



Gimnazija Novo mesto

VITAMIN D – SKRIVNO OROŽJE ZOPER COVID-19?

(raziskovalna naloga s področja medicine)

Avtorice:

Nina Knoll

Maša Mesojedec

Ajda Turk

Mentorica:

Janja Pust

Somentor:

Darko Siuka

Novo mesto, junij 2020

Spodaj podpisane Nina Knoll, Maša Mesojedec in Ajda Turk, dijakinje Gimnazije Novo mesto, potrjujemo, da je raziskovalna naloga z naslovom

Vitamin D – skrivno orožje zoper COVID-19?

nastala kot rezultat lastnega raziskovalnega dela, da so rezultati korektno navedeni in pri pisanju niso bile kršene avtorske pravice in intelektualna lastnina drugih.

Nina Knoll



Maša Mesojedec



Ajda Turk



Janja Pust, univ. dipl. kem., profesorica na Gimnaziji Novo mesto

Asist. Darko Siuka, dr. med., specialist gastroenterolog, Klinični oddelek za gastroenterologijo Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

POVZETEK

Vitamin D je skupina v maščobi topnih spojin, ki je odgovorna za povečanje črevesne absorpcije in druge presnovne mehanizme kalcija, magnezija in fosfata, prav tako pa vpliva na številne druge procese v našem telesu. Neklasični učinki vitamina D so prepoznani že vrsto let, šele pred kratkim pa so se začeli uveljavljati kot ključni sestavni deli njegove vloge v človeški fiziologiji. Vitamin D se v medicini omenja predvsem v povezavi s kardiovaskularnimi obolenji, obolenji skeleta in obolenji prebavil. Šele nedavno pa se je njegovo delovanje začelo omenjati tudi v povezavi z respiratornimi boleznimi in imunskim sistemom. Trenutno aktualna tema na področju medicine je pandemija koronavirusa. Je potencialno smrtonosna bolezen, ki predstavlja pereč globalnozdravstveni problem. Med vitaminom D in COVID-19 obstaja statistično neizpodbitna povezava, ki dokazuje, da ima vitamin D veliko neizkoriščenega medicinskega potenciala. Zdravila, ki vsebujejo vitamin D in imajo na seznamu indikacij respiratorne bolezni ter oslavljen imunski sistem, na slovenskem trgu ne obstajajo. Malo je tudi zdravil, ki vsebujejo primarno samo vitamin D. Nasprotno trgu zdravil pa je živilski trg poplavljen s prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo samo vitamin D. Področje prehranskih dopolnil je zaradi njihove uvrstitve med živila izredno slabo regulirano ter raziskano, zato so kakovost, učinkovitost ter nenazadnje tudi varnost dopolnil vprašljive. Če upoštevamo pomanjkljivosti na trgu prehranskih dopolnil in potencial, ki ga nosi vitamin D, se pokaže izrazita in nujna potreba po razvijanju zdravil z vitaminom D, ki se lahko uporabljajo v povezavi z respiratornimi boleznimi in krepitvijo imunskega sistema.

ABSTRACT

Vitamin D is a group of fat-soluble compounds responsible for increasing intestinal absorption and other metabolic mechanisms of calcium, magnesium, and phosphate, as well as affecting many other processes in our body. The non-classical effects of vitamin D have been known for many years, but only recently have they begun to establish themselves as key components of vitamin D's role in human physiology. Medicine acknowledges vitamin D mainly in connection with cardiovascular diseases, skeletal diseases, and gastrointestinal diseases. Only recently, however, has its effects also begun to be considered in connection with respiratory diseases and the immune system. The most pressing issue in the field of medicine is the new coronavirus pandemic. It is a potentially deadly disease that poses an urgent global health problem. There is an indisputable statistical link between vitamin D and COVID-19 proving that vitamin D has a lot of untapped medical potential. There are currently no medicines containing vitamin D available on the Slovenian market that have respiratory disease and a weakened immune system on the list of indications. Furthermore, there are also very few medicines that primarily contain only vitamin D. In contrast to the pharmaceutical market, the food market is flooded with supplements that contain only vitamin D. The field of supplements is very poorly regulated and researched due to their classification as food. Consequently, the quality, the efficiency as well as the safety of the supplements are questionable. If we consider the shortcomings in the market of dietary supplements as well as the potential carried by vitamin D, there is a pronounced and urgent need to develop drugs with vitamin D, which can be used in conjunction with respiratory diseases and strengthening of the immune system.

ZAHVALA

Pri pisanju in oblikovanju naloge smo se za pomoč pri lektoriranju obrnile na profesorja iz Gimnazije Novo mesto. Iskreno se zahvaljujemo: profesorju Tomažu Konciliji za lektoriranje naloge in profesorici Maji Hren za lektoriranje povzetka v angleškem jeziku.

Zahvaljujemo se tudi vsem ostalim, ki so svojimi nasveti pripomogli k nastajanju naloge.

Največjo zahvalo pa dolgujemo naši mentorici in somentorju, ki sta nam s svojim znanjem in nasveti stala ob strani od začetka do konca pisanja.

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	3
ABSTRACT	3
ZAHVALA	4
KAZALO VSEBINE	4
KAZALO SLIK	6
KAZALO TABEL	6
SEZNAM OKRAJŠAV	6
1. UVOD	8
1.1. VITAMINI.....	8
1.2. VITAMIN D.....	8
1.3. VIRUSI.....	10
1.4. VIRUSNE OKUŽBE.....	12
1.5. RESPIRATORNE BOLEZNI.....	14
1.6. COVID-19.....	18
2. NAMEN DELA	19
2.1. CILJI.....	19
2.2. HIPOTEZE.....	20
3. METODE DELA	21
3.1. ANALIZA IN PREGLED LITERATURE.....	21
3.2. INTERVJU.....	21
4. RAZISKOVALNI DEL	23
4.1. ANALIZA IN PREGLED LITERATURE.....	23
4.1.1. Raziskava baze podatkov z zdravili, ki vsebujejo vitamin D.....	23

4.1.2.	Raziskava trga prehranskih dopolnil	25
4.1.2.1.	ČLANEK 1.....	26
4.1.2.2.	ČLANEK 2.....	28
4.1.3.	Primerjava trga zdravil in trga prehranskih dopolnil.....	29
4.1.4.	Raziskava vpliva vitamina D na COVID-19	30
4.1.4.1.	ČLANEK 3.....	30
4.1.4.2.	ČLANEK 4.....	32
4.1.4.3.	ČLANEK 5.....	33
4.1.4.4.	ČLANEK 6.....	34
4.1.4.5.	ČLANEK 7.....	34
4.1.4.6.	ČLANEK 8.....	35
4.1.4.7.	ČLANEK 9.....	36
4.1.4.8.	ČLANEK 10	37
4.1.5.	Raziskava vpliva vitamina D na respiratorne bolezni	38
4.1.5.1.	ČLANEK 11	38
4.1.5.2.	ČLANEK 12	38
4.1.5.3.	ČLANEK 13	39
4.1.5.4.	ČLANEK 14	40
4.1.6.	Raziskava vpliva vitamina D na imunski sistem.....	40
4.1.6.1.	ČLANEK 15	40
4.1.6.2.	ČLANEK 16	41
4.1.6.3.	ČLANEK 17	42
4.1.7.	Primerjava področij s pomanjkanjem vitamina D in področij s COVID-19.....	43
4.1.7.1.	ČLANEK 18	43
4.1.7.2.	ČLANEK 19	44
4.1.7.3.	ČLANEK 20	45
4.2.	INTERVJU.....	46
5.	RAZPRAVA	50
5.1.	Hipoteza 1: Zadostna raven vitamina D pozitivno vpliva na imunski sistem, potek bolezni COVID-19 in respiratorna obolenja.....	50
5.2.	Hipoteza 2: Dodajanje vitamina D ob okužbi pozitivno vpliva na potek bolezni COVID-19.	51
5.3.	Hipoteza 3: Na trgu obstajajo zdravila z vitaminom D, ki se lahko uporabljajo ob respiratornih boleznih.....	51
5.4.	Hipoteza 4: Na trgu obstaja več prehranskih dopolnil z vitaminom D kot zdravil z vitaminom D.....	52

5.5.	Hipoteza 5: Območja, kjer imajo ljudje nižjo količino vitamina D imajo tudi višjo smrtnost zaradi okužbe s COVID-19.	52
5.6.	Hipoteza 6: Rizične skupine pri okužbi s COVID-19 so tudi ljudje, ki jih ogroža pomanjkanje vitamina D.....	52
5.7.	Hipoteza 7: Države, kjer prebivalci dodajajo vitamin D preko prehranskih dopolnil ali drugih metod, imajo boljšo epidemiološko sliko, kot države, kjer prebivalci tega ne počnejo. 53	
6.	ZAKLJUČEK.....	54
7.	BIBLIOGRAFIJA.....	57
7.1.	UVOD IN METODE DELA	57
7.2.	RAZISKOVALNI DEL IN ZAKLJUČEK.....	58
7.3.	VIRI SLIK.....	60

KAZALO SLIK

<u>Slika 1: Strukturna formula vitamina D2 (levo) in D3 (desno).....</u>	9
<u>Slika 3: Zgradba virusa gripe v prerezu.....</u>	10
<u>Slika 4: Virus influence, slikan s pomočjo krio-elektronske mikroskopije.....</u>	13
<u>Slika 5: Respiratorni sistem.....</u>	15

KAZALO TABEL

<u>Tabela 1: Pregled baze veljavnih zdravil, ki vsebujejo vitamin D (brez multivitaminskih zdravil).....</u>	23
<u>Tabela 2: Pregled nekaterih prehranskih dopolnil z vitaminom D na slovenskem spletnem trgu.....</u>	25

SEZNAM OKRAJŠAV

1,25(OH)2D – kalcitriol
25(OH)D – kalcidiol
AP – atipična pljučnica
ARDS – Acute respiratory distress syndrome
ATC – anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikacijski sistem
CBZ – Centralna baza zdravil

CT – computed tomography
DBP – D site of albumin promoter (albumin D-box) binding protein
DNA – Deoksiribonukleinska kislina
DSHEA – Dietary Supplement Health and Education Act
FDA – Food and Drug Administration
KOPB – Kronična obstruktivna pljučna bolezen
KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen
MERS – Middle East Respiratory Syndrome
RNA – Ribonukleinska kislina
SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SSRN – Social Science Research Network
UVB – ultravijolična B
WHO – World Health Organization

1. UVOD

1.1. VITAMINI

Vitamini so organske spojine, ki so ključnega pomena za normalne fiziološke procese organizma (rast, razvoj, proizvodnja, vzdrževanje ...). Gostitelj vitaminov ne proizvaja oz. jih ne proizvaja v zadostnih količinah, človeško telo jih namreč pridobiva s hrano, kjer se nahajajo v majhnih količinah.

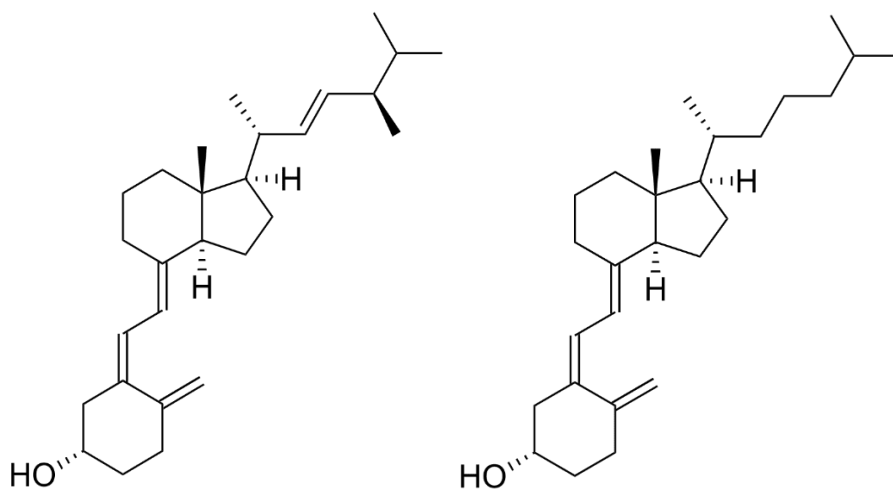
Za razliko od drugih hranilnih snovi vitamini ne služijo strukturnim funkcijam, njihova presnova pa proizvede zanemarljivo količino energije. Fiziološke funkcije vitaminov so zelo specifične in zato je zahtevan vnos v prehrani v zelo majhnih količinah. Čeprav imajo vitamini skupne karakteristike, kažejo le redke kemične ali funkcionalne podobnosti; njihova kategorizacija v skupino vitaminov je strogo empirična (Combs Jr. & McClung, 2016).

Funkcije vitaminov segajo od vloge kofaktorja encimov – vitamini A, C, K, tiamin (B1), riboflavin (B2), niacin (B3), pantotenska kislina (B5), piridoksamin (B6), biotin (B7), folna kislina (B9), cianokobalamin (B12) – do bioloških antioksidantov (vitamina C in E) in kofaktorja v metaboličnih oksidacijsko-redukcijskih reakcijah (vitamini C, E, K, niacin, riboflavin, pantotenska kislina). Nekateri vitamini pa imajo vlogo hormonov (vitamina A in D) (Combs Jr. & McClung, 2016).

1.2. VITAMIN D

Vitamin D je skupina v maščobi topnih spojin, ki so odgovorne za povečanje črevesne absorpcije in druge presnovne mehanizme kalcija, magnezija in fosfata, prav tako pa vplivajo na številne druge procese v našem telesu (Britannica, 2020).

Izraz vitamin D se nanaša na družino spojin, ki so pridobljene iz holesterola. Obstajata dve glavni obliki vitamina D: vitamin D₂, ki ga najdemo v rastlinah in je bolj znan kot ergokalciferol (ali kalciferol), in vitamin D₃, ki ga najdemo v živalskih tkivih in ga pogosto imenujemo holekalciferol. Obe spojini sta neaktivni predhodnici močnih presnovkov in zato spadata v kategorijo prohormonov. To pa ne velja le za s prehrano pridobljena holekalciferol in ergokalciferol, ampak tudi za holekalciferol, ki nastaja iz 7-dehidroholesterolu v koži med izpostavljenostjo ultravijolični svetlobi. Ti predhodniki se v jetrih najprej pretvorijo v kalcidiol (25-hidroksivitamin D ali 25(OH)D). Kalcidiol se nato veže na posebne beljakovine, ki vežejo vitamin D v krvi, in se prenese v ledvične tubule, kjer se pretvori v kalcitriol (1,25-dihidroksivitamin D), najmočnejši derivat vitamina D. Vitamina D₂ in D₃ sta pri presnovi pri človeku enakovredna, kar pa ne velja za nekatere druge živalske vrste (Britannica, 2020).



Slika 1: Strukturna formula vitamina D2 (levo) in D3 (desno)

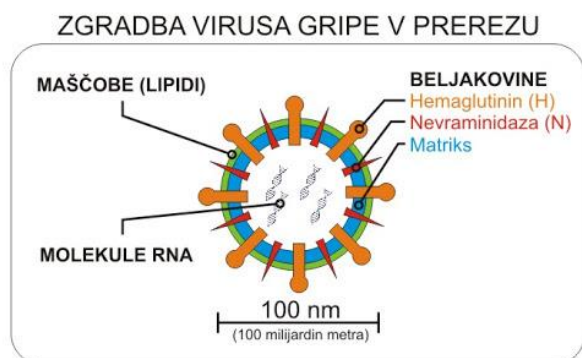
Glavni naravni vir vitamina D je sinteza holekalciferola (vitamin D3), ki poteka v spodnjih plasteh kožne povrhnjice s kemično reakcijo, ki je odvisna od izpostavljenosti soncu (zlasti UVB-sevanju) (Lucas, Gorman, Geldenhuys, & Hart, 2014). Vitamin pa lahko pridobimo tudi s prehrano. Vendar le nekaj živil, kot je na primer meso mastnih rib, naravno vsebuje večje količine vitamina D3. V ZDA in drugih državah zato nekatera živila, kot so kravje mleko in kosmiči, obogatijo z vitaminom D3. Poleg hrane, bogate z vitaminom D, pa so v prehrani pomembna tudi prehranska dopolnila (Holick, 2010).

Pomanjkanje vitamina D je eden najpogostejših zdravstvenih problemov na svetu, saj ne vpliva le na slab razvoj kosti, temveč na zdravje nasploh. Pomanjkanje lahko vodi do večjih resnih tveganj za številne kronične bolezni, vključno s sladkorno boleznijo tipa I, revmatoidnim artritismom, Crohnovo boleznijo, multiplo sklerozo, srčnimi boleznimi, možgansko kapjo in nalezljivimi boleznimi. Prav tako pa poslabša imunsko delovanje, kar vpliva na slabšo odpornost proti okužbam in lahko povzroči razvoj avtoimunskih bolezni (Holick, 2010). Poleg samega vitamina D pa naj bi pri akutnih respiratornih boleznih pomembno vlogo igral tudi vezavni protein vitamina D (DBP), beljakovina, ki veže vitamin D (Speeckaert & Delanghe, 2020). Po ocenah naj bi vsaj milijarda ljudi po vsem svetu trpela za pomanjkanjem vitamina D. Pomanjkanje povzroča prehrana z nezadostno količino vitamina D3 in nezadostna izpostavljenost soncu. Slednja je pogosto posledica geografske lokacije, družbenih vzorcev in barve polti. Močno pomanjkanje vitamina D pri otrocih povzroča rahitis, ki je v razvitem svetu redka bolezen. Pomanjkanje vitamina D je prisotno po vsem svetu in pri vseh starostnih skupinah. Zato to ostaja velik globalni zdravstveni problem (Holick, 2010).

1.3. VIRUSI

Virusi imajo nedvomno ključno vlogo v evoluciji. V njihovem stalnem razvoju se geni in genomi prenašajo od organizma do organizma (Rossmann, 2013). Tako so se v dolgi zgodovini evolucije pojavljale vedno nove kombinacije genov ter posledično nove in nove lastnosti organizmov, kar je pripeljalo do pospešenega evlucijskega razvoja ter biotske in genetske pestrosti – treh faktorjev, ključnih za razvoj novih organizmov. O pomembnosti virusov govori tudi dejstvo, da je sodobna biologija nastala na samih temeljih proučevanja bakterijskih virusov (Rossmann, 2013). Približno od leta 1900 naprej je skupaj z razvojem molekularne biologije, tehnologije in eksperimentalnih bioloških tehnik eksponentno naraščalo znanje o virusnih strukturah (Rossmann, 2013). Dandanes je znanja na področju virologije ogromno, še vedno pa je veliko neraziskanega potenciala. Zlahka lahko rečemo, da so virusi že in še bodo igrali ključno evlucijsko vlogo.

Virusi so najmanjši povzročitelji okužb, saj je njihova velikost od 20 do 300 nm. Njihov genom je ena nukleinska kislina (DNA ali RNA), nikoli pa obe hkrati. Nukleinska kislina je obdana s proteinsko ovojnico, imenujemo jo kapsida, ta pa je lahko obdana še z lipidno membrano (to bomo podrobneje opisale še v nadaljevanju). Celotno infekcijsko enoto imenujemo virion. Pomembne so tudi kapsomere, morfološke enote, ki gradijo kapsido. Opazujemo jih lahko s pomočjo elektronskega mikroskopa na površju ikozahedralnih virusnih delcev. Kapsomere predstavljajo skupke polipeptidov, kodira pa jih virusni genom. Kapsomere za razmnoževanje virusa predstavljajo tudi pomembno prednost – gostiteljska celica lažje proizvede kapsomere, ker je taka veriga sestavljena iz več manjših, med sabo enakih enot. Taka sinteza pa celici ni tuja, saj nosi ključne podobnosti s sintezo dolgih polipeptidnih molekul (Carroll, Morse, Mietzner, & Miller, 2016). Virusi so genetsko paraziti, saj se replicirajo samo v živih celicah (Horne, 1963). V zunajceličnem prostoru so tako inertni.



Slika 2: Zgradba virusa gripe v prerezu

Strukturne beljakovine virusov imajo kar nekaj pomembnih funkcij, njihova glavna naloga pa je, da olajšajo prenos nukleinske kisline virusa od ene gostiteljske celice do druge. Proteini determinirajo tudi antigene lastnosti virusa, ki so pomembne predvsem pri obrambnem imunskem odzivu gostitelja. Gostiteljska celica namreč s svojim odzivom napade ravno antigenske determinante, izražene na proteinih in glikoproteinih, ki se nahajajo na površju virusa. Ti »površinski proteini« imajo lahko tudi specifično nalogo (virus influence tako vsebuje glikoprotein hemaglutinin, ki povzroči, da eritrociti aglutinirajo oz. se sprimejo) (Carroll, Morse, Mietzner, & Miller, 2016).

Kot smo omenile že prej, virusi vsebujejo eno nukleinsko kislino. Ta vsebuje genetske informacije, ki so nujne za replikacijo oz. razmnoževanje virusa. Njihov genom je lahko v obliki dvojne ali pa enojne vijačnice, lahko je krožen ali pa linearen, nekateri genomi so segmentirani in nekateri niso. Prav te razlike, torej tip nukleinske kisline, polarnost in velikost genoma, so ključne lastnosti, na podlagi katerih razvrščamo viruse v določene skupine. Virusni RNA obstaja v več oblikah. Pri nekaterih virusih je RNA lahko enotna linearna molekula (npr. pikornavirusi), lahko pa je tudi v obliki krajših segmentov RNA-delčkov, ki so ohlapno povezani znotraj viriona. Mnogo virusnih genomov je bilo že razvozlanih in tako sedaj bolje poznamo relacije in medsebojne povezave med posameznimi enotami.

Precejšnje število virusov ima kapsido obdano še z lipidno ovojnico. Ta se razvije, ko nukleokapsida (nukleinska kislina, obdana s kapsido) »vzbrsti«, torej v obdobju zorenja virusa. Do brstenja pride samo na tistih odsekih, kjer so bili v membrano gostitelja vstavljeni specifični proteini, ki sprožijo ta proces. Proces brstenja se med posameznimi virusi močno razlikuje, in sicer glede na taktiko razmnoževanja virusa ter glede na zgradbo nukleokapside (Rossman & Lamb, 2011). Pridobitev lipidne ovojnice je ključni del morfogeneze viriona v določenih virusnih skupinah. Virusi, ki vsebujejo lipide, so občutljivi na zdravljenje z etri ter drugimi organskimi topili, kar pomeni, da je rezultat izgube lipidne ovojnice prenehanje kužnosti. Virusi, ki ne vsebujejo lipidne ovojnice, so tako v veliki večini neobčutljivi na etre, detergente ter druge emulgatorje (Carroll, Morse, Mietzner, & Miller, 2016).

Virusna ovojnica vsebuje tudi glikoproteine. V nasprotju s prej omenjenimi lipidi, ki jih virus pridobi iz gostitelja, so glikoproteini kodirani v virusu samem. Potrebno pa je dodati, da kljub temu sladkorji, dodani h glikoproteinom, tipično kažejo na to, kakšen tip celice je navadno gostitelj. Površinski glikoproteini pritrdijo virusni del na gostiteljsko celico tako, da delujejo na celični receptor gostiteljske celice. Poleg tega so pogosto vpleteni tudi v del infekcije, kjer pride do membranske fuzije (Harrison, 2008). Glikoproteini so tudi izredno pomembni virusni antigeni. Zaradi njihove pozicije na zunanji strani viriona so vpleteni v interakcije virusnega dela s protitelesom. Glikoproteini imajo torej pomembno vlogo pri interakciji virusa in gostiteljske celice, zato je raziskovanje zgradbe in funkcije tridimenzionalnih struktur glikoproteinov na površju viriona velikega pomena pri razvijanju cepiv. Takšno raziskovanje nam omogoča tehnika, imenovana rentgenska kristalografija (ang. x-ray crystallography). S pomočjo takšnih tehnik lahko dobimo vpogled v strukturo antigenov ter funkcijo virusnih glikolipidov (Carroll, Morse, Mietzner, & Miller, 2016).

Mnogo virusov lahko gojimo v celičnih strukturah ali pa v oplojenih jajcih pod strogo kontroliranimi pogoji. Viruse pa lahko seveda gojimo tudi v živih živalskih primerkih. Ta metoda se uporablja predvsem za izolacijo določenih virusnih vrst ter za raziskovanje patogeneze in onkogeneze virusnih okužb. Tak način gojenja virusov je prisoten tudi pri natančnih raziskavah razmnoževanja virusov in funkcije njihovih proteinov (Carroll, Morse, Mietzner, & Miller, 2016). Gojenje virusov je ključen korak pri njihovem raziskovanju, saj lahko le tako dobimo realno sliko virusne okužbe in virusa samega, kar pa je lahko tudi prvi korak pri razvoju cepiva.

Razmnoževanje virusa oz. njegovo množenje lahko zaznamo na pet glavnih načinov.

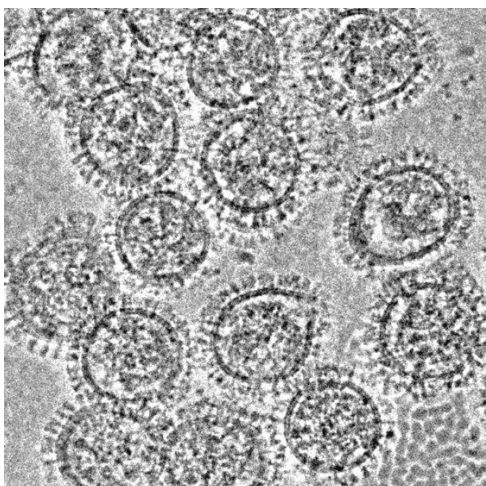
- CITOPATOLOŠKI EFEKTI: Pri njih opazimo morfološke spremembe gostiteljske celice, kot so npr. razpad celice, nekroza, sprememba oblike celice, citoplazmatska vakuolizacija ...
- VIRUSNI PROTEINI: Zaznamo pojav beljakovin, ki so specifične za virus in so na njem tudi kodirane. Dober primer tega je zaznava prej omenjenega hemaglutinina virusa influence.
- NUKLEINSKE KISLINE: Pojavijo se nukleinske kisline, ki so specifične za nek virus. Ena od tehnik za zaznavo s to metodo je npr. polimerazna verižna reakcija (PCR), ki nam omogoča zaznavo sinteze določene nukleinske kisline.
- HEMADSORBCIJA: V tem primeru gre za adsorpcijo eritrocitov v okužene celice (hemadsorbcija), ki jo povzroči virusni hemaglutinin v celični membrani.
- SPREMEMBE EMBRIA V KOKOŠJEM JAJCU: Če viruse gojimo v oplojenem kokošjem jajcu, lahko pride do propada/smrsti embria, lahko pa opazimo kakšne žepke ali druge nepravilnosti na membrani embria. Lahko se razvije tudi hemaglutinin v embrionalni tekočini in tkivih, če smo gojili npr. virus influence (Carroll, Morse, Mietzner, & Miller, 2016).

1.4. VIRUSNE OKUŽBE

Virusne okužbe še dandanes ostajajo resna grožnja našemu zdravju, zato ljudje ob besedi virus, ki v latinščini pomeni strup, seveda upravičeno, takoj pomislijo na neko bolezen. Razvoj cepiv pa je med ljudi zasejal tudi nekaj optimizma, da morda lahko to »nevidno nevarnost« človeštvo le ukroti (Kawai & Akira, 2006).

V nadaljevanju bomo opisale dva primera virusnih okužb, ki sta, po naši presoji, poleg okužbe s COVID-19 še pomembni za naše raziskovalno delo in se z njim nekako povezujeta.

Ena izmed najbolj poznanih virusnih okužb je zagotovo virusna okužba influenza oziroma, kot ji pravi večina ljudi, gripa. Virusi influence spadajo v družino *Orthomyxoviridae*, ki so prav tako kot COVID-19 RNA-virusi. Virusi influence so pogosti povzročitelji infekcij respiratornega trakta. Letno so odgovorni za 3–5 milijonov klinično pomembnih okužb ter za 250.000–500.000 smrtnih primerov (Kreijtz, Fouchier, & Rimmelzwaan, 2011). Okužba z gripo izzove imunski odziv gostitelja, ki privede do zmanjšanja replikacije virusa ter posledično do eradikacije okužbe. Poleg tega je induciran tudi imunski spomin, ki lahko gostitelju pomaga pri poznejših okužbah z virusom influence. Izbruhi gripe so se pojavljali že vsaj od srednjega veka naprej, bolj verjetno pa je, da so bili prisotni že v zgodnejših obdobjih (Taubenberger & Morens, 2008). Gripa je akutna virusna bolezen dihal, za katero so značilni visoka vročina, glavobol, bolečine v mišicah, slabo telesno počutje, kašelj ter drugi simptomi vnetja zgornjih dihal in sapnika. V večini primerov pljučnica klinično ni prisotna. Akutni simptomi večinoma trajajo 7–10 dni, slabo počutje pa lahko traja še tedne po tem. Gripa se običajno pojavi v zimskih izbruhih ali epidemijah (v zmernem podnebjju). Prizadeti so ljudje vseh starosti, vendar je razširjenost največja med šoloobveznimi otroki, resnost bolezni pa je največja pri dojenčkih, starostnikih in kroničnih bolnikih (Taubenberger & Morens, 2008). Krup (laringotraheitis) je lahko resen zaplet pri majhnih otrocih.



Slika 3: Virus influenza, slikan s pomočjo krio-elektronske mikroskopije

Virusi gripe A in B so najpogostejši vzroki gripi podobnih bolezní, vendar lahko bolezní, ki so podobne gripi, povzročajo tudi drugi virusi, vključno z virusom gripe C, virusom parainfluence, respiratornim sincicijskim virusi, lahko pa tudi bakterijami, kot je *Mycoplasma pneumoniae*. Na vrhuncu epidemije gripe je približno tretjina bolnikov z bolezenskimi simptomi, ki so podobni tistim pri influenci, pozitivni na gripo virusa A (Taubenberger & Morens, 2008). Ljudje s kroničnimi pljučnimi ali srčnimi obolenji ali sladkorno boleznijo tipa dve imajo večje možnosti za razvoj hudih zapletov virusov gripe A. Hudi zapleti lahko vključujejo hemoragični bronhitis, pljučnico (povzroči jo primarni virus ali pa sekundarne bakterije), kar lahko na koncu pripelje tudi do smrti bolnika. Hemoragični bronhitis in pljučnica se lahko razvijeta v samo nekaj urah. Občasno se pojavi smrtno nevarna vročinska pljučna gripa. Zanjó so značilni dispneja (močno oteženo dihanje), cianoza (modrikavost kože), hemoptiza (izkašljevanje krvavega izpljunka) in pljučni edem, ki lahko do smrti privede v le 48 urah po nastopu prej omenjenih simptomov (Taubenberger & Morens, 2008). Influenca je po patogenem poteku izredno podobna tudi okužbi s COVID-19 s ključno razliko, da je COVID-19 pokazal mnogo hujše pljučnice in dispnejo. In ravno zato je COVID-19 še toliko bolj prizadel rizične skupine, v katere spadajo predvsem starostniki ter zlasti kronični bolniki (Rothan & Byraredy, 2020).

SARS-CoV-2 spada v družino RNA-virusov imenovano *Coronaviridae*. Iz iste družine pa sta tudi virusa, ki povzročata SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) in MERS (Middle Eastern Respiratory Syndrome).

SARS je akutna nalezljiva bolezen, ki se širi predvsem preko dihalne poti. Prvič so jo diagnosticirali v Guangdongu na Kitajskem l. 2002. Nato so bolezen odkrili še v drugih regijah v Aziji, Severni Ameriki in Evropi. Glede na klinične simptome je bila bolezen sprva imenovana „atipična pljučnica“ (AP). Bolezen je pripeljala do epidemije v 27 državah in regijah. Kasneje jo je Svetovna zdravstvena organizacija WHO poimenovala hud akutni respiratorni sindrom oz. »severe acute respiratory syndrom« oz. na kratko SARS (Ding, in drugi, 2003). WHO je zabeležil, da so najpogostejši simptomi SARS-a vneto žrelo, kašelj in hripavost, visoka vročina (nad 38 °C), ki se pojavi nenadno in se hitro viša, dihalna stiska (dispneja), bolečine v mišicah, glavobol, pljučnica, možni posledici sta tudi trombopenija in levkopenija. Inkubacijska doba je 2–7 dni. Ker SARS povzroča virus, antibiotiki – zdravila, ki so učinkovita zoper bakterije, ne učinkujejo. Potek bolezní je tako v veliki večini odvisen od imunskega sistema obolelega. Zdravljenje SARS-a je torej popolnoma

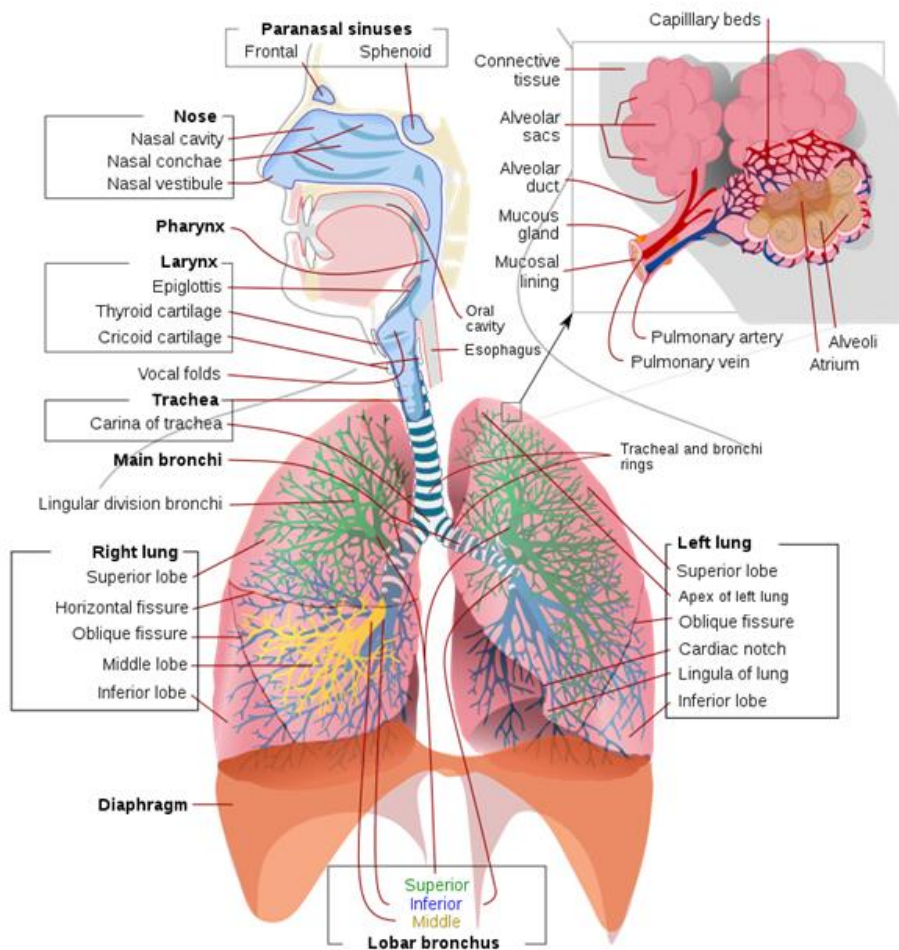
simptomatsko (lajšanje simptomov) in vključuje podporno zdravljenje s kisikom, protivročinskimi zdravili (antipiretiki) ter, če je potrebno, umetno ventilacijo. Zato so glavne rizične skupine ponovno majhni otroci, starostniki, kronični bolniki ter drugi posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom. SARS ima še eno zanimivo vzporednico z novim korona virusom SARS-CoV-2, ki povzroča COVID-19, in sicer naj bi se oba na človeka prenesla z netopirja. Pri SARS-u so študije, ki so jih napravili okoli l. 2005, dokazale, da so na človeka ta virus prenesli netopirji vrste *Rhinopholus sinicus*. Okoli 40 % teh netopirjev naj bi bilo namreč okuženih z virusi, ki so nosili neizpodbitno podobnost z virusom SARS-a (Li, in drugi, 2005).

1.5. RESPIRATORNE BOLEZNI

Respiratorne bolezni so bolezni in motnje dihalne poti in pljuč, ki vplivajo na človeško dihanje. Bolezni dihalnega sistema lahko vplivajo na strukture in organe, ki so povezani z dihanjem, vključno z nosno votlino, žrelom, grlom, sapnikom, bronhiji in bronhioli, alveoli, tkivi pljuč ter dihalnimi mišicami prsnega koša. V dihalnem traktu prihaja do velikega števila motenj iz treh glavnih razlogov: izpostavljen je okolju in zato lahko nanj vplivajo inhalirani organizmi, prah ali plini; ima veliko mrežo kapilar, skozi katero prehaja kri celotnega krvnega obtoka iz srca, kar pomeni, da lahko bolezni, ki prizadenejo majhne krvne žile, vplivajo na pljuča; dihalni trakt je mesto preobčutljivosti in alergijskih pojavov, ki lahko močno vplivajo na delovanje dihal in celotnega telesa (Bates & Hansen-Flaschen, 2019).

Simptomov respiratornih bolezni je relativno malo. Kašelj je eden najbolj pogostih in pomembnih simptomov, kateremu se lahko v hujši obliki pridruži še hemoptiza (izkašljevanje krvi). Pojavi se lahko tudi dispneja, katere vzroki so lahko različni, na primer hudo poslabšanje astme ali pa vnos tujka v dihalni trakt. Kot posledica pljučnice se lahko pojavi bolečina v prsih. Dispneja pri astmi je posledica zožitve dihalnih poti. Pri kroničnih boleznih dihal so lahko prisotni še mnogi drugi simptomi, kot na primer slabo počutje, utrujenost, izguba apetita, izguba teže, depresija ... Lahko pa se pojavijo tudi simptomi, ki nimajo neposredne povezave s pljučnimi boleznimi (glavoboli, prebavne motnje). Znaki pljučne bolezni so v zgodnji fazi spremenljivi in nespecifični, zato sta telesni in rentgenski pregled prsnega koša bistveni del pregleda pri osebah, ki navajajo take simptome.

Respiratorne bolezni lahko razčlenimo v kategorije, glede na območje, ki ga prizadenejo.



Slika 4: Respiratorni sistem

Legenda slike 4:

Paranasal sinuses –Obnosne votline

Frontal - Čelna

Sphenoidal - Zagozdnična

Nose - nos

Nasal cavity - nosna votlina

Nasal conchae - nosne školjke

Nasal vestibule - nosni vestibulum

Oral cavity - ustna votlina

Esophagus - požiralnik

Pharynx - žrelo

Larynx - grlo

Epiglottis - poklopec

Thyroid cartilage - ščitasti hrustanec

Cricoid cartilage - piramidasti hrustanec

Vocal folds - glasilki

Trachea - sapnik

Carina of trachea - hrustančni greben sapnika

Main bronchi - glavni sapnici

Lingular division bronchi - lingularna delitev sapnic

Right Lung - desno pljučno krilo

Superior lobe - zgornji reženj

Horizontal fissure - vodoravna fisura

Oblique fissure - poševna fisura

Middle lobe - srednji reženj

Inferior lobe - spodnji reženj

Left lung - levo pljučno krilo

Superior lobe - spodnji reženj

Apex of left lung - apeks pljuč

Cardiac notch - srčna zareza

Lingula of lung - lingula pljuč

Inferior lobe - zgornji reženj

Diaphragm - trebušna prepona**Lobar bronchus - reženjske sapnice**

Superior - zgornja

Inferior - spodnja

Middle - srednja

Tracheal and bronchi rings - obročki sapnika in bronhijev**Bronchi - sapnica**

Connective tissue - vezivno tkivo

Alveolar sacs - alveolarne vrečice

Alveolar duct - alveolarni kanal

Mucous gland - sluznična žleza

Mucous lining - sluznica

Capillary beds - kapilare

Alveoli - pljučni mešički

Atrium - srčni predvor

Pulmonary artery - pljučna arterija

Pulmonary vein - pljučna vena

Obolenja zgornjih dihal

Med zgornja dihal spadajo vsi zračni prehodi dihalnega sistema, ki segajo od nosnih odprt in ustne odprtine vse do grla. Nosni sinusi so pogosto mesto akutnih in kroničnih okužb. Poleg neba in žrela so nosni sinusi nemalokrat mesto malignih neoplastičnih sprememb. Rak na grlu je pogosteje prisoten pri kadilcih kot pri nekadilcih (Bates & Hansen-Flaschen, 2019). Ovire v zgornjih dihalnih poteh lahko povzročijo tudi spalno apnejo, pri kateri posameznik preneha z dihanjem do minute, čemur sledi izrazit padec ravni kisika v krvi.

Obolenja glavnih sapnic

Sapnik ali traheja se razcepi v levo in desno glavno sapnico, ti pa se naprej razvejata v reženjske sapnice. Glavni sapnici lahko postaneta mesto kroničnih vnetij, kot sta kronični bronhitis in bronhiektazija. Slednji sta posledica npr. cistične fibroze. Glavni sapnici sta pogosto tudi mesto razvoja malignih bolezni (Bates & Hansen-Flaschen, 2019).

Obolenja reženjskih sapnic in bronhiolov

Glavni sapnici se razvejata v reženjske sapnice, ki prenašajo zrak do bronhiolov.

Stene reženjskih sapnic so zgrajene iz gladkih mišic, ki se lahko krčijo in s tem ovirajo dihalo pot. Bronhioli so pogosto vpleteni pri infekcijskih procesih, kot so virusne okužbe. Prav tako služijo kot primarno mesto odlaganja vdihanega prahu in delcev. Pri osebah z revmatoidnim artitizom ali drugimi sistemskimi vnetnimi obolenji lahko bronhiole prizadene neinfektivni bronhitis (Bates & Hansen-Flaschen, 2019).

Obolenja alveolarnih vodov in alveolov

Na koncu sapnic se nahajajo pljučni mešički ali alveoli, kjer poteka izmenjava kisika ter ogljikovega dioksida. Te strukture so primarno vključene v številne okužbe, vključno s pljučnico. Kapilarna postelja pljuč, ki obdaja alveole, je izpostavljena morebitnim

poškodbam in dopušča tekočini puščanje skozi alveolarne kapilare, kar privede do akumulacije tekočine v pljučih in nastanka pljučnega edema. Kapilarna postelja je močno poškodovana tudi pri sindromu akutne dihalne stiske (ARDS), pri kateri celoten mehanizem škode še ni popolnoma razložen.

Alveolarne stene so lahko izpostavljene tudi intersticijski fibrozi, kar vodi v intersticijsko zgoščevanje. Slednje je lahko posledica kopičenja kolagena ali obolenja, kot je sistemska skleroza. Pogosta oblika emfizema, kjer se pojavi uničenje alveolov, povzroča zgodnjo izgubo tkiva na mestu, kjer se bronhioli končajo v acinusu, posledica česar je lezija v centroacinarni regiji. Ta oblika emfizma se največkrat razvije po dolgih letih kajenja (Bates & Hansen-Flaschen, 2019).

Obolenja pljučne plevre

Plevra je vsaka izmed dvojne plasti seroznih membran, ki obdajajo sluznico prsnega koša ter pljuča.

V plevri lahko pride do vnetnih ali neoplastičnih procesov, kar vodi v akumulacijo tekočin (plevralni izliv) med obema plastema. Plevri se lahko predreta ali spontano počita, običajno na vrhu pljuč, kjer so prisotne prirojene ciste. Takrat govorimo o pnevmotoraksu, ki je lahko tudi usoden (Bates & Hansen-Flaschen, 2019).

Na plevri se lahko pojavi rak (mezoteliom plevre), ki ga povzroča večletno vdihavanje vlaken azbesta.

Obolenja medpljučja in trebušne predpone

Medpljučje je anatomsko področje, ki obsega vlaknasto membrano v središču prsnega koša, skupaj z mnogimi pomembnimi strukturami, ki se nahajajo v njej. Na tem območju je pogosta širitev v bezgavke, bodisi zaradi pljučnih tumorjev ali drugih bolezni. Primarni tumorji medpljučja lahko izhajajo iz timusa ali spodnjega dela ščitnice. V medpljučju se pogosto nahajajo razne benigne neinvazivne ciste (Bates & Hansen-Flaschen, 2019).

Če je trebušna prepona nepopolno oblikovana, to lahko vodi do herniacije notranjih trebušnih organov.

V odrasli dobi življenja je pogosto obolenje, ki prizadene to območje, paraliza trebušne prepone. Ta vodi do hudega zmanjšanja vitalne zmogljivosti, vzroka za paralizo pa v mnogih primerih ni mogoče določiti. Funkcija trebušne prepone je lahko ogrožena, ko so pljuča prenapihnjena, kar je lahko posledica emfizema (Bates & Hansen-Flaschen, 2019).

1.6. COVID-19

Leto 2020 bo gotovo zaznamovano s pandemijo virusa COVID-19. Bolezen povzroča virus iz družine koronavirusov, SARS-CoV-2. Je potencialno smrtna bolezen, ki predstavlja globalno zdravstveno nevarnost. Prvi primeri so se pojavili decembra 2019 v Wuhanu na Kitajskem, v naslednjih dneh pa so tam hospitalizirali pet bolnikov. Opisali so, da bolniki trpijo za akutnim respiratornim sindromom, eden od njih je tudi umrl. Do 2. januarja 2020 je 41 bolnikov imelo, sedaj tudi laboratorijsko potrjen, COVID-19 (Rothan & Byraredy, 2020).

Simptomi okužbe z virusom se pojavijo po povprečno 5,2 dneva. Najpogostejši simptomi ob pojavu bolezni COVID-19 so vročina, kašelj in utrujenost, drugi znaki pa so še nastajanje sputuma, glavobol, hemoptiza, driska, dispneja in limfopenija (Rothan & Byraredy, 2020). Klinične značilnosti, ki so jih našli s CT-pregledom prsnega koša vključujejo predvsem pljučnico. Kljub temu pa se COVID-19 precej razlikuje od navadne pljučnice – prisotna je bila RNAemija, sindrom akutne respiratorne stiske (ARDS – acute respiratory distress syndrome), poškodba srčne mišice in poškodbe pljučnih kril, ki so najverjetneje nastale zaradi sistematičnega in lokaliziranega imunskega odziva.

Ob pojavu novega virusa je bilo eno izmed prvih vprašanj o njegovem izvoru. Na začetku so ugibali, da se je na človeka prenesel prek dveh vrst kač, toda teorija je bila ovržena, saj do danes še niso odkrili rezervoarjev koronavirusov, ki ne bi bili iz družine ptičev ali sesalcev. Ob preiskovanju virusnega genoma so ugotovili, da je 88 % genoma zelo podobno dvema prej poznanim koronavirusoma, ki izvirata iz netopirjev. Na podlagi tega je bilo zaključeno, da so povezava med človekom in virusom najverjetneje sesalci, natančneje netopirji (Rothan & Byraredy, 2020). S človeka na človeka se virus prenaša preko osebne stika oz. preko kapljic, ko okužena oseba kašlja ali kiha.

Zdravljenje bolezni je simptomatsko. Raziskujejo pa tudi nove metode antivirusnega zdravljenja, ki bi lahko pomagale pri spopadu s to boleznijo. Te metode so npr. virostatiki in druge, kot so rekonvalescentna transfuzija plazme, klorokin in hidroksiklorokin ter zdravljenje s kortikosteroidi (Zhai, in drugi, 2020).

Pandemija COVID-19 je pereč javnozdravstveni problem, ki ima ogromen mednarodni vpliv. Vse države si morajo v tem času prizadevati k mednarodnemu sodelovanju in iskanju skupnih rešitev. Potrebno pa se je zavedati, da v odsotnosti cepiv in protivirusnih zdravil izolacija in karantena dosejata izjemne rezultate. Nujno potrebno je, da pozorno spremljamo razvoj pandemije (Zhai, in drugi, 2020).

2. NAMEN DELA

V teh nenavadnih časih pandemije menimo, da je kakovostno, relevantno in aplikativno znanstveno delo še toliko bolj pomembno. Posledično je zato v zelo kratkem času o pandemiji COVID-19 nastalo ogromno študij, člankov in raziskav. Same smo se želele na tem področju izobraziti in tako smo našle zanimivo povezavo med vitaminom D in COVID-19. Zdelo se nam je, da to področje ponuja ogromno možnosti za raziskovanje, usmerjeno v razvijanje dostopnega zdravljenja in učinkovite preventive. Zato smo se odločile, da sistematično pregledamo v tem času nastalo literaturo. Preko že opravljenih raziskav smo želele spodbuditi raziskave na področjih, ki povezujejo vitamin D s širšim spektrom njegove uporabnosti v medicini. Še posebej pa smo želele poudariti uporabo vitamina D na področjih, kjer njegov potencial do sedaj še ni bil izkoriščen, zlasti v zvezi z vlogo vitamina D v imunskem sistemu ter njegovo vlogo pri poteku respiratornih obolenj, natančneje COVID-19. Upamo, da bomo z našim delom opozorile na neizkoriščen potencial, ki ga nosi vitamin D.

2.1. CILJI

Z našo raziskovalno nalogo smo želele odgovoriti na naslednja znanstvena vprašanja:

- Kako koncentracija vitamina D vpliva na preprečevanje in potek respiratornih bolezni in COVID-19?
- Ali obstaja povezava med ljudmi, ki jim primanjkuje vitamina D, in skupinami, ki jih ogroža COVID-19?
- Lahko z dodajanjem vitamina D pozitivno vplivamo na potek respiratornih obolenj?
- So prehranska dopolnila z vitaminom D enako učinkovita oz. imajo enak vpliv na bolezni kot zdravila z vitaminom D?
- Ali lahko na podlagi raziskanega zasnujemo smernice in nasvete za čas pandemije?
- Je raziskav na področju vitamina D v povezavi z respiratornimi boleznimi dovolj za vključitev respiratornih bolezni na seznam indikacij zdravil z vitaminom D?

Odgovore na ta vprašanja smo imele namen poiskati v že obstoječi literaturi.

2.2. HIPOTEZE

H1: Višja količina vitamina D pozitivno vpliva na imunski sistem, potek bolezni COVID-19 in respiratorna obolenja.

H2: Dodajanje vitamina D po okužbi pozitivno vpliva na potek bolezni COVID-19 in na potek respiratornih bolezni.

H3: Na trgu obstajajo zdravila z vitaminom D, ki se lahko uporabljajo ob respiratornih boleznih.

H4: Na trgu obstaja več prehranskih dopolnil z vitaminom D kot zdravil z vitaminom D.

H5: Območja, kjer imajo ljudje nižjo količino vitamina D, imajo tudi višjo smrtnost zaradi okužbe s COVID-19.

H6: Rizične skupine pri okužbi s COVID-19 so tudi ljudje, ki jih ogroža pomanjkanje vitamina D.

H7: Države, kjer prebivalci dodajajo vitamin D preko prehranskih dopolnil ali drugih metod, imajo boljšo epidemiološko sliko kot države, kjer prebivalci tega ne počnejo.

3. METODE DE LA

3.1. ANALIZA IN PREGLED LITERATURE

Za pridobivanje člankov smo uporabile podatkovne baze PubMed, medRxiv, Google Scholar in Trip Medical Database.

Ključne besede za iskanje so bile "vitamin D", "vitamin D supplements", "COVID-19", "vitamin D and COVID-19", "vitamin D and COVID-19 severity", "COVID-19 longitude dependance", "vitamin D defficiency and COVID-19", "vitamin D immunity", "vitamin D respiratory infection", "vitamin D respiratory disease ". Oženje zadetkov glede na čas nastanka ni bilo potrebno zaradi pomanjkanja verodostojnih člankov na tem področju.

Za raziskavo trga zdravil smo uporabile centralno bazo zdravil CBZ. V polje za zdravilno učinkovino smo napisale "vitamin D" oziroma iz spustnega seznama izbrale »holekalciferol«, iskanje podatkov je bilo omejeno samo na veljavna zdravila.

Za raziskavo trga prehranskih dopolnil smo uporabile iskanje po spletnih straneh, ki nudijo prehranska dopolnila za slovenski trg. To so bile spletne strani Lekarnar.com, Nutrilab.si in Vitamini.si. V iskalnik smo vpisale "vitamin D".

Med članki, ki smo jih našle, smo naredile izbor tistih, ki so se nam zdeli najprimernejši. Za uvod nismo uporabljale člankov, ki so bili napisani pred l. 1950. Izbirale smo članke, ki so se direktno povezovali s temo ter, po našem mnenju, bili napisani sistematično in korektno. Pri izločanju članka je bil glavni izločitveni kriterij torej osebno mnenje avtoric o kvaliteti članka in čas.

Pri sistematičnem pregledu člankov smo si pomagale s priročnikom. Sistematični pregled literature je namenjen celoviti osvetlitvi problema/teme/področja raziskovanja, ki nas zanima, oziroma za katerega se odločamo. Pregledale smo izvirna raziskovalna dela in pregledne članke, ki so temeljili na predhodni literaturi. Članke, ki smo jih izbrale, smo ovrednotile in analizirale. Naš cilj je bil smiselno povzeti bistvo, da bi raziskava ponudila novo perspektivo ali razumevanje, oziroma izzvala razpravo na tem področju (Klemenc-Ketiš, in drugi, 2014).

3.2. INTERVJU

Intervju je pomembna metoda kvalitativnega raziskovanja. Na eni strani oseba ali skupina postavlja vprašanja z namenom, da od druge strani (osebe ali skupine) pridobi želene informacije. Intervju smo uporabile kot kvalitativno metodo raziskovanja. Poznamo tri različne vrste intervjujev: nestrukturirani, polstrukturirani in strukturirani. Strukturirani intervju je sestavljen iz vnaprej pripravljenih vprašanj iz specifične teme. Čeprav ne daje vtisa naravnega pogovora, je najbolj natančna, analitična in zanesljiva vrsta intervjuja. To

vrsto intervjuja smo zaradi prej omenjenih razlogov uporabile tudi same kot metodo raziskovanja.

Cilj našega intervjuja je bil pridobiti strokovno mnenje in praktične informacije strokovnjaka, ki se profesionalno in poglobljeno ukvarja z raziskovanim področjem. Tako smo lahko preverile realno sliko tega, kar smo raziskovale samo v teoriji.

Med iskanjem člankov smo naleteli na intervju z gastroenterologom Darkom Siuko na spletnem naslovu Zdravstveni portal.si, kjer je intervjuvanec med drugim opozarjal na pomembnost vitamina D. Odločile smo se, da se z njim povežemo in ga prosimo za strokovno mnenje in nasvete o tem, kako naj najbolje raziščemo to temo. Svoj intervju z Darkom Siuko smo vključile v raziskovalni del.

4. RAZISKOVALNI DEL

4.1. ANALIZA IN PREGLED LITERATURE

4.1.1. Raziskava baze podatkov z zdravili, ki vsebujejo vitamin D

Velja splošno prepričanje, da nizek status vitamina D igra pomembno vlogo pri patogenezi osteoporoze. Poleg tega lahko pomanjkanje vitamina D vodi do motenega delovanja mišic. Epidemiološki podatki kažejo na nizek status vitamina D pri tuberkulozi, revmatoidnem artritisu, multipli sklerozi, kronični vnetni črevesni bolezni, arterijski hipertenziji in specifičnih oblikah raka ter drugih boleznih (Zittermann, 2003). Aplikacije zdravil z vitaminom D so omejene večinoma na kardiovaskularna obolenja, obolenja skeleta ter obolenja prebavil. Redkeje pa se vitamin D omenja v povezavi z respiratornimi boleznimi in njegovim vplivom na imunski sistem, čeprav so »eksperimentalne študije pokazale modulatorni učinek kalcitriola (hormonska aktivna oblika vitamina D) na specifični imunski sistem« (Zittermann, 2003).

V priloženem pregledu veljavnih zdravil na slovenskem trgu, ki vsebujejo samo vitamin D ali vitamin D v kombinaciji (z vitaminom A, kalcijem, alendronsko kislino ter risedronsko kislino), se slednje dejstvo izrazito pokaže (Tabela 1).

Na trgu prevladujejo zdravila za bolezni prebavil in presnove, katerih enotna ATC-koda se začne s črko A, v bazi so zdravila s kodo A11, vitamini in kodo A12, minerali, v manjšini so zdravila za bolezni krvi ter krvotvornih organov, katerih enotna ATC-koda se začne s črko M, v bazi so zdravila s kodo M05, zdravila za bolezni kosti (ATC-klasifikacija, b. d.), medtem ko zdravil, ki bi vsebovala vitamin D v povezavi z respiratornimi boleznimi ter imunskim sistemom, ni.

Tabela 1: Pregled baze veljavnih zdravil, ki vsebujejo vitamin D (brez multivitaminskih zdravil)

Ime zdravila	Imetnik dovoljenja	Farmacevtska oblika	ATC-koda	Režim izdajanja
Učinkovina: VITAMIN D3 (HOLEKALCIFEROL)				
Oleovit D3 14400 i. e./ml peroralne kapljice	Fresenius Kabi Austria GmbH	peroralne kapljice, raztopina	A11CC05	Rp
Plivit D3 4000 i. e./ml peroralne kapljice	PLIVA LJUBLJANA, d. o. o., Ljubljana	peroralne kapljice, raztopina	A11CC05	Rp
Vitamin D3 Krka 1000 i. e. tablete in	KRKA, d. d., Novo mesto	tableta	A11CC05	BRp

Vitamin D3 Krka 500 i. e. tablete (pakiranje s 60 in 30 tabletami)				
Vitamin D3 Lek 1000 i. e. tablete in Vitamin D3 Lek 500 i. e. tablete (pakiranje s 30 tabletami)	Lek, d. d.	tableta	A11CC05	BRp
Učinkovine: VITAMIN A in D v kombinacijah				
AD3 6000 i. e./2000 i. e. v 1 ml peroralne kapljice, emulzija	KRKA, d. d., Novo mesto	peroralne kapljice, emulzija	A11CB	Rp
Učinkovine: Kalcij v kombinaciji z vitaminom D				
Kalcij/vitamin D3 Lek 1000 mg/880 i. e. žvečljive tablete (pakiranje s 30 tabletami v dvojnem traku ter v vsebniku)	Lek, d. d.	žvečljiva tableta	A12AX	Rp
Kalcijev karbonat/holekalciferol Teva 1000	Teva Pharma, B. V.	žvečljiva tableta	A12AX	Rp
Kalcipos 500 mg/800 i. e. žvečljive tablete (pakiranje plastenka 20, 30, 40, 50, 60, 100 in 180 tablet)	Meda AB	žvečljiva tableta	A12AX	Rp
Učinkovine: Alendronska kislina + vitamin D3 (holekalciferol)				
Alendronska kislina/holekalciferol Sandoz 7	Sandoz, d. d.	tableta	M05BB03	Rp
Učinkovine: VITAMIN D3 (HOLEKALCIFEROL) + KALCIJ + RISEDRONSKA KISLINA				
Actonel Combi 35 mg + 1000 mg/880 i. e. filmsko obložene tablete + šumeča zrnca (pakiranje z 12 in 4 kompleti)	Alvogen Pharma Trading Europe EOOD	šumeča zrnca + filmsko obložena tableta	M05BB04	Rp
Učinkovine: ALENDRONSKA KISLINA + KALCIJ + HOLEKALCIFEROL				
Trialdecal 70 mg tablete + 500 mg/800 i. e. (pakiranje škatla s 4 in 12 zloženkami)	Meda AB	tableta	M05BB05	Rp

4.1.2. Raziskava trga prehranskih dopolnil

Medtem ko so na farmacevtskem trgu zdravila z vitaminom D skromno zastopana, je trg prehranskih dopolnil z vitaminom D s slednjimi preplavljen, prikazana so samo nekatera (Tabela 2). Prav tako kot pri zdravilih z vitaminom D tudi na trgu prehranskih dopolnil ne zasledimo omemb respiratornih bolezni ter imunskega sistema. Prehranska dopolnila z vitaminom D večinoma navajajo vpliv na kosti, mišice in zobe, redkeje pa tudi na kri ter prebavila.

Tabela 2: Pregled nekaterih prehranskih dopolnil z vitaminom D na slovenskem spletnem trgu

Poimenovanje prehranskega dopolnila	Proizvajalec	Dostop
Vitamin D3	Nature's Way (ZDA)	https://www.vitamin.si/
Vitamin D3	NUTRILAB	https://www.nutrilab.si/
D-plus pršilo (25 ml)	Valens	https://www.lekarnar.com/
Vitamin D3 400 iu, kapsule za otroke (50 kapsul)	Terranova	https://www.lekarnar.com/
Vitamin D3, kapsule (100 kapsul)	Solgar	https://www.lekarnar.com/
Vitamin D3 400 IE, 180 kapsul	NOW	https://www.lekarnar.com/
DLux 1000 vitamin D3, pršilo (15 ml)	Betteryou	https://www.lekarnar.com/
DLux 3000 vitamin D3, pršilo (15 ml)	Betteryou	https://www.lekarnar.com/
Vitamin D3 Solarvit Pro Immun, tablete (60 tablet)	STADA	https://www.lekarnar.com/
Liposomski vitamin D3	CureSupport	https://www.lekarnar.com/
Bio-Vitamin D3, kapsule (40 kapsul)	Pharma Nord	https://www.lekarnar.com/
Bio-Vitamin D3 Mega Plus, kapsule (80 kapsul)	Pharma Nord	https://www.lekarnar.com/
Bio-Vitamin D3 Plus, kapsule (80 kapsul)	Pharma Nord	https://www.lekarnar.com/
Ultra Omega 3-D, kapsule (90 mehkih kapsul)	NOW	https://www.lekarnar.com/
Protectis D3, žvečljive tablete z okusom pomaranče	BioGaia	https://www.lekarnar.com/
NUTRILAB naravni vitamin K2+D3, 30 kapsul	NUTRILAB	https://www.lekarnar.com/
Bio-Calcium Plus K+D3, 60 tablet	Pharma Nord	https://www.lekarnar.com/

4.1.2.1. ČLANEK 1

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Quality Assurance Issues in the Use of Dietary Supplements, with Special Reference to Protein Supplements

Avtorji: Maughan, R. J.

Revija: The Journal of Nutrition

Leto objave: 2013

Članek razpravlja o varnosti uporabe prehranskih dopolnil ter njihovi verodostojnosti. Po mnenju avtorja je jemanje prehranskih dopolnil lahko tvegano in mora biti pristop k temu previden. V članku so kritično pregledane nevarnosti proizvodnje ter njenega slabega nadzora in pa pogosta prisotnost neobičajnih snovi v dopolnilih, ki lahko škodujejo zdravju. Avtor argumente utemeljuje s primeri raziskav. Pod drobnogled so postavljeni beljakovinski dodatki, ki jih pogosteje uporabljajo profesionalni športniki. Prehranska dopolnila lahko povzročajo več škode kot koristi, zato je potreben kritičen pristop, ki ga avtor v izbranem članku ponudi bralcu.

BISTVO ČLANKA

Raziskava splošne populacije v ZDA je pokazala, da 39 % odraslih, starih 19–30 let, ter 49 % odraslih, starih 31–50 let, uporablja suplemente. Če to primerjamo z uporabo dodatkov pri profesionalnih športnikih ter vojaških uslužbencih, opazimo, da je uporaba bolj razširjena med slednjimi kot med splošno populacijo. Posamezniki v raziskavah so med vzroki uporabe prehranskih dopolnil navedli izboljšanje zdravja, povečanje energije, povečanje mišične moči, izboljšano nastopanje.

Uporabniki proizvajalcem zaupajo, da bodo učinkovine v prehranskem dopolnilu imele ustrezen učinek, da bodo vse učinkovine navedene na oznaki izdelka ter da bodo v izdelku v navedeni ustrezni količini. Po mnenju avtorja pa to vedno ne drži. V dodatkih, kjer naj bi bile prisotne dražje učinkovine, je teh pogosto manj, kot je navedeno, ali pa jih v izdelku sploh ni. Zgodi se lahko, da je navedena dražja učinkovina zamenjana s cenejšim nadomestkom. Avtor v dokaz poda primer, kjer je bila pri nekaterih proteinskih suplementih dražja proteinska učinkovina nadomeščena s cenejšim melaminom. Prehranskim dopolnilom se brez navedbe dodaja tudi učinkovine, ki so sicer učinkovitejše kot navedene, a jih FDA prepoveduje. Izdelek lahko vsebuje sledi težkih kovin in snovi, škodljivih zdravju, kar sicer navajajo kot posledico kontaminacije zaradi slabega nadzora proizvodnje ter skladiščenja. V članku je bilo vse zgoraj navedeno potrjeno s pregledom proteinskih prehranskih dopolnil leta 2010, kjer je ConsumerLab preverjal 24 komercialno dostopnih proteinskih dodatkov. 31 % testirancev ni prestalo testa zagotavljanja kakovosti, 1 produkt je vseboval le majhen delež navedene proteinske učinkovine. Pregled proteinskih praškov je pokazal na kontaminacijo s svincom. Pri dveh proteinskih prehranskih dopolnilih dnevno bi vnos svinca znašal 6–18 mg, kar zadostuje za povzročitev tveganj pri nekaterih uporabnikih. V enkratnem odmerku dodatka je bilo prav tako 4 g sladkorja preveč.

Avtor je ugotovil, da uporaba nenavedenih učinkovin v dodatkih predstavlja problem predvsem pri profesionalnih športnikih. Olimpijski športniki so lahko pozitivni na testu dopinga, saj dodatki vsebujejo prepovedane snovi, kot so prohormoni, testosteron ter nandrolon. Če so prisotne v sledih, so lahko posledica kontaminacije, velikokrat pa so dodane namenoma za boljši učinek dodatka, čeprav lahko škodujejo zdravju uporabnika.

Avtor navaja težavnost identifikacije dodatkov, ki bi lahko predstavljali grožnjo posameznikovemu zdravju. Če so najdeni, so umaknjeni s trga. V članku je podan primer iz leta 2009, ko je FDA s trga umaknil vrsto izdelkov, ki so vsebovali hidroksicitronsko kislino, zaradi 23 poročil o resnih zdravstvenih težavah, kot so zlatenica, zvišane vrednosti jetrnih encimov ter poškodbe jeter, ki so vodile v presaditev jeter ter v enem primeru celo smrt zaradi odpovedi jeter.

Prehranska dopolnila so v primerjavi s hrano, v kateri najdemo vse potrebne hranilne snovi, veliko dražja, čeprav niso nujno učinkovitejša. Avtor ugotavlja možnost presežka hranilne snovi, prisotnega v odmerku dodatka, kar lahko pri uporabniku povzroči nadaljnje zdravstvene zaplete, še posebej ko imamo opravka z vitamini.

Članek celovito predstavi pomanjkljivosti in nevarnosti, ki se nanašajo na uporabo prehranskih dopolnil. Večina le-teh je posledica neverodostojnosti proizvajalca, ki poskuša zaobiti zakonodajo za večji zaslužek, kar lahko resno ogroža zdravje uporabnika. Verodostojnost in pa seveda varnost izdelka se preverjata s testiranjem s strani organizacij, kot je FDA, kljub temu pa avtor članka poudari tovrstno pomanjkljivo testiranje pri prehranskih dopolnilih. Le redki dostopni izdelki so testirani, rezultati testov pa nujno ne pokažejo realne slike, saj imajo omejeno občutljivost. Količine testirancev so lahko drugačne od količine dejanskega vnosa prehranskega dopolnila. V članku je pomanjkljivost analitičnih metod dokazana s primerom nandrolona v proteinskih praških. Če bi proteinski prašek vseboval 90 ng/g steroida, kot je nandrolon, ali enega izmed njegovih prekurzorjev, bi to pokazalo negativen rezultat na testu, če je bila limita zaznavanja nastavljena na 100 ng/g. Če pa bi bila testirana 25-gramska porcija tega produkta, ki vsebuje 2,3 mg steroida, obstaja velika možnost za pozitiven rezultat na testu za nandrolon, če je bil vzorec pridobljen nekaj ur po zaužitju dodatka.

Kot je ugotovil avtor članka, testiranja prehranskih dopolnil neredko pokažejo odstopanja od navedenih lastnosti izdelka: manjšo vsebnost ali celo odsotnost dragih učinkovin, nadomestitev dražje sestavine s cenejšo, neobičajne, zdravju škodljive sestavine, izdelke, kontaminirane s težkimi kovinami. Vse navedeno je zadosten razlog, da je potrebna pozornost pri uporabi prehranskih dopolnil, ki sicer lahko povzročijo več škode kot koristi, sploh glede na to, da njihovo delovanje znanstveno ni potrjeno, medtem ko je bilo njihovo škodovanje večkrat dokazano s poročili o zdravstvenih problemih, povezanih z uporabo določenih dodatkov. Testiranje izdelka pred vstopom na trg je tako ključnega pomena za preprečitev hujšega zdravstvenega oškodovanja velikega števila uporabnikov prehranskih dopolnil.

4.1.2.2. ČLANEK 2

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources

Avtorji: Dwyer, J. T.; Coates, P. M.; Smith, M. J.

Revija: Nutrients

Leto objave: 2018

Članek govori o znanstvenih ter regulacijskih težavah, ki se pojavljajo pri raziskavah varnosti, kakovosti ter učinkovitosti prehranskih dopolnil. Poudarek je na regulatornih težavah trga prehranskih dopolnil in globalni neenotnosti njihove razvrstitve.

BISTVO ČLANKA

Povpraševanje po prehranskih dopolnilih se v zadnjih letih povečuje, prav tako pa se zaradi nešteti izdelkov otežuje nadzor nad trgom. Leta 1994, ko se je v ZDA prvič uveljavil zakon DSHEA (Dietary Health and Education Act), je bila proizvodnja prehranskih dopolnil ocenjena na 4000 izdelkov. Po letu 2000 je bilo na trgu ZDA že 29.000 izdelkov, a s to skrajno rastjo je postalo očitno pomanjkanje analitičnih metod za regulacijo prehranskih dopolnil. Zdaj je na trgu ZDA na voljo okoli 85.000 izdelkov, proizvodnja pa še vedno narašča ter se razširja mednarodno. Po ugotovitvi avtorjev so se zaradi porasta števila ponujenih izdelkov pomnožila tudi vprašanja v zvezi z napačno identifikacijo sestavin, pomisleki glede skrbi o varnosti produkta, zagotavljanja kakovosti ter njene kontrole. Sestavine, uporabljene v prehranskih dopolnilih, so prehitale sposobnosti metod in strokovnega osebja za njihovo analizo.

Regulacija izdelkov je po mnenju avtorjev tako postala ključnega pomena za preprečitev hujših neželenih posledic pri uporabniku. Med dejavniki regulative sta ključna zagotovitev kvalitete in varnosti, prav tako pa morajo biti resnične vse podane trditve na izdelku in ne smejo biti zavajajoče.

Dosleden globalni pristop k regulatornim okvirjem ne obstaja, avtorji pa so poudarili, da vse bolj prihaja do izraza potreba po harmonizaciji le-teh na svetovni ravni. Regulatornim okvirjem so skupne nekatere težave. Primer so težave pri ovrednotenju dokazov za trditve na izdelkih, težave regulacijske umestitve dodatkov zaradi zabrisanih mej med prehranskimi dopolnili, zdravili ter konvencionalno hrano. Še posebej opazna je potreba po dvigu kakovosti izdelkov zaradi naraščajočega števila primerov z neželenimi učinki ter celo smrtnih primerov zaradi kontaminacije ali pa prisotnosti primesi v izdelku. Prav tako težavo predstavlja globalno delovanje, saj so sestavine prehranskih dopolnil velikokrat uvožene, s čimer pa narašča potreba po harmonizaciji zakonodaje ter regulacijskih okvirjev.

Večina držav prehranskih dopolnil ne uvršča v samostojno kategorijo, temveč jo obravnava kot podmnožico že obstoječe zakonodaje. V članku je navedena pogosta

uvrstitev kar med obstoječo regulatorno zakonodajo hrane ali zdravil, kar jih z njimi v legalnem smislu enači.

Avtorji ugotavljajo mnoge izzive, ki ostajajo pri zagotavljanju kakovosti, varnosti in učinkovitosti prehranskih dopolnil. Kakovost dodatkov pogosto ni ustrezna zaradi prisotnosti primesi in kontaminantov biološke ali kemične narave. Posebne izzive pri odkrivanju napačne identifikacije ali kontaminacije predstavljajo rastlinski izvlečki ter mešanice.

Poleg težav pri zagotavljanju kakovosti izdelkov je vprašljiva tudi varnost dodatka. Ta je večinoma odvisna od količine odmerka podanega dodatka. Če je enkratni odmerek previsok, lahko to pri uporabniku povzroča nadaljnje zdravstvene zaplete. Kot primer lahko vzamemo bolnike na dializi, ki redno prejemajo visoke odmerke kalcija ter aktivne oblike vitamina D. S tem lahko presežejo dopustno zgornjo mejo, kar lahko privede do kalcifikacije mehkih tkiv. Zelo visoki odmerki vitamina D lahko povzročijo škodo tudi pri ljudeh z normalno delujočimi ledvicami.

Dodatki na trgu v nekaterih državah kažejo le malo ali nobene dokazane učinkovitosti. Avtorji to dokažejo z nedavnim pregledom 63 naključnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanj prehranskih dopolnil pri odraslih na Zahodu. 45 jih je bilo dokazanih kot nekoristnih, 10 kot potencialno škodljivih, 2 kot potencialno koristna, 2 kot potencialno koristna in škodljiva hkrati ter 4 kot dejansko škodljivi. Le vitamin D in omega 3 maščobne kisline so imele relativno več koristi kot škode in so bile dokazane kot potencialno koristne.

Prehranska dopolnila so po mnenju avtorjev pomanjkljivo raziskano in relativno nepreverjeno področje zaradi številčnosti produktov ter zaradi pomanjkanja analitičnih metod za regulacijo izdelkov. Regulacija oglaševanih prehranskih dopolnil je ključnega pomena za preprečitev neželenih zdravstvenih učinkov pri uporabniku zaradi nezagotovljene varnosti, učinkovitosti ter kakovosti dodatka. V članku je poudarjena potreba po harmonizaciji zakonodaje ter razvrstitve prehranskih dopolnil na svetovnem trgu.

4.1.3. Primerjava trga zdravil in trga prehranskih dopolnil

Kot je razvidno iz člankov »Quality Assurance Issues in the Use of Dietary Supplements, with Special Reference to Protein Supplements« ter »Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources«, obstajajo jasne pomanjkljivosti na področjih učinkovitosti, varnosti ter kakovosti prehranskih dopolnil. V Sloveniji so prehranska dopolnila uvrščena med živila, zaradi česar se na njih nanaša krovna živilska zakonodaja. To jim omogoča vstop na trg brez dokazane učinkovitosti za zdravljenje bolezni in bolezenskih stanj, kar je ključno pri registraciji zdravil. Kljub njihovemu medicinsko usmerjenemu namenu prehranska dopolnila zaobidejo zakonodajo, ki se nanaša na zdravila, s tem pa tudi ključne zahteve glede kakovosti, učinkovitosti in varnosti.

Čeprav so zdravila bolj kontrolirana in v tem pogledu varnejša, so prehranska dopolnila opazno dostopnejša. Zaradi njihove umestitve med živila se lahko prosto oglašujejo ter prodajajo v živilskih trgovinah, kjer so enostavno dostopna povprečnemu potrošniku.

Vitamin D je očitno povezan z respiratornimi boleznimi ter imunskim sistemom, kljub temu pa obstaja zanemarljiva količina tovrstnih zdravil in prehranskih dopolnil. Glede na pomanjkljivosti na področju dodatkov se izrazito kaže potreba po razširitvi trga zdravil z vitaminom D, še posebej v povezavi z respiratornimi boleznimi in imunskim sistemom.

4.1.4. Raziskava vpliva vitamina D na COVID-19

4.1.4.1. ČLANEK 3

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Vitamin D Deficiency as Risk Factor for Severe COVID-19: a Convergence of Two Pandemics

Avtorji: De Smet, D.; De Smet, K.; Herroelen, P.; Gryspeerdt, S.; Martens G. A.

Revija: članek je predtisk in še ni bil objavljen

Leto objave: 2020

Avtorji študije so zasnovali retrospektivno opazovalno študijo z namenom, da raziščejo pomanjkanje vitamina D v belgijskem West Flandersu ter njegovo korelacijo z resnostjo okužbe z virusom COVID-19.

Udeleženci raziskave so bili bolniki, ki so bili okuženi z virusom COVID-19 ter bili hospitalizirani zaradi pljučnico med 1. marcem ter 7. aprilom 2020. Udeležencev je bilo 186, od tega 77 žensk in 109 moških. Raziskava je potekala v AZ Delta General Hospital v Roeselaru, Belgija.

Glavna meritev, ki so jo nadzirali pri bolnikih, je bila raven 25(OH)D (1,25-dihidroksivitamin D) pri bolnikih s COVID-19 glede na letni čas, starost in spolno ujemanje. Rezultate so primerjali s količino 25(OH)D pri sezonsko obolelih bolnikih, ki so se ujemale glede na spol in letni čas obolenja. Teh naključno izbranih bolnikov je bilo 2717, vzorce pa so dobili med 1. marcem in 30. aprilom 2020.

Podatki o količini 25(OH)D generalne populacije so bili vzeti iz vseh meritev 25(OH)D med 1. januarjem in 31. decembrom 2019. Vse skupaj je šlo za 16.274 zaporednih meritev pri naključno izbranih posameznikih.

Študijo je odobril tudi etični odbor AZ Delta, pri čemer so opustili ozaveščeno privolitev udeležencev, glede na to, da je študija temeljila na sekundarni analizi že obstoječih podatkov.

BISTVO ČLANKA

Študija je ugotovila, da je pri splošni populaciji (16.274 udeležencev) 42,0 % moških in 38,6 % žensk trpelo za pomanjkanjem vitamina D, z ravno (25(OH)D) pod 20 ng/mL (50 nmol/l). Udeleženci, starejši od 18 let, so kazali nižje količine 25(OH)D, torej večje pomanjkanje vitamina D, kot pa udeleženci mlajši od 18 let. Po pričakovanjih je bila stopnja 25(OH)D nižja v času zime in pomladi ter višja med poletjem in jeseni. V populaciji ljudi, starejših od 30 let, več kot 40 % populacije primanjkuje vitamina D v vseh letnih časih, razen med poletjem. Ponovno so moški bolj prizadeti. Vrh infekcij s COVID-19 je tako sovpadal s časom najnižje količine vitamina D, kjer je 48,6 % moških in 42,5 % žensk imelo premajhno količino vitamina D.

186 bolnikov, starih od 65 do 74 let, ki so bili hospitalizirani zaradi okužbe z virusom COVID-19, so testirali za pomanjkanje vitamina D. Rezultate so primerjali z rezultati meritev pri 2717 pacientih s podobno starostno razporeditvijo. Bolniki s COVID-19 so v tej primerjavi imeli še nižjo količino vitamina D kot kontrolna skupina. 58,6 % bolnikov z virusom COVID-19 je imelo prenizko količino vitamina D, medtem ko je bilo v kontrolni skupini teh bolnikov 42,5 %. Moški s COVID-19 so precej bolj prizadeti kot njihova kontrolna skupina, saj je pri COVID-19 67,0 % moških s pomanjkanjem vitamina D, v kontrolni skupini pa jih je 49,2 %. Zanimivo pa je, da ženske v skupini COVID-19 niso bile občutno bolj prizadete kot kontrolna skupina žensk. V skupini COVID-19 je bilo tako 46,8 % žensk, ki so imele premalo vitamina D, v kontrolni skupini pa jih je bilo 42,8 %.

Avtorji so pri bolnikih določili tri faze bolezni: zgodnja faza (faza 1), progresivna faza (faza 2) in vrh (faza 3). Stopnjo so določili s pomočjo CT-ja. Največ bolnikov je bilo v fazi 3. Zanimiva ugotovitev je, da se količina 25(OH)D zmanjšuje iz faze v fazo samo pri moških, pri ženskah ni bilo mogoče opaziti takšne povezave.

Avtorji so raziskali tudi druge povezave, ki bi lahko prav tako vplivale na rezultate in ustvarile le iluzijo povezave med vitaminom D in okužbo z virusom SARS-CoV-2. Našli niso nobenih motečih dejavnikov, kot so diabetes, kronična obolenja pljuč in bolezni koronarnih arterij, ki bi še lahko vplivali na rezultate.

Študija je ena izmed prvih na temo COVID-19, ki nazorno ilustrira povezavo med pomanjkanjem vitamina D in resnostjo (stopnjo) okužbe s SARS-CoV-2. Študija je pokazala na korelacijo med višjo stopnjo pomanjkanja vitamina D ter resnejšimi fazami bolezni, ki pa so zastopane pri hujši obliki pljučnice COVID-19. Znanstveno delo torej kaže na pomembno povezavo med pomanjkanjem vitamina D ter hujšo obliko COVID-19, ki ni povezana z drugimi faktorji. Poleg tega študija opozarja še na problem vsesplošne 'pandemije' pomanjkanja vitamina D.

Zaključimo lahko, da je najprej spremljanje količine, nato pa dodajanje vitamina D dobra izbira za blažji potek okužbe s COVID-19, poleg tega je dostopna glede zalog in tudi cene. Vse bolj se uveljavlja dejstvo, da je vitamin D močno podcenjen pri zdravljenju na številnih področjih, še posebej pri zdravljenju respiratornih obolenj, kot je tudi COVID-19.

Ena izmed pomanjkljivosti te študije je, da je meja ravni pomanjkanja vitamina D (25(OH)D) postavljena prenizko, torej pod 20 ng/mL, kar je manj kot 50 nmol/l. Sicer je znano, da endokrinologi postavljajo mejo normale nad 30 ng/mL, kar je 75 nmol/l. V tem primeru bi bili rezultati študije še bolj statistično značilni.

4.1.4.2. ČLANEK 4

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Lungs as Target of COVID-19 Infection: Protective Common Molecular Mechanisms of Vitamin D and Melatonin as a New Potential Synergistic Treatment

Avtorji: Giménez, V. M.; Inserra, F.; Tajer, C. D.; Mariani, J.; Ferder, L.; Reiter, R. J.; Manucha, W.

Revija: Life Sciences

Leto izida: 2020

Glavni vzrok smrti pri okužbi s COVID-19 je akutni respiratorni sindrom kot posledica poslabšanega vnetnega odziva, ki ga spremljata tudi nenadzorovani oksidativni stres ter vnetna reakcija v pljučih. Pomanjkanje zdravljenja te patologije je zaskrbljujoče za svetovno populacijo, še posebej pa za ljudi rizičnih skupin. Pregledni članek povzame vlogo, ki jo imata vitamin D in melatonin pri lajšanju simptomov COVID-19.

BISTVO ČLANKA

Avtorji poudarjajo pomen, ki ga imata vitamin D in melatonin v telesu. Kombinacija dodajanja melatonina in vitamina D bi tako lahko predstavljala izredno varno in dostopno metodo zdravljenja. Te molekule namreč modulirajo enake signalne poti, ki se nanašajo na protivnetne, antioksidativne, antifibrotične ter imunomodulatorne učinke v tkivih, še posebej v pljučih.

Članek predlaga novo možnost za zdravljenje (dodajanje vitamina D in melatonina), vendar pa poudarja, da so nujno potrebne klinične študije, ki raziskujejo področja, povezana s takšnim zdravljenjem. Potrebno bi bilo primerjati učinek melatonina in vitamina D posebej ter njun skupni učinek. Poleg tega avtorji predlagajo izvedbo študije, kjer bi vitamin D in melatonin dodajali bolnim in zdravim posameznikom, pozneje pa bi učinek primerjali.

Avtorji spodbujajo nadaljnje raziskave na tem področju in poudarjajo, da imata melatonin in vitamin D mnogo skupnih osnovnih mehanizmov, ki krepijo imunski sistem, ter tako telo že tudi pred infekcijo pripravita na patološke posledice infekcije, če pa do nje pride, zmanjšata smrtnost.

Čeprav obstaja v zvezi z učinkovitostjo vitamina D tudi nekaj kritik, so te, po mnenju avtorjev, zastarele študije, ki so bile zasnovane z mnogo napakami v samem eksperimentu. Študije so dandanes veliko bolj pazljivo zasnovane in tudi opozarjajo na čedalje večjo vlogo, ki jo igra vitamin D v našem telesu, še posebej med okužbo, kot je COVID-19.

4.1.4.3. ČLANEK 5

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths

Avtorji: Grant, W. B.; Lahore, H.; McDonnell, S. L.; Baggerly, C. A.; French, C. B.; Aliano, J. L.; Bhatta, H. P.

Revija: Nutrients

Leto objave: 2020

Pregledni članek se ukvarja z vplivom vitamina D na dihala, v času pandemije pa avtorji poskušajo določiti smernice za splošno populacijo ter za strokovno javnost.

BISTVO ČLANKA

Avtorji povzamejo dosedanje znanje o vplivu vitamina D na okužbe respiratornega trakta ter njegov vpliv na razplet influence ter COVID-19. Povzamejo tudi znanje o epidemiologiji in patologiji COVID-19 ter znanje povežejo z vitaminom D in njegovo vlogo pri zmanjševanju smrtnosti in tveganja za hujšo obliko obolenj.

Vitamin D preko mnogih mehanizmov zmanjšuje tveganje za okužbe. Ti mehanizmi vključujejo induciranje katelicidinov in defenzinov, ki lahko zmanjšajo stopnjo replikacije virusa. S tem se zmanjša koncentracija vnetnih citokinov, ki povzročajo vnetje in poškodujejo sluznico pljuč, kar vodi v pljučnico. Poleg tega pa povečajo koncentracijo protivnetnih citokinov.

Avtorji navajajo nekaj dokazov, da je vitamin D ključnega pomena pri okužbah, kot sta influenza in COVID-19. Eden od dokazov je, da je bil največji izbruh pandemije v času, ko so količine 25(OH)D (oz. vitamina D) najnižje. Znani so tudi dokazi, da prenizka količina 25(OH)D prispeva k akutnemu respiratornemu distresnemu sindromu (ARDS). Ugotovljeno je bilo tudi, da smrtnost narašča s starostjo in komorbidnostjo kroničnih bolezni – oba faktorja sta tesno povezana s pomanjkanjem vitamina D.

Avtorji na podlagi vseh dokazov predlagajo, da še posebej tisti, ki so v rizični skupini za influenco ali COVID-19, nekaj tednov jemljejo vitamin D3 v odmerku 10.000 IU/dan. Cilj tega je, da hitro dvignejo količino vitamina D, idealno nad mejo 0–60 ng/mL (100–150 nmol/L). Tistim, ki pa so že okuženi, bi morda koristila še višja koncentracija vitamina D.

Avtorji opozarjajo, da je za oceno teh priporočil potrebno izvesti randomizirane nadzorovane ter obsežne populacijske študije.

Članek poudarja, da je vitamin D dobra izbira za zdravljenje patoloških učinkov okužb na telo in spodbuja k nadaljnji raziskavi tega področja, ki po mnenju avtorjev predstavlja še neizkoriščen potencial.

4.1.4.4. ČLANEK 6

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Perspective: Improving Vitamin D Status in the Management of COVID-19

Avtorja: Ebadi, M.; Montano-Loza, A. J.

Revija: European Journal of Clinical Nutrition

Leto objave: 2020

Članek predlaga in podpira dodajanje vitamina D, še posebej rizičnim skupinam, z namenom, da se zmanjša tveganje za razvoj hujše oblike COVID-19 in posledično smrti.

BISTVO ČLANKA

Avtorji trdijo, da je zdravljenje COVID-19 popolnoma simptomatsko, pri čemer se uporablja kisikova terapija in pomoč pri dihanju z mehanskim predihavanjem. Razlog za to je pomanjkanje informacij in raziskav v zvezi vitaminom D.

Članek ugotavlja, da ima vitamin D učinek na razširjanje in aktivnost celic imunskega sistema, poleg tega lajša simptome in stres, pod katerim je telo ob tovrstni infekciji. Izboljšanje ravni 25(OH)D v krvi upočasni razvoj bolezni in izboljša bolnikove možnosti za preživetje.

Avtorji predlagajo jemanje visokega odmerka vitamina D en teden, temu pa naj sledi obdobje dveh tednov, ko naj bolniki jemljejo nekaj tisoč IU/dan vitamina D. To naj bi zadostovalo, da se raven vitamina D zviša in predvidoma sproži izboljšanje kliničnega statusa in prognoze.. Kljub temu pa avtorji poudarjajo, da so potrebne prospektivne klinične študije, ki bi potrdile te domneve in pomagale, da premagamo ovire pri našem trenutnem razumevanju pomožnega zdravljenja infekcij, kot je COVID-19, z vitaminom D.

Avtorji menijo, da je empirični poseg z vitaminom D klinična odločitev, ki jo je mogoče utemeljiti s tveganjem za oslavljen imunski sistem. Če upoštevamo, da je vitamin D zelo varen in neinvaziven za klinično uporabo ter da ima direkten pozitiven učinek na telo, je dodajanje vitamina D kot praktična terapevtska intervencija po mnenju avtorjev velikega kliničnega in ekonomskega pomena.

4.1.4.5. ČLANEK 7

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Potential Role of Vitamin D in the Elderly to Resist COVID-19 and to Slow Progression of Parkinson's Disease

Avtorji: Hribar, C. A.; Cobbold, P. H.; Church, F. C.

Revija: Brain Sciences

Leto objave: 2020

Članek se ukvarja z možnostjo zdravljenja COVID-19, ki vključuje dodajanje vitamina D. Poleg tega avtorji dodajajo tudi vpliv vitamina D na Parkinsonovo bolezen ter posledično izboljšanje kvalitete življenja teh bolnikov.

BISTVO ČLANKA

Avtorji so v članku prepoznali, da je dodajanje vitamina D, v obliki vitamina D3 dobra izbira za zdravljenje COVID-19, predvsem zaradi njegovih antiviralnih lastnosti.

Članek ugotavlja, da postaja vse bolj očitno, da imajo starejši posamezniki višjo stopnjo tveganja za hujšo obliko okužbe z virusom COVID-19. Starejšim tudi bolj primanjkuje vitamina D zaradi različnih bioloških in vedenjskih dejavnikov. Še posebej izpostavljeni pa so ravno ostareli posamezniki s Parkinsonovo boleznijo. Dodajanje vitamina D tako po trditvah avtorjev pozitivno vpliva še na zdravljenje Parkinsonove bolezni.

Avtorji na podlagi pregledane literature zaključujejo, da bi dnevna doza dodanega vitamina D morala znašati 2000–5000 IU/dan. Dodajanje vitamina D, najbolje v obliki prej omenjenega D3, tako lahko starejšim izboljša imunski sistem in posledično nudi dodatno zaščito pred hudo obliko COVID-19.

4.1.4.6. ČLANEK 8

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Vitamin D: A simpler alternative to tocilizumab for trial in COVID-19?

Avtor: Silberstein, M.

Revija: Medical hypotheses

Leto objave: 2020

Članek, ki je napisan v obliki pisma urednikom, se ukvarja s hipotezo, da ima pomanjkanje vitamina D vlogo pri tem, kako huda je oblika bolezni COVID-19. Del hipoteze je tudi trditev, da bi zdravljenje z dodajanjem vitamina D lahko predstavljalo boljše alternativo zdravljenju s tocilizumabom.

BISTVO ČLANKA

Avtorica pove, da obstajajo dokazi, da je tocilizumab, imunosupresivno zdravilo, lahko potencialna terapevtska možnost za bolnike s hudimi oblikami koronavirusne bolezni COVID-19. Na podlagi retrospektivne primerjave ravni vitamina D v predhodno pridobljenih vzorcih krvi med preživeli in potrjenimi smrtnimi žrtvami bi lahko, po mnenju avtorice postavili smernice za vsesplošno dodajanje vitamina D. To bi predstavljalo veliko manj invazivno in telesu prijaznejšo metodo zdravljenja, ki hkrati ne predstavlja takšnega finančnega bremena kot zdravljenje s tocilizumabom.

4.1.4.7. ČLANEK 9

SPLOŠNI PODATKI:

Naslov: Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19)

Avtor: Alipio, M. M

Revija: članek je predtisk in še ni bil objavljen

Leto objave: 2020

Filipinska študija je uporabila že obstoječe podatke o bolnikih, ki so imeli potrjeno okužbo s COVID-19. Podatke je avtor dobil iz treh južnoazijskih bolnišnic. Udeležencev je bilo 212. Avtor je dobil le podatke o kliničnih značilnostih posameznega primera in količino 25(OH)D. Podatke je statistično obdelal z namenom, da dokaže povezavo med količino 25(OH)D in resnostjo okužbe s COVID-19. Gre za retrospektivno multicentrično študijo.

BISTVO ČLANKA

Avtor je ugotovil, da je imela večina od 212 primerov normalno obliko COVID-19. Količina 25(OH)D je bila najnižja v hujših primerih COVID-19, v najbolj blagih oblikah pa je bila količina najvišja. Povezava med kliničnim izidom bolezni in količino vitamina D je, po avtorjevih besedah, gotovo prisotna in statistično pomembna. Večina udeležencev je trpela za pomanjkanjem vitamina D, toda velik del ni imel kritično nizke količine 25(OH)D.

Rezultati študije predlagajo hipotezo, da višja raven 25(OH)D v telesu lahko bodisi izboljša klinične rezultate ali pa ublaži najslabše (resne in kritične) izide, nižanja raven 25(OH)D pa v telesu lahko poslabša klinični potek COVID-19 pri bolnikih. Študija je privedla do zaključka, da je ob prenizki količini 25(OH)D 8-krat bolj verjetno, da se bo pri bolniku razvila hujša oblika bolezni. Če pa so količine 25(OH)D dovolj visoke, je skoraj 20-krat bolj verjetno, da bo bolezen ostala pri blagi obliki.

Študija daje zdravnikom in snovalcem zdravstvene politike veliko pomembnih informacij. Dodatek vitamina D bi lahko izboljšal klinične rezultate okuženih bolnikov s COVID-19 in predstavljal neinvazivno zdravljenje, ki že v zgodnji fazi razvoja kaže statistično pomembnost. Avtor sicer poudarja, da bi bile nujno potrebne raziskave v obliki obsežnih naključnih kliničnih študij ter populacijskih študij za oceno tega priporočila.

4.1.4.8. ČLANEK 10

SPLOŠNI PODATKI:

Naslov: Vitamin D supplementation in the COVID-19 pandemic

Avtorji: Siuka, D.; Pfeifer, M.; Pinter, B.

Revija: Mayo Clinic Proceedings

Leto objave: 2020

Članek, ki je napisan v obliki pisma urednikom, predlaga uporabo vitamina D za zmanjševanje obolevnosti in smrtnosti pri ogroženih skupina za COVID-19.

BISTVO ČLANKA:

Avtorji prepoznavajo, da ima pandemija COVID-19 ogromen vpliv na zdravstvo ekonomijo ter posameznika.

Glede na raziskave, ki se ukvarjajo z vlogo vitamina D v preprečevanju akutnih respiratornih okužb, avtorji smiselno domnevajo, da bi bilo dodajanje vitamina D dobro tudi pri zdravljenju COVID-19. Pomanjkanje vitamina D je še posebej prisotno med starejšimi posamezniki, kadilci, ter pri tistih s prekomerno telesno težo in kroničnimi boleznimi (npr.: hipertenzija, sladkorna bolezen ter številne gastroenterološke bolezni). To so točno tiste skupine, ki so, po besedah avtorjev, rizične in imajo bolj pogoste zaplete pri COVID-19 in tudi višjo smrtnost.

Študije, ki raziskujejo dodajanje vitamina D so pokazale, da vitamin D izboljšuje prirojeno imunost (takojšen odziv makrofagov na vdor virusov in bakterij v sluznico), s čimer se zmanjša pojavnost in resnost akutnih okužb dihal. Ta učinek zahteva zadostno raven 25(OH)D3. Zadostna raven 25(OH)D3 je namreč ključnega pomena, saj makrofagi aktivirajo 25(OH)D3 v hormon D (kalcitriol), ta pa aktivira gene za sintezo protimikrobnih dejavnikov, ki uničujejo viruse (npr.: SARS-CoV-2), glive, in bakterije. Vitamin D prav tako modulira celični imunski odziv in blaži citokinski vihar - dogodek, ki je velikokrat usoden pri pljučnici, ki jo povzroči SARS-CoV-2.

Članek pove, da so v Sloveniji strokovnjaki svetovali zdravnikom, naj dodajajo vitamin D ogroženim posameznikom. Avtorji pa nagovarjajo tudi širšo zdravstveno skupnost, naj urgentno upošteva vpliv vitamina D na respiratorne bolezni in COVID-19 in jo spodbujajo k dodajanju vitamina D pri rizičnih skupinah.

4.1.5. Raziskava vpliva vitamina D na respiratorne bolezni

4.1.5.1. ČLANEK 11

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Vitamin D Effects on Lung Immunity and Respiratory Diseases

Avtorji: Hansdottir, S.; Monick, M. M.

Knjiga: Vitamins and Hormones

Leto objave: 2011

BISTVO ČLANKA

Obravnavana sta specifična presnova in pomen vitamina D za pljuča, imunske učinke vitamina D in potencialno vlogo vitamina D pri razvoju in zdravljenju pljučnih obolenj. V besedilu je omenjena povezava med nizko ravno vitamina D in mikobakterijskimi okužbami, respiratornimi virusnimi okužbami in astmo. Omenjene so tudi mehanske študije, ki so pokazale, da 1,25(OH)₂D vpliva na celične mehanizme, ki so pomembni za prepoznavanje in ubijanje patogenov ter za kontrolo pridobljenih imunskih funkcij v pljučih. Avtorja s pregledom literature prideta do zaključka, da lahko vitamin D igra pomembno vlogo pri razvoju bolezni dihal, vendar pri tem ostaja še veliko neodgovorjenih vprašanj, saj poteka še veliko pomembnih kliničnih raziskav, ki pregledujejo učinke dodatka vitamina D na mikobakterijske okužbe, okužbe dihal, astmo in KOPB (kronična obstruktivna pljučna bolezen).

4.1.5.2. ČLANEK 12

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Effect of Vitamin D Supplementation to Reduce Respiratory Infections in Children and Adolescents in Vietnam: A Randomized Controlled Trial

Avtorji: Loeb, M.; Dang, A. D.; Thiem, V. D.; Thanablan, V.; Wang, B.; Nguyen, N. B.; Tran, H. T. M.; Luong, T. M.; Singh, P.; Smieja, M.; Maguire, J.; Pullenayegum, E.

Revija: Influenza and Other Respiratory Viruses

Leto objave: 2019

Študija je potekala na vietnamski univerzi McMaster in tamkajšnjem Nacionalnem inštitutu za higieno. Sodelovalo je skupno 1300 zdravih otrok in mladostnikov, starih od 3 do 17 let, iz okrožja Thanh Liem v Vietnamu. Ti so 8 mesecev randomizirano prejeli vitamin D (14.000 IU tedensko) ali placebo. Članek je naključna nadzorovana študija.

BISTVO ŠTUDIJE

Cilj raziskave je bil določitev, ali dopolnitve vitamina D zmanjšujejo možnost okužbe z gripo in z drugimi virusnimi okužbami zgornjih dihal.

Iz raziskave so ugotovili, da jemanje vitamina D, v odmerku 14.000 IU na teden za obdobje 8 mesecev, ni imelo statistično pomembnega vpliva na število okužb z gripo pri sicer zdravih otrocih in mladostnikih. Kljub temu pa je dopolnilo znatno zmanjšalo druge virusne respiratorne okužbe, in sicer za približno 25 %.

Raziskovalci so tako prišli do zaključka, da ima dopolnitev vitamina D lahko zmerno vlogo pri zmanjševanju respiratornih virusnih okužb.

4.1.5.3. ČLANEK 13

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: A Review of Vitamin D Effects on Common Respiratory Diseases: Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Tuberculosis

Avtorji: Hejazi, M. E.; Modarresi-Ghazani, F.; Entezari-Maleki, T.

Revija: Journal of Research in Pharmacy Practice

Leto objave: 2016

BISTVO ČLANKA

Pregledni članek obravnava povezavo med pomanjkanjem vitamina D in tveganjem za razvoj respiratornih obolenj, kot so astma, KOPB in tuberkuloza. Avtorji po pregledu literature pridejo do ugotovitve, da so za dokončno potrditev pozitivnega vpliva vitamina D na respiratorna obolenja potrebne večje klinične raziskave in več primerljivih podatkov. Ne glede na to, pa po njihovem mnenju še vedno ostaja velika verjetnost, da povezava res obstaja, čeprav prepričljivih raziskav o tem še ni. Avtorji menijo, da bi z dokazom povezave omogočili preprosto in cenovno ugodno zdravljenje pomanjkanja vitamina D, ki bi lahko posledično rešilo številne težave, ki se pojavljajo pri respiratornih obolenjih. Prav tako omenijo, da je pomanjkanje vitamina D svetovni javnozdravstveni problem, zato je po njihovem mnenju izredno pomembno in priporočljivo, da pomanjkanje diagnosticiramo in zdravimo. Države pa bi po mnenju avtorjev morale sprejeti previdnostne ukrepe, s katerimi bi ljudi podučile o pomenu vitamina D za naše zdravje in jih spodbudile k preživljanju več časa na sončni svetlobi.

4.1.5.4. ČLANEK 14

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Unexpected Actions of Vitamin D: New Perspectives on the Regulation of Innate and Adaptive Immunity

Avtorji: Adams, J. S.; Hewison, M.

Revija: Endocrinology & Metabolism

Leto objave: 2008

BISTVO ČLANKA

Članek obravnava vlogo vitamina D, ki sega zunaj njegove uveljavljene vloge v skeletni homeostazi, s posebnim poudarkom na njegovih imunomodulatornih lastnostih. Gre za pregledni članek.

Neklasični učinki vitamina D so znani že vrsto let, šele pred kratkim pa so se začeli uveljavljati kot ključni sestavni del njegove vloge v človeški fiziologiji. K njihovi uveljavitvi pripomorejo zlasti študije, ki so nam posredovale dokaze, ki kažejo, da je tkivno specifična sinteza aktivnega 1,25(OH)₂D iz predhodnika 25(OH)D pomembna tako za prirojen kot pridobljen imunski sistem. Avtorja menita, da te študije skupaj s populacijskimi podatki, ki dokumentirajo razširjenost pomanjkanja vitamina D, poudarjajo klinični pomen teh prej nepričakovanih učinkov vitamina D. Avtorja omenita tudi meta-analizo, objavljeno leta 2007, v kateri so bili predstavljeni podatki, ki kažejo na to, da je z nadomeščanjem vitamina D povezano zmanjšano tveganje za umrljivost zaradi katerega koli vzroka. V članku pa je omenjen tudi izziv, s katerim se soočajo raziskovalci in klinični zdravniki, ki se ukvarjajo z vitaminom D. Ta je predvsem zagotovitev boljše opredeljenih parametrov za upravljanje statusa vitamina D.

4.1.6. Raziskava vpliva vitamina D na imunski sistem

4.1.6.1. ČLANEK 15

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity

Avtorji: Vanherwegen, A. S.; Gyeemans, C.; Mathieu, C.

Revija: Endocrinology and Metabolism Clinics of North America

Leto objave: 2017

BISTVO ČLANKA

Avtorji preglednega članka obravnavajo vitamin D in njegovo povezanost s povečanim tveganjem za različne avtoimunske in nalezljive bolezni. Njihov pregled povzame in kritično ovrednoti genetske, epidemiološke, predklinične in interventne študije, s katerimi razkrijejo vlogo in način delovanja vitamina D in bioaktivnega presnovka 1,25 (OH) 2D pri motnjah imunskega sistema.

S pregledom tako pridejo do ugotovitve, da so podatki o potencialni klinični uporabi dopolnil, ki vsebujejo vitamin D, pri avtoimunskih in nalezljivih boleznih še precej omejeni, čeprav študije *in vitro* kažejo, da imajo vitamin D in njegovi presnovki odločilno vlogo pri modulaciji fenotipa in funkcije imunskih celic. To avtorji pripišejo majhnemu odmerku vitamina D, ki je bil uporabljen v študijah. Uporaba varnih odmerkov pa je po njihovem mnenju zelo obetavno orodje za nadaljnje raziskovanje in izkoriščanje terapevtskega potenciala vitamina D.

4.1.6.2. ČLANEK 16

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Vitamin D and Immune System

Avtorji: Mosaad, Y. M.; Mostafa, M.; Elwasify, M.; Youssef, H. M.; Omar, N. M.

Revija: Vitamins & Minerals

Leto objave: 2017

BISTVO ČLANKA

Ta pregledni članek obravnava vpliv vitamina D na prirojeni in pridobljeni imunski sistem ter vpliv dodatkov vitamina D na imunski sistem posameznika, ki trpi za pomanjkanjem vitamina D.

Avtorji pridejo do ugotovitve, da je vpliv vitamina D na človeško imunost močno odvisen od statusa vitamina pri posamezniku. Zato sta pomanjkanje ali nezadostnost vitamina D lahko povezana s povečano možnostjo za okužbo. Ugotovijo tudi, da je raven 25-hidroksivitamina D (25(OH)D) pri posamezniku najzanesljivejša metoda za ugotavljanje statusa vitamina D. Tako pridejo do zaključka, da imajo pri posameznikih s pomanjkanjem vitamina D njegovi nadomestki pozitivne učinke na imunski sistem.

4.1.6.3. ČLANEK 17

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Vitamin D, Innate Immunity and Upper Respiratory Tract Infection

Avtor: Bartley, J.

Revija: The Journal of Laryngology & Otology

Leto objave: 2010

BISTVO ČLANKA

Gre za pregledni članek o vplivu vitamina D na prirojeno imunost in okužbo dihal. Ponuja pregled trenutnega znanja o vplivu vitamina D na imunost v zgornjih dihalnih poteh.

V članku je omenjeno, da so na prehodu v dvajseto stoletje ultravijolično svetlobo uspešno uporabljali za zdravljenje tuberkuloze kože. Do dvajsetih let prejšnjega stoletja je bilo izpostavljanje soncu tako prepoznano kot učinkovit način zdravljenja pljučne tuberkuloze in drugih okužb dihal. Po pojavu penicilina in sulfanilamida po prvi svetovni vojni se je ideja o tem, da nas redno izpostavljanje soncu zaščiti pred okužbo, hitro pozabila. Vendar pa so v zadnjem desetletju raziskave protimikrobnega delovanja vitamina D dale nov vpogled v to zgodovinsko odkritje.

Avtor poudari nedavne laboratorijske in epidemiološke podatke, ki kažejo, da ima vitamin D pomembno vlogo tako pri prirojeni kot tudi pridobljeni imunosti. To je povezano z vplivom vitamina D na proizvodnjo katelicidina, ki je eden izmed pomembnejših antimikrobnih peptidov zgornjih in spodnjih dihalni poti. Na proizvodnjo katelicidina bolj natančno vpliva biološko aktivni 1,25-(OH)₂D, ki vpliva na promotor gena za katelicidin. Tako so po avtorjevem mnenju ustrezne ravni 25(OH)D potrebne za aktiviranje proizvodnje katelicidina in izboljšanje delovanja makrofagov in prirojene imunosti.

Avtor pride do zaključka, da ima vitamin D lahko pomembno vlogo pri uravnavanju prirojene imunosti v zgornjih dihalnih poteh. Nizka raven vitamina D pa je na ta način povezana s povečano pogostostjo okužbe zgornjih dihal.

4.1.7. Primerjava področij s pomanjkanjem vitamina D in področij s COVID-19

4.1.7.1. ČLANEK 18

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Editorial: Low Population Mortality from COVID-19 in Countries south of Latitude 35 Degrees North Supports Vitamin D as a Factor Determining Severity

Avtorja: Rudnick, S.; Bonkovsky, H. L.

Revija: AP&T

Leto objave: 2020

Avtorji so v tem preglednem članku, ki je zapisan v obliki uvodnika, raziskovali povezavo med nizkimi stopnjami smrtnosti v državah južne poloble ter pomanjkanjem vitamina D. S pregledom statistike so nazorno prikazali, da med vitaminom D in COVID-19 obstaja povezava.

BISTVO ČLANKA

Med državami obstajajo precej velike razlike v številu mrtvih zaradi COVID-19. Postaja tudi čedalje bolj jasno, da imajo države na južni polobli, ko je na severni polobli zima ali pomlad, precej manjšo stopnjo smrtnosti. Seveda obstaja argument, da se je virus tja razširil šele kasneje in da te države enostavno zaostajajo. Toda s časom ta argument čedalje manj drži, saj je potek pandemije v državah pod 35° severne geografske širine veliko bolj ugoden kot potek pandemije v državah, ki ležijo nad tem vzporednikom. Poleg tega je 35° severne geografske širine tudi meja, nad katero ljudje med zimo nimajo dovolj visoke ravni vitamina D. To aktivno kaže na povezavo med pandemijo COVID-19 ter geografsko lego, ki vpliva na količino vitamina D.

Avtorji omenjajo tudi, da je v nordijskih državah res malo smrti zaradi COVID-19, toda v teh državah je pomanjkanje vitamina D redko, najverjetneje zaradi razširjene prakse dodajanja vitamina D. V Italiji in Španiji pa je stopnja pomanjkanja vitamina D precej visoka. Pomanjkanje vitamina D je povezano s hipertenzijo, sladkorno boleznijo, oslabljenim imunskim sistemom in prekomerno telesno težo. Vsi ti faktorji so povezani tudi s povečanim tveganjem za hudo obliko COVID-19.

Članek poudarja, da obstaja že precejšen nabor študij, ki kažejo na pomembno vlogo vitamina D pri uravnavanju in zatiranju vnetnega citokinskega odziva dihalnih epitelijskih celic in makrofagov proti različnim patogenom, vključno z respiratornimi virusi. Kljub temu pa avtorji poudarjajo, da je na tem področju nujno potrebno še veliko raziskav, še posebej o direktnem vplivu vitamina D na okužbo s COVID-19. Glede na to, da bo večina populacije severne hemisfere v zimskem času trpela za pomanjkanjem vitamina D, avtorji nagovarjajo vlade držav, da spodbujajo dodajanje vitamina D, še posebej v času karantene.

Članek statistično obravnava vpliv vitamina D na pandemijo COVID-19 in zaključi, da so v državah, kjer so ljudje ogroženi zaradi pomanjkanja vitamina D, ukrepi na tem področju ključni.

4.1.7.2. ČLANEK 19

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: Latitude Dependence of the COVID-19 Mortality Rate – a Possible Relationship to Vitamin D Deficiency

Avtor: Braiman, M. S.

Revija: dostopno na eKnjižnici SSRN

Leto objave: 2020

Gre za pregledni članek, ki s pomočjo statistike obravnava povezavo med lego držav (geografsko širino) in stopnjo umrljivosti za COVID-19. Avtor želi opozoriti in potrditi preprosto hipotezo: obolevnost in umrljivost pri COVID-19 sta povezana s pomanjkanjem vitamina D.

BISTVO ČLANKA

Avtor trdi, da je geografska širina, na kateri se nahajajo države, povezana s stopnjami umrljivosti v teh državah. Ta povezava je precej dobro vidna iz splošne statistike, opazijo pa se odstopanja. Razlog za ta odstopanja naj bi bilo pomanjkanje vitamina D – količine vitamina D v posameznih državah se popolnoma ujemajo z odstopanji, ki jih drugače ne znamo razložiti.

Primer takega odstopanja so skandinavske države, ki jih omenja tudi prejšnji članek. Čeprav bi pričakovali visoko stopnjo pomanjkanja vitamina D zaradi manj sončne svetlobe in posledično tudi več smrti zaradi COVID-19, so študije ugotovile ravno nasprotno. Nordijske države imajo izredno nizko stopnjo pomanjkanja vitamina D, najverjetneje zaradi razširjenosti dodajanja vitamina D (študija, ki jo citira avtor, je ugotovila, da 44 % žensk uporablja ribje olje in mleko z vitaminom D, odstotek pa je še veliko višji pri starejši populaciji). Posledično imajo zelo nizko stopnjo umrljivosti za okužbo COVID-19.

Še en primer odstopanja je Indonezija. Države, ki ležijo na podobni geografski širini kot Indonezija, v času nastanka članka niso zabeležile niti približno toliko primerov smrti. Tudi količina vitamina D bi morala biti visoka, saj je država relativno blizu ekvatorja. Študije pa so ugotovile, da ima Indonezija zelo visoko stopnjo pomanjkanja vitamina D, še posebej pri ženskah. Razlogi za to so premalo ukvarjanja z rekreativnimi športi, izredno malo dodajanja vitamina D ter dejstvo, da velika večina indonezijskih žensk dela v notranjih prostorih.

Tretji primer odstopanja od statistike, ki sugerira, da naj bi države južne hemisfere imele manjšo stopnjo umrljivosti, pa so Filipini. Država je zabeležila resnično visoke število umrlih. Avtor navaja, da so študije iz leta 2014 potrdile in razložile, zakaj imajo Filipini nepričakovano visoko stopnjo pomanjkanja vitamina D med prebivalci. Še posebej za tem

trpijo ženske in poleg razlogov, omenjenih pri Indoneziji, študije, ki jih citira avtor, ugotavljajo, da je na Filipinih pogosta izrazito prekomerna uporaba sončnih krem.

Kot je razvidno iz članka, ima statistika, ki povezuje geografsko širino in stopnjo umrljivosti za COVID-19, nekaj velikih odstopanj. Ko pa upoštevamo še količino vitamina D, se vse popolnoma ujema. Avtor tako opozarja, da povezava med lažjim potekom COVID-19 in količino vitamina D obstaja, države pa bi morale pospešiti testiranje za COVID-19 in vitamin D ter tako ustvariti novo statistiko, ki bi potrdila hipotezo: obolevnost in umrljivost pri okužbi s COVID-19 sta povezana s pomanjkanjem vitamina D.

4.1.7.3. ČLANEK 20

SPLOŠNI PODATKI

Naslov: 'Scientific Strabismus' or Two Related Pandemics: COVID-19 & Vitamin D Deficiency

Avtorji: Kara, M.; Ekiz, T.; Ricci, V.; Kara, Ö.; Chang, K.; Özçakar, L.

Revija: The Nutrition Society

Leto objave: 2020

Nova pandemija COVID-19 kaže podobne vzorce kot sezonska gripa. Članek obravnava povezavo med legami držav in COVID-19 ter to naknadno poveže s količino vitamina D. Avtorji zasnujejo tudi smernice in nasvete za ravnanje v času pandemije.

BISTVO ČLANKA

COVID-19 kaže določene vzorce, kar se tiče geografske širine, letnega časa, povprečne temperature in vlažnosti – vse to pa je odvisno od geografske lege države.

Avtorji opažajo, da se COVID-19 še posebej hitro širi v državah srednje severne geografske širine s povprečnimi temperaturami od 5 do 10 °C in nizko stopnjo vlage.

Prenizka količina vitamina D je bila, vsaj v Evropi, opisana kot pandemija. Študije kažejo, da 40 % Evropejcev nima zadostne količine 25(OH)D in da je kar 13 % ljudi s hudim pomanjkanjem na tem področju. Obstaja tudi povezava med razširjenostjo COVID-19, prizadetimi državami in pripadajočimi geografskimi širinami.

Države, kjer imajo prebivalci izrazito nizke količine vitamina D, imajo tudi slabe epidemiološke slike in višjo smrtnost, poleg tega pa še več hujših primerov: Francija, Iran, Portugalska ... Po drugi strani pa so države, kot so Norveška, Finska, Švedska in Danska izredno uspešne pri zajezitvi pandemije, saj imajo izredno malo smrtnih žrtev in hudih primerov. V teh državah je odstotek ljudi, ki imajo premalo vitamina D skoraj 0 %. Kljub neugodnim razmeram so te države tak rezultat dosegle z dodajanjem vitamina D, to pa je odličen dokaz, da metoda deluje in ima še veliko potenciala.

Na podlagi vsega povedanega avtorji spodbujajo, da se razišče uporaba vitamina D kot zelo varna in učinkovita metoda za reševanje dveh javnozdravstvenih problemov: pomanjkanja vitamina D in pandemije COVID-19.

4.2. INTERVJU

Med pisanjem raziskovalne naloge smo pregledale veliko znanstvene literature, zdelo pa se nam je, da bi strokovno mnenje dodalo še dodatno težo naši raziskavi. Profesionalno mnenje in praktično znanje strokovnjaka je doprineslo realen vpogled v temo, ki smo jo raziskovale. Tako smo lahko naš pregled literature ovrednotile in rezultate analize primerjale z dejanskim stanjem. Avtorice se iskreno zahvaljujemo za to priložnost.

- **S čim se v svojem zdravniškem poklicu prvenstveno ukvarjate, kaj je ožje področje vašega poklica?**

Po poklicu sem internist, specialist gastroenterolog. Ožje področje, s katerim se še posebej ukvarjam v gastroenterologiji, so malabsorpcijski sindromi. Zlasti veliko se ukvarjam z bolniki s celiakijo in pankreatično eksokrino insuficienco, pri katerih je pomanjkanje D vitamina zelo pogosto

- **S katerimi obolenji in/ali težavami bolnikov se v svoji praksi največ srečujete?**

V praksi se torej največ srečujem prav z bolniki, ki imajo maldigestijo in posledično malabsorpcijo bistvenih sestavin, ki jih telo potrebuje, vključno z maščobotopnimi vitamini, med katerimi najpogosteje primanjkuje prav vitamina D.

Med gastroenterološkimi bolniki, ki jim primanjkuje vitamina D, so bolniki s celiakijo, bolniki z boleznimi jeter, vključno z jetrno cirozo, boleznimi trebušne slinavke, boleznimi tankega črevesa, vključno s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB), in drugimi obolenji. V zimskih mesecih pa praktično ugotavljam, da ima večina bolnikov v dispanzerju za boleznimi prebavil nizke vrednosti vitamina D, zlasti prednjačijo starostniki.

- **Kaj vas je v vaši profesionalni karieri napeljalo na razmišljanje o povezavi med vitaminom D in respiratornimi obolenji? Ste morda pri svojih bolnikih opazili kakšno tovrstno povezavo?**

Že od začetka januarja 2020 sem z veliko zaskrbljenostjo in natančnostjo sledil poročilom iz tujine o epidemiji nove bolezni COVID-19 in poglobljeno razmišljal o možnostih preventive in potencialnega zdravljenja, zlasti kako preprečiti tragedijo v slovenskem prostoru. Ker je šlo za respiratorno okužbo, sem vzporednice, kolikor se je dalo, potegnil s preostalimi respiratornimi virusnimi okužbami, ki pa se v poletnih mesecih izredno redko pojavljajo, vključno z gripo. Zakaj? Ena redkih razlik med fiziološkimi procesi telesa pozimi in poleti je izpostavljenost soncu, sončnim žarkom in natančneje UVB-žarkom, ki omogočajo konverzijo vitamina D₂ (ergosterolola) v vitamin D₃ (holekalciferol). Sodobni način življenja je vezan večinoma na zaprte prostore, množica ljudi je premalo izpostavljena soncu, v zimskih mesecih pa je glede na študije potrebno, da bi bil človek izpostavljen soncu

več kot 2 uri dnevno, kar je praktično nemogoče (danska študija). Vitamina D3 je v hrani izredno malo (ribe severnih morij in jajčni rumenjaki), zato v sodobnem času lahko govorimo kar o epidemiji pomanjkanja vitamina D. Že vrsto let po določanju ravni vitamina D svojim bolnikom svetujem njegovo uživanje in večina je opazala ugodne učinke (manj okužb in boljše telesno počutje, manj depresije, boljše mišična moč). V poletnih mesecih pa nasprotno: nekateri so soncu izpostavljeni preveč, kar lahko predstavlja veliko tveganje za kožnega raka.

- **Kakšno je vaše mnenje o opravljenih študijah – ali je povezava med vitaminom D in respiratornimi obolenji že dovolj raziskana? Kakšne študije morda še manjkajo?**

Obstaja množica študij, tako observacijskih kot interventnih randomiziranih dvojno slepih študij, ki so potrdile ugodne učinke vitamina D na respiratorne okužbe, prav tako pa tudi metaanalize, ki so tudi večinoma potrdile ugodne učinke tako na virus gripe, pa tudi za respiratorni sincicijski virus in druge viruse, redke nove študije pa tudi že za SARS-CoV-2 virus.

Potrebovali bi interventno naključno dvojno slepo študijo glede novo dokazanih bolnikov, okuženih z virusom SARS-CoV-2, ki bi prejeli D-vitamin v terapevtskih odmerkih z loading odmerkom 15.000 IE na dan 3 dni, nato pa 15.000 IE na teden. Nato bi spremljali njihovo klinično sliko in stopnje razvoja kritičnosti bolezni. Nekaj podobnega sem že predlagal konec meseca marca 2020, vendar do tega ni prišlo. Glavna hipoteza je bila, da bolniki z normalnimi nivoji vitamina D redkeje razvijejo kritične stopnje COVID-19, vključno z ARDS, ki zahtevajo intenzivno zdravljenje v enotah intenzivne terapije.

- **Kakšno vlogo igra vitamin D v imunskem sistemu in kako se to povezuje pri respiratornih obolenjih?**

Vitamin D ima v telesu ogromno funkcij in vplivov na imunski sistem. V glavnem jih lahko delimo na tri stopnje:

Prva je krepitev medceličnih stikov (presledkovnih stikov in tesnih stikov).

Druga je spodbuditev prirojene in pridobljene imunosti. Kot transkripcijski faktor spodbudi transkripcijo protimikrobnih molekul katelicidinov in beta 2 defenzina, ki delujejo protibakterijsko, protivirusno in protiglivično.

Tretja. Vitamin D zavira nastanjanje nekaterih provnetnih snovi – citokinov in s tem preprečuje citokinski vihar, ki je za bolnike s COVID-19 večinoma usoden.

- **Ali lahko po vašem mnenju dovoljšna količina vitamina D prepreči hujši potek respiratornih obolenj in seveda COVID-19?**

Da, to je ena mojih glavnih hipotez. Je pa v vmesnem času bila opravljena filipinska študija, ki je dokazala, da je pri bolnikih z normalnimi nivoji vitamina D osemkrat manj možnosti, da bolezen doseže višjo stopnjo kritičnosti kot pri tistih z nizkimi vrednostmi.

- **Ali bi bilo smiselno spremljati količino vitamina D v telesih občutljivejših posameznikov v času virusnih okužb, kot so npr. influenza (gripa)?**

Absolutno. Smiselno bi bilo določati nivo vitamina D pri vseh novih bolnikih s COVID-19, to smo sporočili tudi infektologom v začetku aprila 2020, nekaterim pa že prej.

- **Kaj menite o prehranskih dopolnilih z vitaminom D – so dovolj učinkovita za dvig koncentracije vitamina D v telesu?**

Seveda. Smiselno bi bilo vnašati cca 2000 IE na dan, kar bi bilo dovolj.

- **Se vam zdi, da lahko koristi prehranskih dopolnil odtehtajo pomanjkanje študij o njihovi varnosti in učinkovitosti?**

V Sloveniji so prehranska dopolnila razvrščena med živila in jih ureja zakonodaja, zadolžena za živila. Zaradi prenizke stopnje regulative lahko nekatera prehranska dopolnila vstopajo na trg brez dokazov o učinku na zdravje in brez podatkov o učinku za zdravljenje bolezni, kar je očitna razlika v povezavi z zdravili. S tem so premalo nadzorovane kakovost, varnost in sestava.

- **Se vam, na podlagi vašega dela in znanstvenih študij, zdi, da bi dodajanje vitamina D med zdravljenjem respiratornih obolenj pozitivno vplivalo na potek bolezni?**

Glede na študije iz preteklosti in tudi nove študije je dovolj dokazov, da bi bilo smiselno v času respiratornih okužb, nadomeščati vitamin zlasti pri tistih, ki so ogroženi, tako za pomanjkanje vitamina D kot tudi visoko ogroženi za zaplete respiratornih okužb.

- **Bi bilo smiselno razviti zdravila z vitaminom D za respiratorna obolenja ali bi lahko respiratorna obolenja vključili na seznam indikacij pri že obstoječih zdravilih z vitaminom D?**

Smiselno bi bilo visokorizične posameznike dodati na listo indikacij oz. upravičenosti do substitucijske terapije z vitaminom D (D3), ki so že registrirane.

- **Ste mnenja, da je dodajanje vitamina D starejšim pozitivno vplivalo na epidemiološko sliko Slovenije?**

Moje osebno mnenje je, da se je Slovenija zelo uspešno spopadla z epidemijo COVID-19, z učinkovitimi ukrepi (vključno z maskami, za katere sva si zelo prizadevala z dr. Maticem Koželjem, med drugim sva pisala odprto pismo vladi v času, ko je bila večina maskam nenaklonjena) tudi vključno s promocijo vitamina D, tako v splošni javnosti kot tudi drugje. 29. 3. 2020 smo majhna skupina zdravnikov poslali dopis v vse domove starejših občanom in vsem zdravnikom družinske medicine o dobrobiti nadomeščanja vitamina D v času virusnih respiratornih epidemij, podprt s študijami, ki dokazujejo dobrobit substitucije z D vitaminom.

Moje osebno mnenje je, da je dobri epidemiološki situaciji v Sloveniji pripomoglo tudi nadomeščanje vitamina D, vključno s preostalimi dobrimi in učinkovitimi ukrepi.

Potrebna bi bila retrospektivna analiza podatkov.

5. RAZPRAVA

5.1. Hipoteza 1: Zadostna raven vitamina D pozitivno vpliva na imunski sistem, potek bolezni COVID-19 in respiratorna obolenja.

Članki 14, 15 in 16 raziskujejo vpliv vitamina D na imunski sistem. Obravnavajo študije, ki dokazujejo, da dodajanje vitamina D pozitivno vpliva na imunski sistem.

Članki 3, 4, 5, 6, 7, 8 in 9 se ukvarjajo s povezavo vitamina D in bolezni COVID-19. Ugotovijo, da je pomanjkanje vitamina D potencialno povezano s hujšo obliko COVID-19. Članki ugotavljajo tudi, da dodajanje vitamina D zmanjša patološke posledice bolezni in telo pripravi na infekcijo, preden do te sploh pride. Posledično lahko zmanjša smrtnost. Poleg tega poudarijo, da je vitamin D premalo raziskano področje in ima velik terapevtski potencial. Članek 9 še posebej poudarja statistično neizpodbitno povezavo, ki potrjuje, da pomanjkanje vitamina D povečuje tveganje za hujšo obliko COVID-19.

Članki 10, 11, 13 in 14 ter študija 12 obravnavajo vpliv vitamina D na potek respiratornih obolenj. Članki s pregledom literature zaključujejo, da ima vitamin D pozitiven vpliv na potek respiratornih bolezni. Prav tako pa omenijo pomanjkanje raziskav na tovrstnem področju za nadaljnje aplikacije v medicinske namene. Članek 10 podrobneje opiše zakaj točno, je vitamin D ključnega pomena pri respiratornih boleznih in COVID-19 ter ponudi dokaz, da je vitamin D resnično pomemben pri takšnih obolenjih. Pomen vitamina D pri respiratornih boleznih se izrazito pokaže v študiji 11, kjer je bilo opazno znatno zmanjšanje respiratornih virusnih okužb pri eksperimentalni skupini za približno 25 %.

Hipotezo smo dodatno podprle še z intervjujem, kjer je zdravnik Darko Siuka omenil, da ima vitamin D v telesu ogromno funkcij in vplivov na imunski sistem. Poleg tega je povedal, da je mnenja, da dovoljšna količina vitamin D lahko prepreči hujšo obliko respiratornih bolezni in COVID-19.

Hipotezo, da zadostna raven vitamina D pozitivno vpliva na imunski sistem, potek bolezni COVID-19 in respiratorna obolenja smo potrdile. Kljub potrjeni hipotezi, pa so randomizirane, dvojno slepe študije študije še vedno nujne, saj lahko samo tako brez dvoma potrdimo vpliv vitamin D na COVID-19.

5.2. Hipoteza 2: Dodajanje vitamina D ob okužbi pozitivno vpliva na potek bolezni COVID-19.

Članki 4, 5 in 6 se ukvarjajo z dodajanjem vitamina D kot možnostjo zdravljenja pri okužbi s COVID-19 ter podobnimi infekcijami. Avtorji teh člankov so si enotni, da je dodajanje vitamina D ob okužbi, še posebej pri starejših in drugih rizičnih skupinah, ena od potencialnih možnosti za lajšanje simptomov in posledično zmanjšanje smrtnosti. Vitamin D direktno vpliva na telo in blaži imunski odziv telesa, kar najverjetneje pozitivno vpliva na potek bolezni.

Zdravnik v svojem intervjuju sicer ni omenil, da že obstajajo trdni neizpodbitni dokazi, da bi dodajanje vitamina med zdravljenjem pozitivno vplivalo na potek COVID-19, je pa to trdil za respiratorne bolezni. Glede na podobne simptome respiratornih bolezni in COVID-19 menimo, da ima vitamin D najverjetneje lahko podobne vplive tudi na COVID-19.

Hipotezo, da dodajanje vitamina D ob okužbi pozitivno vpliva na potek bolezni COVID-19, smo potrdile, toda samo s predpostavko, da so si COVID-19 in respiratorne bolezni relativno podobne.

5.3. Hipoteza 3: Na trgu obstajajo zdravila z vitaminom D, ki se lahko uporabljajo ob respiratornih boleznih.

Pregled Centralne baze zdravil za veljavna zdravila z vitaminom D na slovenskem trgu je pokazal, da obstajajo zdravila z vsebnostjo vitamina D, vendar so njihove indikacije omejene na bolezni prebavil ter presnove, v manjšini pa tudi na bolezni krvi in krvotvornih organov. Zdravila z vitaminom D, ki se lahko uporabljajo ob respiratornih boleznih, na slovenskem trgu ne obstajajo.

Hipotezo, da na trgu obstajajo zdravila z vitaminom D, ki se lahko uporabljajo ob respiratornih boleznih, smo ovrgle.

Hipotezo smo sicer ovrgle, zdravnik Darko Siuka pa je v intervjuju povedal, da je mnenja, da bi visokorizični posamezniki morali biti v skupini, ki je upravičena do substitucijske terapije z vitaminom D.

5.4. Hipoteza 4: Na trgu obstaja več prehranskih dopolnil z vitaminom D kot zdravil z vitaminom D.

Pregled prehranskih dopolnil z vitaminom D na slovenskem spletnem trgu je pokazal na veliko količino dostopnih prehranskih dopolnil z vsebnostjo vitamina D. Če ta trg primerjamo s trgom zdravil z vitaminom D, je monopol prehranskih dopolnil očiten.

Hipotezo, da na trgu obstaja več prehranskih dopolnil z vitaminom D kot zdravil z vitaminom D smo potrdile.

Zdravnik je o prehranskih dopolnilih povedal, da so dovolj učinkovita za dvig ravni vitamina D, kljub temu pa je opozoril na njihove številne pomanjkljivosti.

5.5. Hipoteza 5: Območja, kjer imajo ljudje nižjo količino vitamina D imajo tudi višjo smrtnost zaradi okužbe s COVID-19.

Članki 18, 19 in 20 se ukvarjajo s povezavo med geografsko lego in COVID-19. Članki ugotavljajo, da je v državah, kot so Italija, Španija, Indonezija in Filipini pomanjkanje vitamina D med prebivalci presenetljivo visoko in pogosto, zato je v teh državah tudi višja smrtnost. Na Filipinih in v Indoneziji je pomanjkanje še posebej izrazito pri ženskah, predvsem zaradi pomanjkanja telesne aktivnosti, izredno malo dodajanja vitamina D in njihovega dela, ki poteka večinoma v notranjih prostorih. Na Filipinih pa so odkrili še prekomerno uporabo sončnih krem, ki vpliva na izrazito pomanjkanje vitamina D v celotni populaciji.

Hipotezo, da imajo območja, kjer imajo ljudje nižjo količino vitamina D tudi višjo smrtnost zaradi okužbe s COVID-19, smo potrdile.

5.6. Hipoteza 6: Rizične skupine pri okužbi s COVID-19 so tudi ljudje, ki jih ogroža pomanjkanje vitamina D.

Članki 5, 7, 10 in 18 omenjajo, da smrtnost narašča s starostjo in kroničnimi boleznimi. Za obe rizični skupini, se pravi starejši in tisti s kroničnimi obolenji, je značilno pomanjkanje vitamina D. Članek 7 tudi trdi, da imajo še posebej starejši višjo stopnjo tveganja za hujšo obliko bolezni in da ti posamezniki kažejo tudi veliko nižje stopnje vitamina D. Članek 17 pa še dodaja, da je vitamin D povezan s hipertenzijo, sladkorno boleznijo, oslABLjenim imunskim sistemom in prekomerno

telesno težo. Vsi ti faktorji pa so močno povezani s povečanim tveganjem za hujšo obliko COVID-19. Članek 10 hipotezo tudi izrecno potrди, saj trdi, da so starejši, kadilci ter tisti s prekomerno telesno težo in kroničnimi boleznimi ravno skupine, ki imajo več zapletov in višjo smrtnost.

V intervjuju smo ugotovile, da se zdravnik Darko Siuka veliko srečuje s pomanjkanjem vitamina D, še posebej pri starejših. Starejši so na podlagi ostalih člankov prav tako v rizični skupini za COVID-19. Na podlagi informacij iz intervjuja je tako smiselno sklepati, da so starejši na obeh področjih res v rizični skupini.

Hipotezo, da so rizične skupine pri okužbi s COVID-19 tudi ljudje, ki jih ogrožena zaradi pomanjkanja vitamina D, smo potrdile.

5.7. Hipoteza 7: Države, kjer prebivalci dodajajo vitamin D preko prehranskih dopolnil ali drugih metod, imajo boljšo epidemiološko sliko, kot države, kjer prebivalci tega ne počnejo.

Člani 18, 19 in 20 navajajo, da imajo v nasprotju s pričakovanji nordijske države, kot so Norveška, Švedska, Danska in Finska, med svojim prebivalstvom izredno malo pomanjkanja vitamina D. Kljub podnebjju, ki namiguje na premalo vitamina D, še posebej v zimskih mesecih, je v teh državah izredno razširjeno dodajanje vitamina D. Članek 19 tako omenja, da ženske, še posebej starejše, kupujejo ribje olje, ki vsebuje visoke količine vitamina D ter mleko, z dodanim vitaminom D. Poleg tega je tam dodajanje vitamina D preko dopolnil zelo razširjena praksa. Posledično so to države, ki imajo najmanj smrtnih žrtev, hudih oblik COVID-19 ter hospitaliziranih pacientov. Države, ki vitamina D kljub pomanjkanju, nikakor ne dodajajo (npr.: Indonezija, Filipini, Italija, Španija), pa imajo visoko smrtnost in slabe epidemiološke slike.

Zdravnik Siuka je o tej temi podal svoje mnenje za Slovenijo. Sodeloval je s skupino zdravnikov, ki je svetovala, da so v domovih starejših občanov stanovalci prejeli vitamin D. Mnenja je, da je k dobri epidemiološki sliki gotovo pripomoglo tudi dodajanje vitamina D.

Hipotezo, da imajo države, kjer prebivalci dodajajo vitamin D, boljšo epidemiološko sliko, kot države, kjer tega prebivalci ne počnejo, smo potrdile.

6. ZAKLJUČEK

Raziskovalna naloga nam je od začetka predstavljala velik izziv, ker se s tovrstno nalogo nobena od nas še ni srečala. Med pisanjem smo spoznale pomembnost sistematičnega iskanja člankov ter njihovega vrednotenja. Vedele smo, da sama analiza člankov poda sicer zelo natančno, toda ozko informacijo o temi, ki jo raziskujemo. S tega razloga smo se odločile, da bomo poskusile narediti še intervju. Dr. Siuka se je prijazno odzval in tako smo z njegovim doprinosom dobile realno sliko situacije.

Raziskovalna naloga podaja temeljit in sistematičen pregled člankov in študij, ki povezujejo vitamin D z respiratornimi boleznimi, imunskim sistemom, velik poudarek pa daje tudi njegovi potencialni vlogi pri zdravljenju COVID-19. Uspešno smo dokazale, da ima vitamin D velik vpliv na imunski sistem ter posledično pozitivno vpliva na razplet respiratornih boleznih in COVID-19.

Vitamin D opravlja mnoge funkcije v človekovi fiziologiji, mnoge od teh še niso raziskane in nosijo velik medicinski potencial. Eno izmed takih področij je gotovo njegova povezava z respiratornimi obolenji in imunskim sistemom. V luči letošnje pandemije in novega koronavirusa je iskanje novih terapevtskih metod ključnega pomena, zato smo tudi same želele opozoriti na neizkoriščen potencial, ki ga nosi vitamin D.

Med našim raziskovanjem se je pojavilo tudi vprašanje kako sploh uporabljati vitamin D kot način zdravljenja. S temeljitim pregledom trga prehranskih dopolnil in zdravil ter člankov smo prišle do zaključka, da kljub monopolu prehranskih dopolnil, zdravila še vedno predstavljajo varnejšo in učinkovitejšo metodo.

Če upoštevamo vsa dozrajšnja dejstva, lahko zaključimo, da vitamin D nosi potencial za zdravljenje prej omenjenih obolenj. Žal pa še vedno ne obstajajo zdravila z vitaminom D, ki bi na seznamu indikacij imela še izboljšanje imunskega sistema in pozitiven vpliv na potek respiratornih boleznih. Avtorice smo mnenja, da je uvedba teh sprememb na trgu zdravil ključnega pomena za javno zdravstvo.

Če povzamemo: vitamin D nosi ogromen, neraziskan medicinski potencial, ki je vsesplošno aplikativen. Po našem mnenju je ključnega pomena, da se na tem področju nadaljujejo raziskave, ki s pomočjo že raziskanega vodijo v uvedbo novih terapevtskih tehnik, še posebej novih zdravil z vitaminom D ter razširitev njihovih indikacij.

Refleksija leto po tem:

Raziskovalna naloga je bila napisana junija 2020 in to ponuja možnost, da pogledamo nazaj in razmislimo, kaj se je spremenilo, kaj pa morda še ostaja enako.

Pandemija še vedno traja, razvitih je bilo tudi več vrst cepiv, predvsem pa sta javnost in stroka začeli več razmišljati o potencialnih terapijah, ki lahko pozitivno vplivajo na potek bolezni COVID-19.

Menim, da bi se vsi strinjali, da je vitamin D gotovo dobil več medijske pozornosti, posledično pa se je zelo povečala potrošnja prehranskih dopolnil s tem vitaminom, saj so le ta potrošniku še vedno najbolj dostopen vir vitamina D. Zdi se nam, da je bilo žal ob spodbujanju javnosti k jemanju vitamina D premalo povedanega o potencialnih nevarnostih jemanja prehranskih dopolnil, predvsem zaradi pomanjkanja študij in nadzora nad trgom le teh. Zaradi precejšnjega povečanja števila prehranskih dopolnil z vitaminom D obstaja nevarnost, da morda vsa ne ustrezajo kriterijem kakovosti in učinkovitosti. V industriji prehranskih dopolnil je vse več izdelkov za boljše delovanje imunskega sistema in funkcionalne hrane, pojav pandemije COVID-19 pa so svetovni trg preplavili še preparati z vitaminom D (BusinessWire, 2021).

Že v času pisanja naše naloge se je skupina zdravnikov, med drugim tudi naš somentor, zavzemala za dodajanje vitamina D v domovih starejših občanov, kar je bil morda eden od razlogov za boljšo epidemiološko sliko v domovih starejših, ki jo je imela Slovenija.

Menimo, da je ob medijski pozornosti jemanje vitamina D med splošno populacijo v Sloveniji postalo precej bolj razširjeno. Kljub pozornosti, ki jo je vitamin D dobil, pa je zdravil, ki bi vsebovale samo ta vitamin še izredno malo in se popolnoma porazgubijo v trgu prehranskih dopolnil. Od časa pisanja naloge se je sicer na trgu pojavilo novo zdravilo brez recepta z vitaminom D3 v obliki tablet, ki pa ima, glede na rezultate iskanja v centralni bazi zdravil terapevtske indikacije omejene samo na: preprečevanje pomanjkanja vitamina D pri otrocih, starih 6 let ali več, mladostnikih in odraslih s prepoznanim visokim tveganjem, zdravljenje pomanjkanja vitamina D pri mladostnikih in odraslih, kot dodatek k specifičnemu zdravljenju osteoporoze pri odraslih s pomanjkanjem vitamina D ali prepoznanim visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D. Avtorice se zavedamo, da je dodajanje novih indikacij dolg proces, ki zahteva veliko študij in ravno zato bi rade dodale svoj prispevek k spodbujanju stroke, da se opravljajo prave randomizirane, dvojno slepe študije z velikim vzorcem bolnikov, ki bi lahko končno dokazale in ne samo nakazale, da lahko vitamin D pozitivno vpliva na razplet respiratornih bolezni.

V situaciji s pandemijo je bilo raziskovalno delo precej oteženo, ampak kljub temu smo želele narediti nekaj, kar bi spodbudilo pozitivne spremembe. Vseeno pa se zavedamo, da ima naše delo lahko pomanjkljivosti. Veliko študij, ki smo jih izbrale je uporabilo samo statistično analizo in ne pravega eksperimenta in preko takšnih raziskav lahko ugotovimo samo korelacijo, ne pa nujno vzročnosti («correlation does not imply causation», kot bi temu rekli v angleščini). Izredno pomembno je, da se tega zavedamo in da ne pridemo do prehitrih zaključkov. Nekaj avtorjev je bilo, prav tako kot tudi me same, zelo entuziastičnih ob potencialu vitamina D, toda vseeno ostaja dejstvo, da enostavno ni še dovolj študij, da bi karkoli lahko trdili brez kančka dvoma. Ključnega pomena je, da se na področje gleda objektivno in da se opravi veliko eksperimentalnih študij z natančno metodo dela, ki bodo lahko dokončno ovrgle ali pa potrdile hipotezo, da vitamin D pozitivno vpliva na potek respiratornih bolezni, vključno s COVID-19.

Vredno je tudi omembe, da je od našega raziskovalnega dela preteklo že nekaj časa in da so se v tem obdobju pojavile nove študije, ki direktno povezujejo vitamin D in COVID-19. Med drugim pa so tudi prof. dr. Marija Pfeifer, dr. med., asist. Darko Siuka, dr. med., prof. dr. Igor Pravst, univ. dipl. kem. ter prof. dr. Alojz Ihan, dr. med. napisali odlično priporočilo, kjer so razložili mehanizme vitamina D in predstavili več študij, ki so delno že dokazale, da vitamin D pozitivno vpliva na razplet COVID-19. Še vedno pa so tudi avtorji

mnenja, da so randomizirane dvojno slepe študije s placebom nujne. (Pfeifer, Siuka, Pravst, & Ihan, 2020).

Ob zaključku naše raziskovalne naloge bi tako rade poudarile, da se zavedamo vseh pomanjkljivosti našega dela, saj smo le samo dijakinje, ki so to pisale v času, ko je bilo na voljo zelo omejeno število študij. Vemo, da je vitamin D še vedno premalo raziskano področje, za katerega verjamemo, da ima veliko potenciala, katerega se lahko razišče samo s pravimi študijami. Takšne študije pa morajo, kot smo že omenile, biti randomizirane, dvojno slepe in s placebo nadzorovane. V pandemiji je kvalitetno znanstveno delo bolj pomembno kot morda kadarkoli prej in iskreno upamo, da je naša raziskava dodala kanček spodbude k še več znanstvenega dela na tem področju.

7. BIBLIOGRAFIJA

7.1. UVOD IN METODE DELA

- Bates, D. V., & Hansen-Flaschen, J. (2019). Respiratory disease. *Encyclopædia Britannica*.
- Britannica, T. E. (2020). Vitamin D. *Encyclopædia Britannica*.
- Carroll, K. C., Morse, S. A., Mietzner, T., & Miller, S. (2016). *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 27th Edition*. New York: McGraw-Hill Education.
- Combs Jr., G. F., & McClung, J. P. (2016). *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. Academic Press.
- Ding, Y., Wang, H., Shen, H., Li, Z., Geng, J., Han, H., & ... & Lu, Y. (2003). The Clinical Pathology of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): a Report from China. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 282-289.
- Harrison, S. C. (2008). Viral membrane fusion. *Nature Structural & Molecular Biology*, str. 690-698.
- Holick, M. F. (2010). *Vitamin D: physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*.
- Horne, R. W. (1963). The Structure of Viruses. *Scientific American*, 48-57.
- Kawai, T., & Akira, S. (2006). Innate Immune Recognition of Viral Infection. *Nature Immunology*, str. 131-137.
- Klemenc-Ketiš, Z., Švab, I., Kersnik, J., Selič, P., Rifel, J., Poplas-Susič, T., . . . Petek-Šter, M. (2014). Raziskovanje v družinski medicini - priročnik. *Katedra za družinsko medicino Medicinske fakultete Univerze*. Ljubljana .
- Kreijtz, J. H., Fouchier, R. A., & Rimmelzwaan, G. F. (2011). Immune Responses to Influenza Virus Infection. *Virus Research*, 19-30.
- Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J. H., & ... & Zhang, J. (2005). Bats Are Natural Reservoirs of SARS-like Coronaviruses. *Science*, 676-679.
- Lucas, R. M., Gorman, S., Geldenhuys, S., & Hart, P. H. (2014). Vitamin D and Immunity. *F1000prime reports*.
- Rossman, J. S., & Lamb, R. A. (2011). Influenza Virus Assembly and Budding. *Virology*, 229-236.
- Rossmann, M. G. (2013). Structure of Viruses: a Short History. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 133-180.

- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The Epidemiology and Pathogenesis of Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. *Journal of Autoimmunity*.
- Speeckaert, M. M., & Delanghe, J. R. (2020). Association Between Low Vitamin D and COVID-19: Don't Forget the Vitamin D Binding Protein. *Aging Clinical and Experimental Research*.
- Taubenberger, J. K., & Morens, D. M. (2008). The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*, 499-522.
- Zhai, P., Ding, Y., Wu, X., Long, J., Zhong, Y., & Li, Y. (2020). The Epidemiology, Diagnosis and Treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*.
- Zittermann, A. (2003). Vitamin D in Preventive Medicine: Are We Ignoring the Evidence? *British Journal of Nutrition*, 552-572.

7.2. RAZISKOVALNI DEL IN ZAKLJUČEK

- Adams, J. S., & Hewison, M. (2008). Unexpected Actions of Vitamin D: New Perspectives on the Regulation of Innate and Adaptive Immunity. *Endocrinology & Metabolism*.
- Alipio, M. M. (2020). Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19).
- Bartley, J. (2010). Vitamin D, Innate Immunity and Upper Respiratory Tract Infection. *The Journal of Laryngology & Otology*.
- BusinessWire. (2021). Global Vitamin D Market Outlook and Forecast 2021-2026: Onset of the COVID-19 Pandemic has Accelerated Market Growth - ResearchAndMarkets.com. Retrieved from BusinessWire: <https://www.businesswire.com/news/home/20210208005706/en/Global-Vitamin-D-Market-Outlook-and-Forecast-2021-2026-Onset-of-the-COVID-19-Pandemic-has-Accelerated-Market-Growth---ResearchAndMarkets.com>
- Braiman, M. S. (2020). Latitude Dependence of the COVID-19 Mortality Rate - a Possible Relationship to Vitamin D Deficiency. *eKnjižnica SSRN*. Pridobljeno iz https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3561958
- De Smet, D., De Smet, K., Herroelen, P., Gryspeerdt, S., & A., M. G. (2020). Vitamin D Deficiency as Risk Factor for Severe COVID-19: a Convergence of Two Pandemics.
- Dwyer, J. T., Coates, P. M., & Smith, M. J. (2018). Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients*.
- Ebadi, M., & Montano-Loza, A. J. (2020). Perspective: Improving Vitamin D Status in the Management of COVID-19. *European Journal of Clinical Nutrition*.
- Giménez, V. M., Inserra, F., Tajer, C. D., Mariani, J., Ferder, L., Reiter, R. J., & Manucha, W. (2020). Lungs as Target of COVID-19 Infection: Protective Common Molecular Mechanisms of Vitamin D and Melatonin as a New Potential Synergistic Treatment. *Life Sciences*.

- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhatttoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths . *Nutrients*.
- Hansdottir, S., & Monick, M. M. (2011). Vitamin D Effects on Lung Immunity and Respiratory Diseases . *Vitamins and Hormones* .
- Hejazi, M. E., Modarresi-Ghazani, F., & Entezari-Maleki, T. (2016). A Review of Vitamin D Effects on Common Respiratory Diseases: Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Tuberculosis. *Journal of Research in Pharmacy Practice*.
- Hribar, C. A., Cobbold, P. H., & Church, F. C. (2020). Potential Role of Vitamin D in the Elderly to Resist COVID-19 and to Slow Progression of Parkinson's Disease . *Brain Sciences*.
- Kara, M., Ekiz, T., Ricci, V., Kara, Ö., Chang, K., & Özçakar, L. (2020). 'Scientific Strabismus' or Two Related Pandemics: COVID-19 & Vitamin D Deficiency . *The Nutrition Society*.
- Loeb, M., Dang, A. D., Thiem, V. D., Thanablan, V., Wang, B., Nguyen, N. B., . . . Pullenayegum, E. (2019). Effect of Vitamin D Supplementation to Reduce Respiratory Infections in Children and Adolescents in Vietnam: A Randomized Controlled Trial. *Influenza and Other Respiratory Viruses*.
- Maughan, R. J. (2013). Quality Assurance Issues in the Use of Dietary Supplements, with Special Reference to Protein Supplements. *The Journal of Nutrition*.
- Mosaad, Y., Mostafa, M., Elwasify, M., Youssef, H., & Omar, N. (2017). Vitamin D and Immune System . *Vitamins & Minerals* .
- Pfeifer, M., Siuka, D., Pravst, I., & Ihan, A. (2020, 29 10). Priporočila za nadomeščanje holekalciferola (vitamina D3) v obdobjih respiratornih okužb in za nadomeščanje holekalciferola pri posameznikih s COVID-19. Retrieved May 13, 2021, from https://endodiab.si/wp-content/uploads/2020/11/30.Okt-2020_PRIPOROCILA-VITAMIN-D-in-COVID-19.pdf
- Rudnick, S., & Bonkovsky, H. L. (2020). Editorial: Low Population Mortality from COVID-19 in Countries South of Latitude 35 degrees North Supports Vitamin D as a Factor Determining Severity. *AP&T*.
- Silberstein, M. (2020). Vitamin D: A Simpler Alternative to Tocilizumab for Trial in COVID-19? *Medical Hypotheses*.
- Siuka, D., Pfeifer, M., & Pinter, B. (2020). Vitamin D Supplementation in the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clinic Proceedings*.
- Vanherwegen, A. S., Gyeemans, C., & Mathieu, C. (2017). Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity . *Endocrinology and Metabolism*
- Zittermann, A. (2003). Vitamin D in Preventive Medicine: Are We Ignoring the Evidence? *British Journal of Nutrition*, 552-572.

7.3. VIRI SLIK

Slika 1: Prirejeno po: https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_D [citirano: 30.06.2020]

Slika 2: Prirejeno po: <http://web.scelje.si/tomi/seminarske2010/Gripa/cepiva.html> [citirano: 30.06.2020]

Slika 3: Prirejeno po: <https://www.thermofisher.com/blog/microscopy/researchers-use-cryo-em-in-the-search-for-a-universal-flu-vaccine/> [citirano: 30.06.2020]

Slika 4: Prirejeno po: https://en.wikipedia.org/wiki/Respiratory_system [citirano: 30.06.2020]