proLékaře.cz | 22.11.2024

U nemocných s idiopatickými střevními záněty je potřeba vitaminu D vyšší: intervenční studie

Vladimír Kojecký[1], Jan Matouš[2], Zdena Zádorová[3], Martin Gřiva[1], Bohuslav Kianička[3], Michal Uher[4]

[1]Interní klinika Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně
[2]II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
[3]II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[4]Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

Souhrn

Úvod: Nedostatek vitaminu D (vitD) je u osob s idiopatickými střevními záněty (IBD) častý. Doporučená denní dávka vitD činí pro běžnou populaci 600 UI/den (jednotek/den). Jaké je potřebné množství pro nemocné s IBD, není známo. Cílem práce bylo zjistit, zda dávka 2 000 IU/den vitD dostačuje k udržení setrvalé hladiny vitaminu D u osob s IBD. **Metody:** Osobám s Crohnovou chorobou (Crohn's disease – CD) a ulcerózní kolitidou (UC) bylo v průběhu zimního období podáváno perorálně 2 000 IU cholekalciferolu denně. Na začátku substituce (říjen až prosinec) a po 3 měsících byla vyšetřena hladina 25-hydroxyvitaminu D (25OHD). Sledovány byly demografické údaje, hladina Ca, P, parathormonu, užitá dávka vitD a adherence pacientů. **Výsledky:** Analyzováno bylo 108 pacientů s CD a UC (71/37), z toho 51 žen, průměrného věku 43,3 ± 16,2 roku. Hladina 25OHD během podávání stoupla z 60,2 ± 26,5 nmol/l na 68,1 ± 27,1 nmol/l ($p < 0,001$), při průměrné substituční dávce vitD 1 858 ± 464 IU/den. Doporučené dávkování vitD dodrželo 60,2 % osob. V modelu dostačuje k udržení setrvalé hladiny dávka 1 820 IU vitD/den. Během sledování nedošlo ke změně hladin Ca, P, PTH v séru. **Závěr:** Substituční dávky vitD doporučené pro běžnou populaci nejsou pro IBD pacienty dostačující. Udržení stálé hladiny 25OHD vyžaduje dávku minimálně 2 000 IU/den, která je bezpečná. Nedostatečná adherence na suplementaci vitD je častá.

Klíčová slova: Crohnova choroba – D vitamin – suplementace – ulcerózní kolitida

Vitamin D supplementation dose needs to be higher in patients with inflammatory bowel disease: interventional study

Summary

Introduction: Vitamin D (vitD) is a substance with an immunomodulatory effect. Its insufficiency has negative impact also on inflammatory bowel disease (IBD) where it is often present. The recommended daily intake for general population is 600 UI/day (units/day). What is the necessary dose for IBD patients remains unknown. The aim of the study was to verify whether the 2,000 IU/day of vitD is sufficient for maintaining sustained levels in these patients. **Methods:** Patients with Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC) were supplemented orally with 2,000 IU of cholecalciferol daily during winter time. The level of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) was established at the beginning of substitution period (October to December) and in Month 4. Demographic data, Ca, P, parathormone levels, dose of vitD used, and patient's compliance were observed. **Results:** 108 patients with CD and UC (71/37) were analysed, out of them 51 females, average age 43.3 ± 16.2 years. The level of 25OHD increased from 60.2 ± 26.5 nmol/l to 68.1 ± 27.1 nmol/l ($p < 0.001$) during the period with the average substitution dose of vitD 1 858 ± 464 IU/day. 60.2 % of subjects complied with the recommended dosing of vitD. The dose of 1,820 IU vitD/day showed to be sufficient for maintaining sustained levels in the model. No changes of Ca, P serum levels occurred during observation period. **Conclusions**: Substitution doses of vitD recommended for general population are insufficient for IBD patients. A dose of up to 2,000/day, which is safe, is necessary to maintain normal levels of 25OHD. Noncompliance with the use of vitD is high.

Key words: Crohn's disease – supplementation – ulcerative colitis – vitamin D

proLékaře.cz | 22.11.2024

Úvod

D vitamin (vitD) je látkou s pleiotropním působením. Jeho vliv na metabolizmus vápníku, fosforu a kostí je jen jedním ze spektra jeho účinků. VitD má imunomodulační efekt [1], mění funkce jak adaptivní, tak vrozené imunity. Nedostatek vitD je spojen s vyšším rizikem vzniku některých autoimunitních onemocnění, včetně idiopatických střevních zánětů (IBD) a negativně ovlivňuje jejich průběh. Nemocní s CD mají až 2krát vyšší riziko hospitalizace a operace pro tuto nemoc než osoby s normální hladinou vitD [2]. Nedostatek vitD je přítomen minimálně u poloviny pacientů s idiopatickými střevními záněty [3]. V zimním období tento počet dále roste. Dietní přívod vitD nestačí k uhrazení denní potřeby organizmu. Udržení hladiny vyžaduje doplňkové podávání vitaminu. Dávka vitD, doporučená pro běžnou populaci, se pohybuje mezi 600–800 IU/den [4]. Jaké množství potřebují osoby s idiopatickými střevními záněty, není známo.

Soubor pacientů a metodika

Prospektivní, odslepená, multicentrická, intervenční studie. Zařazeni byli pacienti s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou, ve věku 18–70 let, schopní spolupráce, sledovaní na Interní klinice Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně a na II. interní klinice 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha v době od října roku 2016 do března roku 2017. Údaje byly zaznamenávány anonymně. Účastníci podepsali informovaný souhlas s účastí. Práce byla schválena etickou komisí Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín.

Vylučující kritéria

Funkčně významné jaterní a renální onemocnění, cholestatická onemocnění a malabsorpční stavy. Stavy po resekčních výkonech na tenkém a tlustém střevě (mimo ileocékální resekce). Léčba kalcitriolem, analogy vitaminu D, hyperparatyreóza (PTH > 8 pmol/l), hyperkalcemie (celkový Ca > 2,65 mmol/l), maligní onemocnění, těhotenství, sarkoidóza, vysoce aktivní střevní zánět nebo riziko vysoké aktivity, návštěvy solária, pobyt v tropech v době sledování. Hladina 25-hydroxyvitaminu D (25OHD) > 120 nmol/l.

Plán vyšetření

Hodnocení probíhalo v době od října do března, kdy je minimalizována endogenní produkce vitD slunečním zářením. Odstup mezi jednotlivými vyšetřeními hladin 25OHD byl 12–16 týdnů. Při první návštěvě byly zaznamenány základní demografické údaje, váha, údaje o střevním zánětu a ev. kortikoterapii. Dále byla vyšetřena hladina sérového vápníku (Ca), fosfatemie (P), parathormonu (PTH), alkalické fosfatázy (ALP), 25OHD a C-reaktivního proteinu (CRP). Při kontrolním vyšetření byla zjištěna hmotnost, vyšetřena hladina Ca (celkový, ionizovaný), P, PTH, 25OHD. Pacienti byli dotázáni na dávku a frekvenci užívání vitD.

Dávkování vitaminu D

Podávali jsme perorálně cholekalciferol (Vigantol gtt. sol., Merck). Na základě předchozí práce [5] jsme použili denní dávku 2 000 IU vitD (tj. 2krát týdně 14 kapek). Za adherentní jsme považovali osoby, které dodržely dávkování v rozmezí ± 10 % doporučené dávky.

Vyšetření hladiny 25OHD

Hladiny sérového 25OHD ($25OHD_2$ + $25OHD_3$) byly stanovovány na jednotlivých pracovištích pomocí imunochemiluminiscenční metody Abbott Architekt nebo Advia Centaur XP, Siemens Healthcare Diagnostics. Jde o odlišné metodiky. Výsledky mezilaboratorního porovnání ukazují přijatelnou shodu výsledků [6]. Data lze použít pro společnou analýzu.

Statistická analýza

Kvantitativní proměnné byly analyzovány pomocí párového T-testu (Wilcoxonova testu) nebo nepárového T-testu (Mannova Whitneyova testu), dle normality dat. K analýze kategoriálních proměnných byl použit Fisherův exaktní test. Faktory spojené s vyšší/nižší účinností léčiva (resp. faktory, které mají vliv na změnu hladiny vitaminu D) byly identifikovány pomocí jednorozměrného a vícerozměrného lineárního regresního modelu. Faktory s koeficientem determinace > 5 % byly použity k vytvoření regresní rovnice pro určení potřebné dávky vitD. Statisticky významné jsou hodnoty $p \leq 0,05$.

Výsledky

Zařazeno bylo 114 osob. Během sledování jsme vyřadili 5 osob pro nedodržení termínu kontroly, neužívání vitD a 1 osobu pro nekompletní údaje. Hyperparatyreóza (PTH > 8 pmol/l) při screeningu zjištěna nebyla. Analyzována byla data od 108 pacientů. Základní demografické

Tab. 1. Základní demografické ukazatele a laboratorní parametry

	celkem	
	(n = 108)	p-hodnota
pohlaví – žena	51 (47,2 %)	NS
věk (roky)	43,3 (16,2)	
BMI (kg/m²)	25,4 (5,0)	
Crohnova choroba	71 (65,7 %)	< 0,001
ulcerózní kolitida	37 (34,3 %)	
trvání zánětu (roky)	8,0 (6,3)	
CRP (mg/l)	5,9 (6,4)	
ALP (μkat/l)	1,3 (0,38)	
Ca (mmol/l)	2,35 (0,10)	
P (mnol/l)	1,05 (0,22)	
PTH (pmol/l)	3,7 (1,7)	
resekce terminálního ilea	21 (19,4 %)	

hodnoty jsou uvedeny jako průměr (směrodatná odchylka) nebo absolutní (relativní četnost)

BMI – Body Mass Index **CRP** – C-Reaktivní Protein **ALP** – Alkalická Fosfatáza **Ca** – kalcemie **P** – fosfatemie **PTH** – parathormon

proLékaře.cz | 22.11.2024

údaje a laboratorní parametry jsou uvedeny v tab. 1. Hladiny Ca, P, PTH byly normální, jak na začátku, tak na konci sledování.

Průměrná substituční dávka vitD v celém souboru činila 1 858 ± 464 IU/den. Doporučenou dávku vitD dodrželo 65 (60,2 %) osob. Adherentní osoby užívaly více vitD než nonadherentní (1 996 ± 68 IU/den vs 1 654 ± 776 IU/den, p = 0,006). Průměrná hladina 25OHD během substituce stoupla ve skupině adherentních i u nonadherentních (p < 0,035), tab. 2. Obě dávky dostačují pro udržení stálé hladiny 25OHD.

Samotná hladina 25OHD dostatečně nevypovídá o vlivu substituce na prevalenci jednotlivých stupňů nedostatku vitD. Proto bylo analyzováno i zastoupení osob kategorizovaných dle tíže nedostatku vitD (norma, insuficience, deficit). Na konci období klesl počet osob v deficitu (25OHD < 50 nmol/l) ve skupině adherentních (32,3 % vs 14,1 %; p = 0,02). Počty osob s normální hladinou (25OHD > 75 nmol/l) nebo insuficiencí (50–75 nmol/l) se v průběhu substituce v žádné ze skupin nezměnily (graf).

Za pomoci regresní analýzy byly hodnoceny asociace mezi absolutní změnou hladiny 25OHD a vybranými proměnnými. Přesnost stanovení 25OHD je asi ± 4 nmol/l. Změny v tomto rozmezí jsme proto považovali za nulové. Z analýzy byly dodatečně vyřazeny 4 údaje pro odlehlé hodnoty.

Nalezli jsme inverzní asociaci mezi dobou trvání zánětu, hmotností a změnou hladiny 25OHD, dále kladnou asociaci hladiny 25OHD s věkem (p < 0,014). Síla těchto vztahů je nízká.

Pro vytvoření regresní rovnice byla proto použita jen iniciální hladina 25OHD ($r^2 = 0,25$) a dávka vitD ($r^2 = 0,07$). Výsledná rovnice pro výpočet dávky vitD potřebné pro udržení stálé hladiny 25OHD pak zní: dávka vitD = (0,53 × iniciální 25OHD-15)/0,014. Pro normální hladinu (75 nmol/l 25OHD) činí vypočítaná dávka 1 820 IU/den.

Diskuse

Z naší práce vyplývá, že pro udržení stacionární hladiny 25OHD, by měly osoby s idiopatickými střevními záněty užívat 2 000 IU vitD za den.

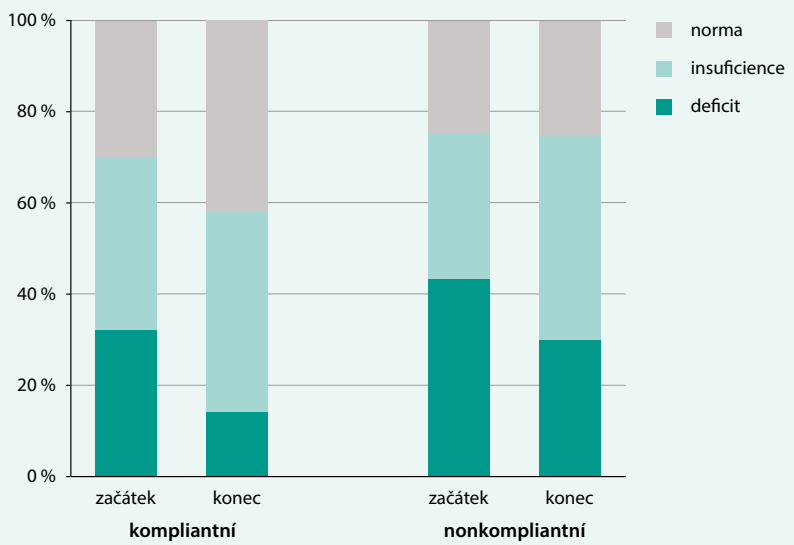
Potřeba vitD organizmem je hrazena jednak endogenní tvorbou, vyvolanou slunečním UVB zářením, jednak přívodem stravou. Navzdory všeobecnému přesvědčení o nutriční kompletnosti moderního jídelníčku je dietní příjem vitD v Evropě velmi nízký. Z epidemiologických průzkumů vyplývá, že evropská populace získává ze stravy kolem 190 IU vitD denně. Nejméně to je ve Španělsku (asi

Tab. 2. Hladiny 25OHD na začátku a konci substituce

	N	hladina 25OHD začátek (nmol/l)	hladina 25OHD kontrola (nmol/l)	p-hodnota
všichni	108	60,2 ± 26,5	68,1 ± 27,1	0,005*
kompliantní	65	61,7 ± 27,1	71,8 ± 28,4	0,004*
nonkompliantní	43	58,0 ± 25,8	62,7 ± 24,4	0,035*

*významné (p ≤ 0,05)
Hodnoty jsou uvedeny jako průměr (směrodatná odchylka) **25OHD** – 25-hydroxy vitamin D

Graf. Zastoupení osob s různým stupněm nedostatku vitaminu D



proLékaře.cz | 22.11.2024

40 IU), nejvíce v Norsku (až 480 IU/den) [7]. Státním zdravotním ústavem bylo zjištěno, že denní příjem dospělé české populace činí v průměru 3,6 μg vitD denně (asi 144 IU). S takto nízkým příjmem koreluje vysoká frekvence hypovitaminózy D v populaci [8].

Dominantním zdrojem vitD je sluneční záření. Při jeho nedostatku nejsme schopni, bez přídavku vitD, pokrýt denní spotřebu organizmu. EFSA (European Food Safety Authority) i americký IOM (Institute of Medicine) doporučují pro obecnou populaci přívod 600 IU vitD za den [4,9].

Pro osoby s idiopatickými střevními záněty, léčenými systémovými kortikoidy, je doporučena dávka vyšší (800–1000 IU) [10]. Pro ostatní nemocné stanovisko chybí. Dávka 600 IU/den je v posledních letech zpochybňována jako nízká [11,12]. Námi zjištěná hodnota je minimálně dvojnásobkem uváděných množství.

Randomizované studie, věnující se potřebě vitD u IBD pacientů v období bez endogenní tvorby vitD, neexistují. Náš výsledek můžeme porovnávat pouze nepřímo, např. s prací Hlavatého et al [13]. Autoři studovali vliv substituce vitD na kvalitu života nemocných s IBD. Při dávce 800 IU/den (400–1 000 IU) hladina 25OHD během sledování klesla. Tato dávka tedy nebyla dostatečná.

Nemocní s IBD se od zdravé populace liší právě přítomností střevního zánětu. S ním souvisí některé specifické příčiny nedostatku vitD, jako je „protein loosing enteropatie", bakteriální přerůstání, zvýšená spotřeba aktivním zánětem, malabsorpce při postižení tenkého střeva [13]. Pokud tomu tak je, nedostatek vitD bychom měli častěji nacházet především u osob s Crohnovou chorobou a po resekcích tenkého střeva. V multifaktoriální analýze jsme však asociaci mezi změnou hladiny 25OHD a typem střevního zánětu nebo resekcí terminálního ilea nenalezli. V práci Leichtmanna [14] byla porucha resorpce přímo úměrná délce resekovaného střeva. Resekční výkony do 100 cm tenkého střeva, což je více, než se u ileocékálních resekcí provádí, na vstřebávání vitD vliv neměly.

Spojitost s aktivitou zánětu jsme také neprokázali. Jako ukazatel aktivního zánětu byla v naší práci použita hladina CRP. Výsledek může být zkreslen faktem, že jde, zvláště v případě ulcerózní kolitidy, o ukazatel málo citlivý [15]. Zato jsme nalezli inverzní asociaci s délkou trvání zánětu. U dlouhodobé nemoci se může, v důsledku morfologických změn střeva (stenózy, píštěle, bakteriální přerůstání), resorpce vitD zhoršovat. Menší může být i endogenní tvorba vitD při omezené expozici slunci dané fyzickým omezením při nemoci. Váha toho faktoru, tak jako věku, je však nízká.

Mnohem větší vliv na změnu hladiny měla iniciální hladina 25OHD. Čím je úvodní hladina nižší, tím je její vzestup vyšší. Stejnou závislost popsala řada dalších autorů [16]. Byla pozorována i při sledování vlivu opalování na hladinu 25OHD. Nebude proto souviset se střevní resorpcí. Spekuluje se o příčinách metabolických. Hladinu vitD ovlivňuje řada dalších faktorů, které jsme nesledovali (slunění, odlišný přívod vitD potravou, kouření, genové polymorfizmy měnící rychlost metabolizmu vitD).

Podle naší rovnice je potřeba asi 1 800 IU/den, aby byla udržena koncentrace 75 nmol/l 25OHD, odpovídající spodní hranici normy. Pokud bychom za cílovou hladinu použili hranici deficitu (50 nmol/l), pak je potřebná dávka 800 IU/den. Tato hodnota je blízká stávajícím doporučením. Příčinou odlišnosti našeho výsledku patrně nebudou specifika související se střevním zánětem, ale samotná závislost na iniciální hladině 25OHD. Doporučení IOM i EFSA vychází z referenční hladiny 50 nmol/l. Naše kalkulace naopak vychází z předpokládané normy 75 nmol/l.

Jaká je optimální hladina 25OHD pro pacienty s IBD, není známo. Spekuluje se, že hladina by měla převyšovat 75, případně 100 nmol/l [17]. Substituční dávka by pak byla ještě vyšší.

Jedním z důvodů poddávkování vitD jsou obavy z jeho toxicity. Během sledování jsme neznamenali změnu hladiny Ca, která je jednou ze známek předávkování vitD. Dávku 2 000 IU cholekalciferolu za den proto považujeme za bezpečnou.

Metodickým handicapem práce je fakt, že dávka vitD nebyla objektivizována.

Vitamin D byl podáván 2krát týdně a denní dávka byla interpolována výpočtem z celkové dávky týdenní. Podávání denně nebo 1krát týdně se na hladinách 25OH neprojeví [18]. Tento přepočet je proto možný.

Závěr

Pro osoby s idiopatickými střevními záněty je pro udržení normální hladiny v zimním období potřebný denní přívod 2 000 IU cholekalciferolu. Jde o trojnásobek množství doporučeného pro populaci. Toto dávkování je bezpečné. Při substituci vitD je třeba počítat s nonadherencí pacientů.

Literatura

1. Reich KM, Fedorak RN, Madsen K et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. World J Gastroenterol 2014; 20(17): 4934–4947. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i17.4934>.

2. Ashwin N, Ananthakrishnan AN, Cagan A et al. Normalization of Plasma 25-hydroxy Vitamin D is Associated with Reduced Risk of Surgery in Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis 2013; 19(9): 1921–1927. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182902ad9>.

3. Miznerova E, Hlavaty T, Koller T et al. The prevalence and risk factors for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Bratisl Lek Listy 2013; 114(8): 439–445.

4. [EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA)]. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal 2012; 10(7): 2813. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2813>.

5. Kojecky V, Matous J, Zadorova Z et al. Vitamin D substitution dose in IBD patients: Higher than recommended? J Crohns Colitis 2018; 12(Suppl 1): S401.

6. Freeeman J, Wilson K, Spears E et al. Performance evaluation of four 25-hydroxyvitamin D assays to measure 25-hydroxyvitamin D2. Clin Biochem 2015; 48(16–17):1097–1104. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.05.021>.

7. Gose M, Krems C, Heuer T et al. Trends in food consumption and nutrient intake in Germany between 2006 and 2012: results of the German National Nutrition Monitoring (NEMONIT). Br J Nutr 2016; 115(8): 1498–5077. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114516000544>.

proLékaře.cz | 22.11.2024

8. Blahoš J, Vyskočil V. Kalcium, vitamin D a zdraví. Vnitř Lék 2014; 60(9): 691–695.

9. 9.Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al. [Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium]. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press (US): Washington (DC) 2011. ISBN 978–0-309–16394–1. Dostupné z WWW: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>.

10. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis 2011; 11(6): 649–670. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>.

11. Singh G, Bonham AJ. A predictive equation to guide vitamin D replacement dose in patients. J Am Board Fam Med 2014; 27(4): 495–509. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.2014.04.130306>.

12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1911–1930. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011–0385>. Erratum in J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(12): 3908.

13. Hlavaty T, Krajcovicova A, Koller T et al. Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2014; 20(42): 15787–15796. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15787>.

14. Leichtmann GA, Bengoa JM, Bolt MJ et al. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. Am J Clin Nutr 1991; 54(3): 548–552. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/54.3.548>.

15. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. Am J Gastroenterol 2010; 105(1): 162–169. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.545>.

16. Mazahery H, von Hurst PR. Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation. Nutrients 2015; 7(7): 5111–5142. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7075111>.

17. Raftery T, O'Sullivan M. Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review. Proc Nutr Soc 2015; 74(1): 56–66. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665114001591>.

18. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(9): 3430–3435. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008–0241>.

MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D.
✉ **kojecky@bnzlin.cz**

Interní oddělení Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně
www.kntb.cz

Doručeno do redakce 21. 9. 2018
Přijato po recenzi 3. 12. 2018