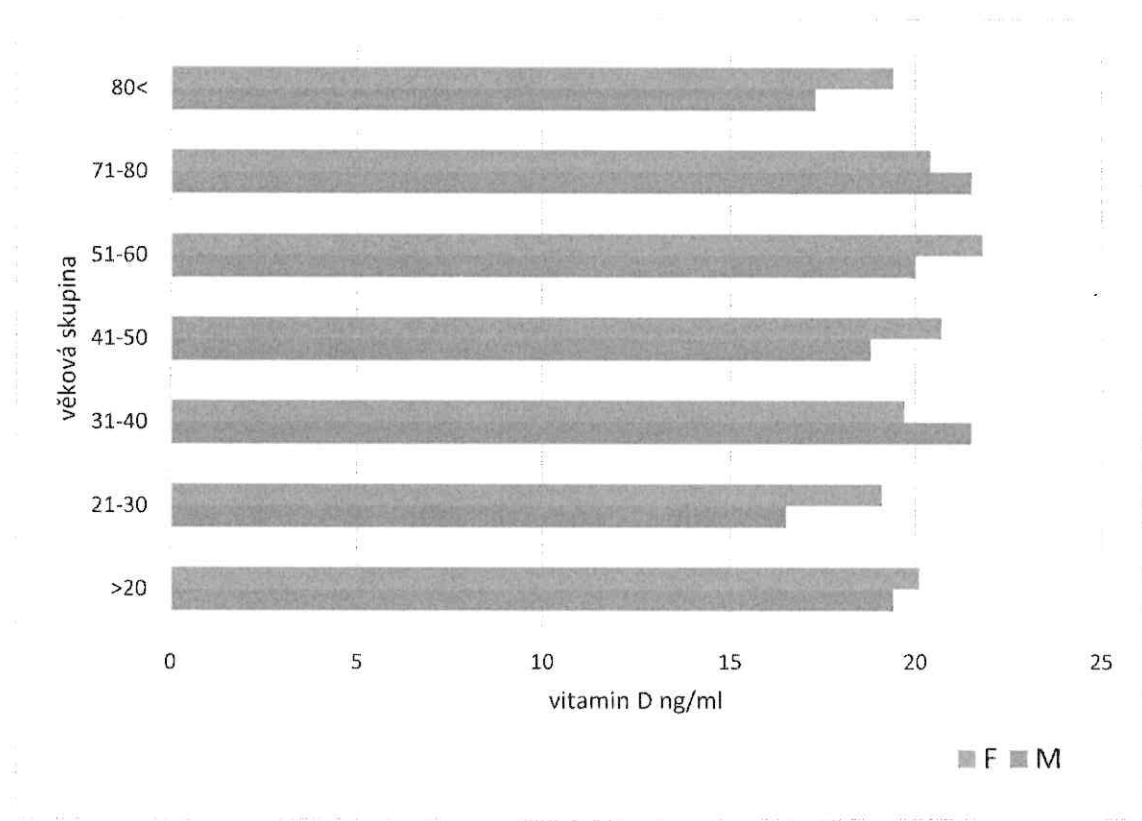
Graf 2 . Časové trendy nákladů vyplývající z předepisování vitamínu D a testů u dětí v primární péči Velké Británie v letech 2000-2012. Náklady na předpis a testy vitamínu D pro 100.000 a rok jsou uvedeny odděleně.



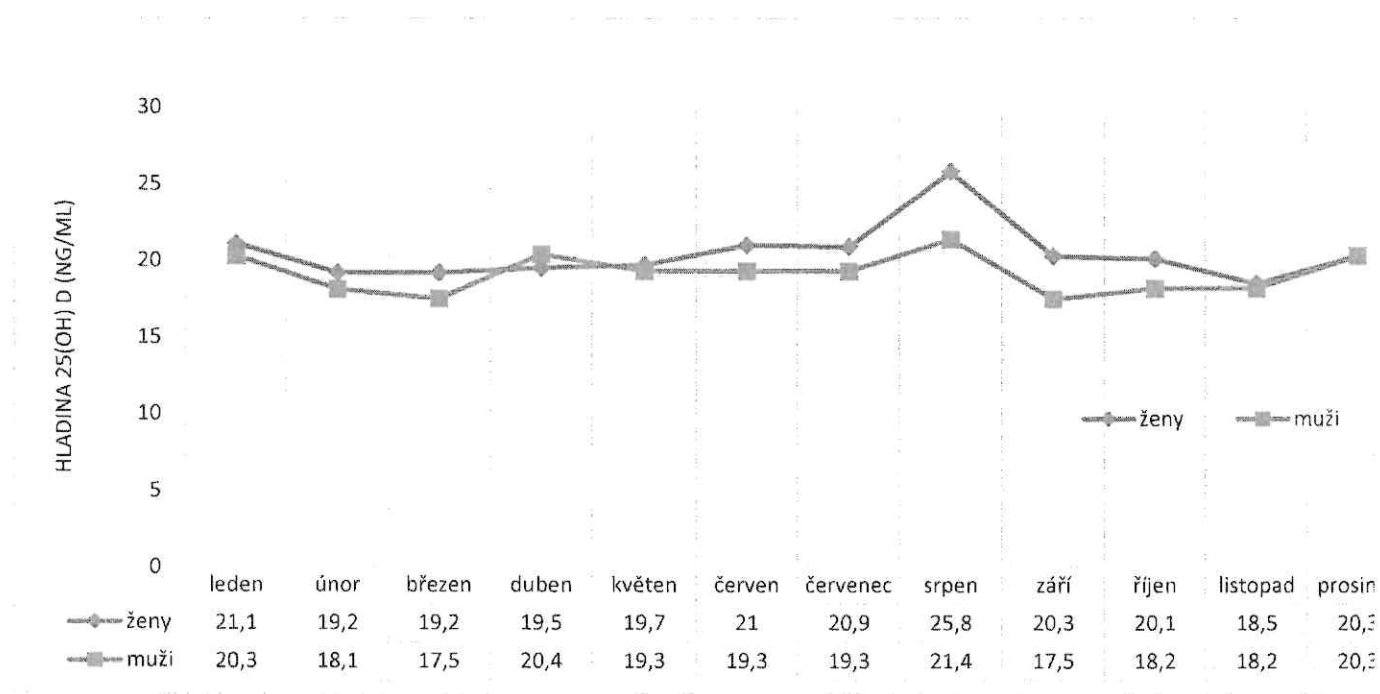
Graf I. Průměrné hodnoty vitamínu D v zemích Evropy

Graf 6. Hladiny vitaminu D u Covid-19 PCR pozitivních jedinců a klinické projevy onemocnění

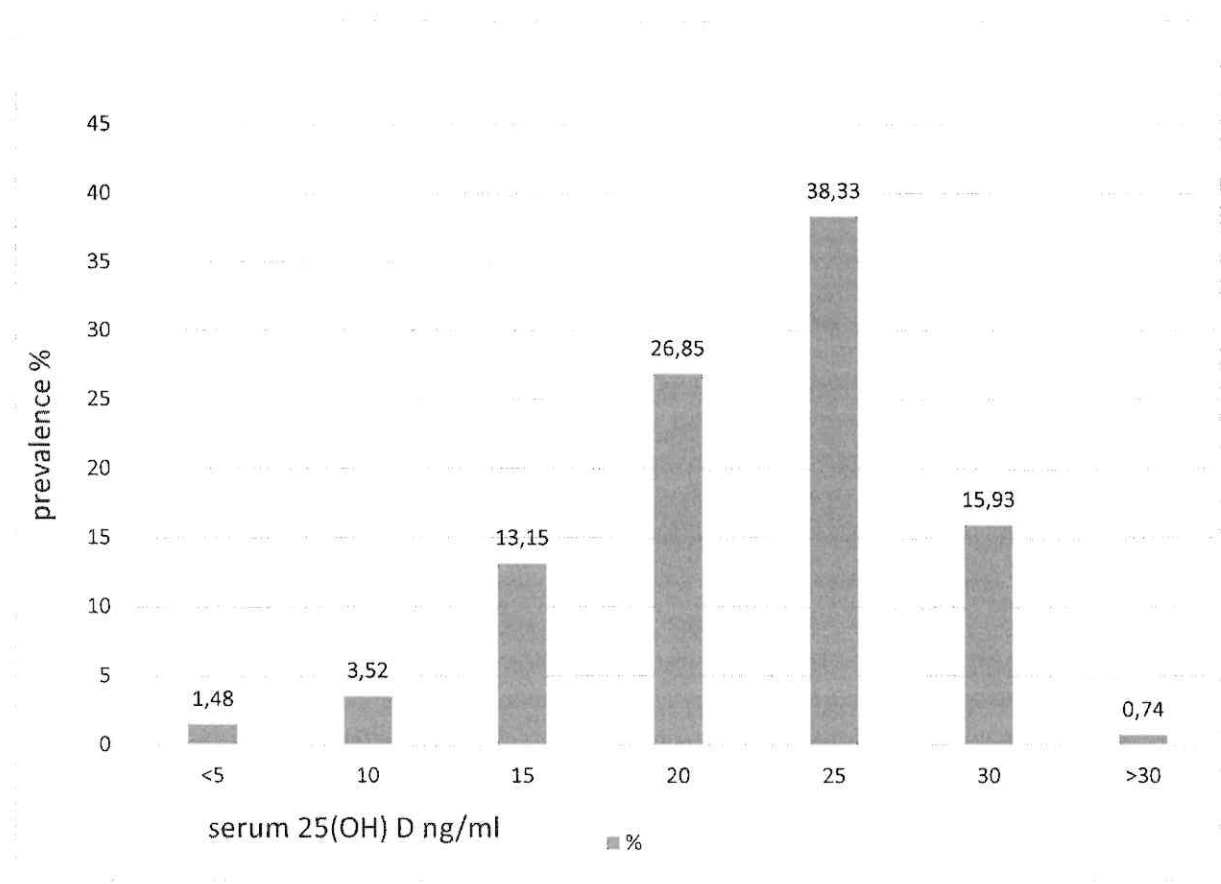




Graf 5. Hladiny vitaminu D v populaci Ústeckého kraje dle věkových skupin a pohlaví (F=ženy, M=muži)



Graf 4. Hladiny vitaminu D u pacientů imunologického oddělení ZU Ústí nad Labem v průběhu roku



Graf 3. Rozložení hodnot vitaminu D v populaci Ústeckého kraje

Literatura:

1. Roth DE, Abrams SA, Bergeron G, et al.: Global Prevalence and Disease Burden of Vitamin D Deficiency: A Road map for Action in Low and Middle-Income Countries. *Ann. NY Acad sci* 1430,1,44-79. <https://doi.org/10.1111/nyas.13968>
2. Grant WB, Cross HS, Garland CF et al.: Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of diseases in western Europe. *Progress Biop Mol Biol Sci Direct* 99(2009)104-113
3. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL.: Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How Treat. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(8):752-758
4. Giustina AD, Landi ML, Bellini F, et al: Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. *World Allergy Organization Journal* 2014,7:27. <http://www.waojournal.org/content/7/1/27>
5. Zhu B, Zhu B, Chaolie Wiao, Zheng Zhiwen: Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *International J. COPD* 2015;10 1907-1916
6. Vitamin D Fact Sheet for Health Professionals NIH, Office of Dietary Supplements. <https://ods.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/?print-1>
7. Bronský J, Kalvachová B, Kutílek Š, et al: Doporučený postup České pediatrické společnosti a Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP pro suplementaci dětí a dospívajících vitaminem D. 27.7.2019.
8. Dawoodu A, Tsang RC.: Maternal Vitamin D Status: Effect on milk Vitamin D Content ND Vitami D Status of Breastfeeding Infants. *Adv. Nutr.* 3; 351-361, 2012, doi: 10.3945/AN.111.000950

9. Fraser WD, Tang JCY, Dutton JJ, Schoenmakers I.: Vitamin D Measurement, the Debates Continue, New Analytes Have Emerged, Developments Have Variable outcomes. *Calcified Tissue International*(2020) 105:3-13
10. Schmid A, Walter B.: Natural Vitamin D Content in Animal Products. *Adv. Nutr.* 4:453-462; doi: 10.3945/an.113.0033780.
11. Williams J, Williams C.: Responsibility for vitamin D supplementation of erderly care home residents in England: falling through the gap between medicine and food. *Bmjnp* 2020;3:e000129. doi:10.1136/bmjnp-2020-000129
12. Gröber U, Reichrath J, Holik MF.: Live Longer with Vitamin D? *Nutrients* 2015,7,1871-1880; doi:1.3390/nu7031871
13. Chang Szu-Wen, Hung-Chang Lee: Vitamin D and health – The missing vitamin in humans *Pediatrics Neonatol* (2019) 60, 237-244
14. Spiro A, Buttries JL.: Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin* 2014,39,322-350 doi: 10.1111/nbu.12108
15. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al.: A systemic review of vitamin D status in population worldwide. *Brit J Nutr* (201) 111, 23-45
16. Raulio S, Erlund I, Männistö S, et al.: Successful nutrition policy: improvement of vitamin D intake and status in Finish adults over the last decade. *Europ J Public Health*,2016, 27 268-273 doi:10.1093/eurpub/ckw154
17. Crowe FL, Jolly K, MacArthur C et al.: Trends in the incidence of testing for vitamin D deficiency in primary care in the UK: a retrospective analysis of The Health Improvement Network (THIN), 2005-2015. *BMJ Open* 2019;9:e028355.
18. Basatemur E, Hunter R, Horsfall L et al.: Cost of vitamin D testing and prescribing children in primary care. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(10): 1405-1409

19. Wan M, Horsfall LJ, Basatemur E, et al.: Vitamin ED prescribing in children in UK primary care practices: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2019;9 e311870. doi: 10. 1136/bmjopen-2019—031870
20. Wise SA, Camara JE, Sempas CT, et al.: Vitamin D Standardization Program (VDSP) Intralaboratory Study for the Assessment of 25-Hydroxyvitamin D Assay and Bias.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076021001102>
.
20. Yepes-Nunez JJ, Fiocchi A, Pawankar R, et al.: World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Vitamin D World Allergy Organization J (2016) 9:17 DOI 10.1186/s40413-016-0108-1.
21. Saida FB, Yuan C: Vitamin D Testing in Clinical Settings: Methodologies, Accuracy and Standardization. In: *Vitamin D Deficiency: Causes Treatments*, Chapter 1.
22. Richter J, Vetvicka V, Kral V, Richterova S.: Vitamin D and COVID-19 Infection. *Open Biochemistry J*. DOI: 10.2174/1874091X-v17-e230217- HT14-4340-1.2023.e1874091X2301310
23. Richter J, Větvicka V, Král V, et al.: Nízké hladiny vitamínu D v populaci exponované významnému znečištění životního prostředí. *Čas Lék čes* 2022, 161, 314-319.
24. Bischofova S, Dofkova M, Blahova J et al.: Dietary Intake of Vitamin D in the Czech Population. A Comparison with Dietary Reference Values, Main Food Sources Identified Reference Value, Main Food Sources by a Total Diet Study. *Nutrients* 2018, 10, 1452; doi:10.3390/nu10101452
25. Bouillon R, R, Antonio L, Olarte OR: Calciferol (25OH Vitamin D₃) Deficiency: A Risk Factor from Early to Old Age. *Nutrients* 2022, 14, 1168. [https:// doi.org/nu14061168](https://doi.org/nu14061168)

26. Gani LU, How CH.: Vitamin D deficiency. Singapore Med J 2015, 56(8) 433-437. doi: 10.11622/smedj.2015119
27. Richter J, Vetvicka V, Richterova S.: Low levels of vitamin D in population exposed to significant pollution. J Clin Pathol Res.2022,42(1) 1-8 doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.001
28. Weaver CM, Bischoff-Ferarri HA, Shanahan CJ.: Cost benefit analysis of calcium and vitamin D supplements. Arch Osteoporosis (2019) 14:50 <https://doi.org/10.1007/s11657-019-0589y>
29. Wimalawansa SJ.: Achieving population vitamin D sufficiency will markedly reduce healthcare costs Europ J Biomed pharma sci 2020, 7,3,136-141 <http://www.ejbps.com>
30. Hlúbik P, Opltová L.: Vitaminy Avicenum, Grada publishing ISBN 80-247-0373-4, 2004
31. Matějovská-Kubešová J, Polcarová V, Meluzínová H.: Vitamin D – připomínka známých a přehled méně známých skutečností. Vnitřní lék. 2012,58(3)196-201
32. Tlaskal P.: Význam vitaminu D v pediatrické praxi. Pediatr.praxi 2013; 14(2); 94-98.
33. Grant WB, Whiting SJ, Schwalfenberg GK, Genuis SJ.: Estimated economic benefit of increaing 25-hydroxyvitamin D concentrations of Canadiens to or above 100nmol/L. Dermato-endocrinology 2016,NO.o,e1248324(16pages). <http://dx.doi.org/10.1048/19381980.2016.1248324>.