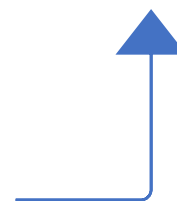


## Javaslatok a kolekalciferol pótlására (D-vitamin) légúti fertőzések időszakában és COVID-19 fertőzöttek számára

	MEGELŐZÉS	ADAGOLÁS		
FELNŐTTEKNEK	Egészséges	800±-2.000 NE#/nap Október kezdetétől egészen április végéig		
VESZÉLYEZTETETTEK SZÁMÁRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krónikus betegeknek</li> <li>• 70 év fölöttieknek</li> <li>• Egészségügyi dolgozók számára</li> <li>• Olyan betegek számára, akik egy háztartásban élnek a rokonaikkal</li> <li>• Covid-19 pozitív betegekkel történt kockázatos találkozás után</li> <li>• Terhes nőknek</li> </ul>	1.000-2.000 NE/nap vagy 10.000-14.000 NE/hét	Egész évben  Legalább egy hónapig vagy októbertől ápriliséig	<b>A napi megemelt adag:</b> 4,000 NE /napig alacsony koncentrációjú D3-vitamin esetén (kevesebb, mint 50 nmol/l) egészen 75 nmol/l-ig  2,000-4,000 NE/nap <b>ha a BMI &gt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>
GYEREKEKNEK	0-1 éveseknek 1-18 éveseknek	400-1.000* NE/nap 600-1.000* NE/nap		
BETEGEK SZÁMÁRA	KEZELÉS	ADAGOLÁS		
Covid 19	Minél hamarabb, MINDEGYIK CSOPORT számára, akiről kiderült, hogy igazolt SARS-CoV-2 fertőzöttek (tünetmentesség vagy enyhe tünetek esetén)	14,000 NE/nap 4 egymást követő napon keresztül ha azelőtt nem szedett (elegendő) D-vitamint, ezután pedig 2000 NE/nap vagy 14,000 NE/ hét		
	Kórházi ellátásban részesültek számára	25 (OH) D3 meghatározása... ha <75 nmol/l...		



	Kórházi ellátásra szorul, majd átkerül az EIT-be	A fenti séma alapján folytassa

# NE – Nemzetközi Egység, 1000 NE = 25mcg kolikalciferol

‡ A vitaminok és ásványi anyagok bevitelének referenciaértékei – a táblázatban szereplő ajánlás gyermekek, tinédzserek, felnőttek és idősek számára, NIJZ (Nemzetközi Egészségkutató Intézet, Ljubljana), 2013; D-A-CH után összegezve: A D-vitamin új referenciaértékei (New Reference Values for Vitamin D. Ann Nutr Metab 2012; 60: 241-246).

\*Holick M et al. D-vitaminhiány kiértékelése, kezelése és megelőzése: Endokrin Társaság klinikai gyakorlati útmutatója (Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911–1930).

**2,000 NE kolekalciferol = Plivit D3 10 csepp VAGY Oleovit 5 csepp**

**14,000 NE kolekalciferol = Plivit D3 70 csepp VAGY Oleovit 35 csepp**

(pl.: az Oleovit és a Plivit D-vitamin cseppek, gyógyszernek minősülnek és gyakran használják D-vitamin hiányban szenvedőknél vagy csecsemőknél... stb. (Oleovit, gyártója a Fresenius Kabi Austria GmbH, Plivit cseppek, MAH Pliva Ljubljana d.o.o. )

<b>D-vitamin beviteli határértékei</b>		
<b>Optimális szint 25 (OH) D:</b>	<b>&gt;75 nmol/L</b>	<b>&gt;30 ng/ml</b>
<b>Határérték 25 (OH) D:</b>	<b>50-75 nmol/L</b>	<b>20-30 ng /ml</b>
<b>25 (OH) D hiány:</b>	<b>&lt;50 nmol/L</b>	<b>&lt;20 ng/ml</b>
<b>Súlyos hiány esetén</b>	<b>&lt;30 nmol/L</b>	<b>&lt;12 ng/ml</b>

Megjegyzés: <sup>a</sup> 25 (OH) D: 25-hydroxy-D-vitamin szérumkoncentrációja.

## A TÁBLÁZATI UTASÍTÁSOK INDOKLÁSA

### 1. Megelőzés

- Minden egészséges személy számára azt javasoljuk, hogy októbertől áprilisig, légúti fertőzések időszakában, a napi D-vitamin bevitelét 800-2,000 NE/nap szinten tartsa.
- Azok, akik a D-vitamin-hiánnyal járó nagy kockázatok csoportjába, illetve a magas megbetegedési arány és COVID-19 általi halálozási arány csoportjaiba tartoznak, azt ajánljuk, hogy biztosítsák a D3-vitamin bevitelét minden évszakban, 1,000-2,000 NE/nap vagy 10,000-14,000 NE/hét dózisban érdemes meghatározni.

2. A D3-vitamin pótlása a következőképpen ajánlott azok számára, akiket újonnan diagnosztizáltak a SARS-CoV-2 fertőzéssel:

- 4 napig 14,000 NE (350 mcg) kolekalciferol, hogy normalizálódjon a 25 (OH) D3 szint - "Feltöltés": Plivit D3 70 csepp vagy Oleovit 35 csepp.
- Ezután 2,000 NE (50 mcg) kolekalciferol/nap: Plivit D3 10 csepp vagy Oleovit 5 csepp egyszer egy héten 14,000 NE kolekalciferol: Plivit D3 70 csepp vagy Oleovit 35 csepp

3. COVID-19 betegek, akiknek kórházi ellátás szükséges, a szérumban a következőképpen van meghatározva:

25 (OH) D a kezdetekben, ha 75 nmol /l alatt van, akkor a korrigálás és a nyomon követés a 2. pontban megfogalmazottak alapján ajánlott.

**MEGJEGYZÉS: Az összes túlsúlyos, elhízott (BMI > 25 kg / m<sup>2</sup>) számára kétszeres vagy háromszoros kolekalciferol dózis szükséges.**

## INDOKLÁS

### A D-vitamin-hiány gyakorisága magas a szlovén lakosság körében

A legutóbbi országos Nutrihealth felmérés (amelyet a 18 és 74 éves egészséges szlovének reprezentatív mintája alapján végeztek), kimutatta, hogy az őszi-téli időszakban (november és április között) a felnőtt szlovének **80%-a D-vitamin** – 25 (OH) D <50 nmol/L szint – hiányban **szenvet**. Mindeközben az egészséges szlovének **40%-a súlyos D-vitamin-hiányban szenvet** - 25 (OH) D <30 nmol /L szint (1). Ugyanaz a kutatócsoport készített egy előzetes felmérést az Idősebb Polgárokról, akik DSO-ban élnek (*pl.: Az idős emberek középpontjában – általában idősebb emberek, akik a központban élnek, nem tudják ellátni magukat, egészségügyi problémáik vannak, amelyek krónikusak és nem szükséges a kórházakban adminisztrálni ezeket. Az esetek többségében vannak rokonaik, de nem tudnak rájuk vigyázni...*), akik nem szednek D-vitamint. A kutatás kimutatta, hogy az idősek 84%-a (25 (OH) D – 30 nmol/L szint alatt) D-vitaminhiányban szenvet télen (a Táplálkozási Intézet (Institute of Nutrition) nem publikált adatai alapján).

Így hazánk azon országok közé tartozik, ahol rendkívül magas a D-vitamin-hiány előfordulása.

### Kutatások szerint, a D-vitamin csökkenti az akut légúti fertőzések előfordulását

A résztvevők adatainak meta-analízise, amelyet 2019-ben publikáltak, 25 kettős-vak teszt alanyával, randomizált, placebo-kontrollos résztvevő (10 900 0 és 95 év közötti alanyokról van szó) segítségével jött létre. A tanulmányban megvizsgálták a D-vitamin-pótlás hatását az akut légúti fertőzések (ALF [angolul: ARI]) előfordulására. Azon résztvevőknél, akiknek a 25 (OH) D szintje 25 nmol/L alatt volt a pótlás előtt, és napi egyszer, vagy hetente egyszer kaptak D-vitamint, 70% -kal kevesebb ALF-t találtak, mint a placebo csoportban (RR 0,30). Így a placebo csoportnál a 25 (OH) D koncentrációja nagyobb, mint 25 nmol/L, amely az ALF előfordulásának 25%-os csökkenését mutatja, ugyanazzal a D3-vitamin-kezelési

szabályozással (RR 0,75) (2). Azoknál az eseteknél nem volt hatásos a D-vitamin pótlása, ahol több, mint 30,000 NE volt egy vagy több hónapon át az előírt mennyiség.

### **A D-vitamin hatásmechanizmusa az immunrendszerre**

A D-vitamin növeli a fertőzésekkel szembeni természetes ellenállást (veleszületett immunitást). Közismert tény, hogy az immunrendszer sejtjei képesek aktiválni az inaktív 25 (OH) D-t és aktív D szteroid hormonná (1,25 (OH) 2D - kalcitriol) alakítani azt, mivel indukálható 1 alfa-hidroxilázzal rendelkeznek (3. pontban leírtak alapján). A vírus által megtámadott makrofág-sejtekben a D-hormon hatásának köszönhetően endogén antimikrobiális peptidok, katelicidin és defenzin béta képződnek, amelyek felgyorsítják a vírusok autofág-sejtjeit, és azok pusztulását. A makrofágsejtek katelicidin képződésének hatékonysága a 25 (OH) D3 szinttől függ. A légző hámsejtek rendelkeznek folyamatosan működő, aktív 1-alfa-hidroxilázzal, és képesek a 25 (OH) D-t aktiválni a D-hormonba, amely így hasonlóan elpusztítja a vírusokat (3. pontban leírtak alapján), és szoros, szaggatott és közeli kapcsolatot tud fenntartani a hámsejtek között, beleértve az alveolárt is, és ezáltal az antimikrobiális határt növeli.

A D-vitamin az idő közben megszerzett immunitás immunmodulátoraként ismert. Nyugtatja az immunrendszer antigénekkal történő túlzott aktiválódását és a gyulladásos reakciót a dendritikus sejtek érésének és az antigének limfocitákba történő átvitelének gátlásával szabályozza a T-limfociták közötti egyensúlyt (növeli a gyulladáscsökkentő Th2 és Treg kohortját és gátolja a gyulladáscsökkentőket) Th1 és Th17.) és gátolja a gyulladásgátló cito- és kemokinek (TNF-alfa, IL 1, IL 6, IF-gamma ...) szekrécióját (3).

A D-vitamin gátolja a renin képződését és a renin-angiotenzin rendszer aktivitását. Az angiotenzin II nagymértékben megnő a SARS-CoV2 fertőzés esetében a tüdőben, mivel a vírus csökkenti az ACE2 expresszióját az általa megtámadott sejteken, így uralja az ACE-t, amely az angiotenzin I-t átalakítja angiotenzin II-vé. Az ACE2 csökkenti az angiotenzin II termelődését, valamint a proinflammatorikus és vazokonstriktor hatását az AT1 receptorokon keresztül, mivel katalizálja az angiotenzin I átalakulását angiotenzinné 1-7. Ez utóbbi teljesen ellentétes hatást fejt ki, mivel az angiotenzin II, kötődik az ATR2-hez, és gyulladáscsökkentő hatása van, elősegítve az NO-termelést és az értágulást. A D-vitamin növeli az ACE2 expressziót és az angiotenzin 1-7 termelését (4).

A D-vitamin-hiány növeli az akut légzési distressz szindróma (ARDS) kialakulásának kockázatát is (5), a kalcitriol pedig enyhíti a patogenetikai folyamatot (4,5).

### **A D-vitamin-hiány a COVID-19 fokozott kockázatával jár**

Elvileg azokban az országokban, ahol alacsonyabb az átlagos 25 (OH) D szint, magasabb a SARS CoV2 fertőzések előfordulási gyakorisága és magasabb a halálozási arány (Olaszország, Franciaország, Spanyolország, Svájc) (6). Azok, akiket Chicago-ban COVID-19 fertőzéssel kapcsolatban teszteltek és a 25 (OH) D szintjük 50 nmol/L alatt volt, azoknak 1,77-szer nagyobb volt a pozitív teszt esélye vagy a fertőzés kockázata. A teszt elvégzése előtt az alanyoknak legfeljebb az egy évnyi D-vitamin bevitelt figyelték meg (7). Hasonló különbséget

találtak 25 (OH) D szinten a pozitív és negatív alanyok között egy svájci tanulmányban is, ahol a pozitív teszttel rendelkezők átlagos 25 (OH) D szintje csak 27 nmol/L volt (8), és azok, akiknek negatív lett a tesztje, ott ez a szint 61 nmol/L volt. Izraelben is, az alacsonyabb D-vitamin-szint növelheti a SARS CoV2 fertőzés kockázatát (9).

### **A D-vitamin-hiány fokozott kockázattal jár a COVID-19 fertőzést illetően**

Az új járvány során számos tanulmányban összefüggést találtak az alacsony 25 (OH) D szint és a gyakori megbetegedés, valamint a súlyosabb lefolyás között. A rossz COVID-19 eredmények, az alacsony D-vitamin-szint és a betegség közötti összefüggést a tanulmány még nem bizonyította.

Iránban (10), Németországban és Olaszországban végzett megfigyelési vizsgálatokban azoknak a COVID vírusban szenvedő betegeknek volt rosszabb a betegség kimenetele, akiknek alacsonyabb volt a 25 (OH) D szintje. Bariban 42 beteget vizsgáltak az EIT-ben. Tíz nap múlva azoknak a halálozási aránya 50% volt, akiknek a 25 (OH) D szintje 25 nmol/L alatt volt (a legtöbb szlovén DSO-beteg szintje, ha nem adnak D-vitamint), a magasabb szinttel rendelkezőké pedig 5% (11). Heidelbergben a 25 (OH) D szint és a COVID eredmények közötti összefüggést vizsgálták 185 betegnél. Az életkor, nem és társbetegségek szerinti összetétel alapján azoknak, akiknek a 25 (OH) D szintje 30 nmol/L alatt volt, hatszor nagyobb volt a mechanikus ventiláció (HR 6,12; 95% CI 2,79–13,42; p <0,001) és a halál együttes kockázata. Az említett pácienseknek csaknem 15-szer nagyobb volt a halálozás kockázata (HR 14,73; 95% CI 4,16–5,29; p <0,001) azokhoz képest, akiknek a D-vitamin-szintje magasabb volt; hasonló arányok is várhatóak voltak, amikor a 25 (OH) D-szintet 50 nmol/L szintre állítottuk be (12).

### **A nagy dózisu 25 (OH) D beavatkozással kapcsolatos tanulmány drámai módon javította az eredményeket a COVID-19 tüdőgyulladásban szenvedő betegeknel**

A közelmúltban közzétették az intervenció randomizált vizsgálat eredményét, ahol 50 COVID tüdőgyulladásban szenvedő betegnek viszonylag nagy D-vitamin (25 (OH) D - kalcifediol) adagot adtak, 26 betegnek pedig nem. Utóbbinak fele lélegeztetőgépet igényelt az intenzív osztályon, ketten meghaltak. Abban a csoportban, ahol 25 (OH) D-t kaptak, csak egy beteget volt szükséges intenzív osztályba áthelyezni és senki sem halt meg (13). Az eredmények meggyőzőek, bár a csoportok megoszlása nem volt egyenlő az artériás hipertóniát illetően. Az eredmények továbbra is statisztikailag nagyon szignifikánsak voltak, miután a magas vérnyomásban és a cukorbetegségben szenvedő beteget számát kiegyensúlyozták. A vizsgálat hátránya, hogy nem volt kettős-vak teszt és placebo-kontrollos csoport sem, és D-vitamin szintet nem mérték.

A D-vitaminnal kapcsolatban végzett intervenció vizsgálat kedvező eredménye azzal a magyarázható, hogy a vírusos légúti fertőzésekben szenvedő betegek tüdőgyulladásos tüneteit a D-vitamin csillapítja (citokin-vihar), amely pusztító hatású egyes COVID-19 betegek számára. Számos D-vitaminnal kapcsolatos intervenció vizsgálat még folyamatban van, így még nem áll rendelkezésünkre eredmény.

## Mekkora mennyiségű D-vitamin az optimális

Megállapítást nyert, hogy az UVB által létrejött D-vitamin bioszintézis hiányában az egészséges felnőttek számára a D-vitamin-pótlása 600 és 800 NE közötti szintre határozható meg, ha az étrendbe beépített D-vitamin bevitt tekintjük (14, 15). Érdemes megjegyezni, hogy ez nem vonatkozik azokra az egyénekre, akik már D-vitamin-hiánnyal rendelkeznek, és hogy ezek az adagok csak ahhoz elegendőek, hogy elérjék a váz- és izomfunkciók ellátási határát (50 nmol / L), viszont nem elérhető a magasabb szérumkoncentráció 25 (OH) D szintjén (pl. 75 nmol/L).

Számos tanulmány megállapítja, hogy az immunrendszerre gyakorolt jótékony hatásokhoz és a D-vitamin egyéb csontvázon kívüli hatásaihoz magasabb 25 (OH) D-szintre van szükség, mint a csontváz- és izomhatásokhoz. Így a 198 egészséges alany csoportjában a vírusos ALF-fel rendelkező betegek kétszer nagyobb valószínűséggel gyógyultak meg, és azok, akiknek a 25 (OH) D szintje meghaladja a 95 nmol/L értéket, gyorsabban gyógyultak, mint az alacsonyabb szinttel rendelkezők ( $p < 0,0001$ ) (16). 14,108 személy retrospektív vizsgálatában (Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási Vizsgálat [National Health and Nutrition Survey]) azok, akiknek a 25 (OH) D szintje 75 nmol/L alatt volt, azoknál 58%-kal nagyobb valószínűséggel alakultak ki ALF-ban (17). A D-vitamin pótlása napi 1000 NE dózisban 50 nmol/l fölötti szinten 88%-os növekedést eredményezett két hónap után azoknál az egyéneknél, akiknél a D-vitamin beadása előtt 25-50 nmol/L volt ez a szint. 78%-uk az optimális 75 nmol/L szint alatt maradt.

A magasabb BMI-vel rendelkezők D-vitamin szintje kisebb mértékben növekedett, mint a vékonyabbaknál. Mivel a SARS CoV2 fertőzés után a lehető leghamarabb el akarjuk érni a 25 (OH) D optimális szintjét, hogy a D-vitamin gátolja a túlzott gyulladási reakciót, javasoljuk a fentiekben leírt négynapos adagolási rendet, amelyet más esetben csak egyszeri adagként tudhatnánk be. Naponta 2000 NE-gel érdemes folytatni a kúrát olyanoknak, akik 25 év feletti BMI-vel és 3000 vagy 4000 NE-gel rendelkeznek.

A 25 (OH) D-nek toxikus a koncentrációja, ha a hiperkalcémia jellegzetes klinikai tünetekkel, nephrocalcinosisral, vesekövekkel fordul elő, 375 nmol/l-nél van (18). Ezt a szintet a gyakorlatban nagyon nehéz elérni, az általunk javasolt dózissal pedig lehetetlen. D-vitaminnal vagy placebóval végzett nagy multicentrikus beavatkozási vizsgálatokban, amelyekben 2000 NE kolekalciferol (VITAL) adtak be 5 évig, vagy 4000 NE naponta két és fél évig (D2d vizsgálat) (19), nem észleltek mellékhatásokat. A placebo csoporttal összehasonlítva arról számoltak be, hogy ennek oka a D-vitamin bevitele volt. A kolekalciferol nagyon széleskörű terápiás hatással rendelkezik, mivel inaktív, amíg a vese vagy más sejtek (immun, epitheliális) nem aktiválják a D-hormonba, amilyen mértékben szükségük van rá. A vesékben való aktiválódást kalcium-, foszfát-, mellékpajzsmirigy-hormon, FGF-23, kalcitriolszint szabályozza, míg az immun- és hámsejtekben, amelyekben a D-hormon termelődik, az aktiváció autokrin (általában nem ürül ki a véráramba.) csak a 25 (OH) D szinttől függ. Minél magasabb, annál hatékonyabb a D-vitamin évi hatása. A célszint 75 nmol/L felett van, egyesek szerint 100 nmol/L felett (19).

A valamivel nagyobb dózisú D-vitamin-pótlás rutint több intézményben bevezették a COVID-kezelési protokollokba, beleértve a Kelet-Virginia Orvostudományi Kar – Intenzív Ellátás Orvosi Csoportját (20).

Az EFSA ajánlásainak és minden más irányelvnek megfelelően egészséges felnőttek számára a D-vitamin felső biztonságos napi adagjaként 100 mcg vagy 4000 NE (21).

### **Legyenek körültekintőek a D-vitamin pótlásakor**

A granulomatosis, például tuberkulózis, szarkoidózis, lepra: A granulómákban lévő immunsejtek kontrollálhatatlanul aktiválhatják a 25 (OH) D-t D-hormonná, amelynek megnövekedett koncentrációja hypercalcaemiát és veseköveket okozhat. Egyes lymphoma sejtek hasonló hatással lehetnek. Ezért az ilyen betegségekben szenvedő betegeknél a D-vitamint nagyon óvatosan, biztonságosan pótolják, csak akkor, ha az alapbetegségnél elengedhetetlen.

### **Következtetés**

A COVID-járvány hallatlan-mértékű. A D-vitamin bizonyított hatásmechanizmusokat mutat be az immunrendszerre, amelyekkel javíthatja az akut vírusos (és egyéb) légúti fertőzésekkel szembeni természetes ellenállást, és enyhítheti azok lefolyását azáltal, hogy gátolja a túlzott gyulladást. Az első, nagyobb D-vitamin dózissal végzett beavatkozási vizsgálat COVID tüdőgyulladásban szenvedő betegeknél rendkívül jótékony hatást mutatott a betegség lefolyására.

Szlovéniában a D-vitamin-hiány és súlyos hiány előfordulása magas ősszel és télen, különösen a COVID-ban szenvedő, DSO-s betegek számára a leginkább veszélyeztetett csoportban.

Ezért ajánlatos a D-vitamint kolekalciferol formájában helyettesíteni, a fenti ajánlásoknak megfelelően, a SARS CoV2-fertőzések előfordulásának csökkentése és a COVID-kór lefolyásának enyhítése érdekében a már fertőzött betegeknél. Különösen azoknál, akiknél D-vitamin-hiány és a súlyosabb lefolyás és rossz kórképek.

Elkészítettük a dokumentumot a COVID-19 járvány idejére, nemzeti ajánlások hiányában; javasoljuk, hogy ezt a területet érintő nemzeti iránymutatások elfogadásáig alkalmazzák.

Prof. dr. Marija Pfeifer, dr. med.,  
belgyógyász szakorvos, az SZD Szlovéniai Endokironológusok Egyesületének Elnöke

Asist. Darko Siuka, dr. med.,  
speciális gasztroenterológus; Ljubljana Egyetem Orvosi Központja – Belgyógyászati klinika

Prof. dr. Igor Pravst, univ. dipl. chem.,

A „Táplálkozási és közegészségügy” kutatási program és a táplálkozás-egészségügyi  
kutatóintézet vezetője; Ljubljana

Ljubljana, 29. 10. 2020

## Literature:

1. Hribar M et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. *Nutrients* 2020; 12, 1838; doi:10.3390/nu12061838
2. Martineau AR et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technology Assessment* 2019; 23(2), 1-43.
3. Bilezikian JP et al. Accepted Manuscript published as *European Journal of Endocrinology* EJE-20-0665.R1. Accepted for publication: 04-Aug-2020.
4. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q and Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Molecular Medicine Reports* 2017;16:7432-7438.
5. Dancer RC, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford CR, Park D, Bartis DG, Mahida R, Turner AM et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015;70:617-624.
6. Laird E et al. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid- 19. *Irish Medical Journal* 2020;113(5):81
7. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H et al. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Network Open*. 2020;3(9):e2019722.
8. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020;12(5):1359.
9. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. doi: 10.1111/FEBS.15495.
10. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. doi: 10.1111/FEBS.15495
11. Carpagnano, G.E., Di Lecce, V., Quaranta, V.N. et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest* (2020). <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>
12. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S et al. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients* 2020;12:2757; doi:10.3390/nu12092757.
13. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, Quesada Gomez JM. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203:105751.
14. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* 2016; 14(10):4547, 145 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4547
15. German Nutrition Society, New Reference Values for Vitamin D (D-A-CH). *Ann Nutr Metab* 2012;v60:241–246. doi: 10.1159/000337547
16. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Incidence of Acute Viral Respiratory Tract Infections in Healthy Adults. *PLoS ONE* 2010;5(6): e11088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011088>

17. Monlezun DJ, Bittner EA, Christopher KB, Camargo CA, Quraishi SA. Vitamin D status and acute respiratory infection: cross sectional results from the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006. *Nutrients*. 2015;7:1933-1944.
18. Pilz S, Zittermann A, Trummer C et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence *Endocrine Connections* 2019; 8, R27–R43.
19. Bess Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC et al. Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online October 5, 2020. /doi.org/10.2337/dc20-1765.
20. [https://www.evms.edu/covid-19/covid\\_care\\_for\\_clinicians/](https://www.evms.edu/covid-19/covid_care_for_clinicians/) dostop 26.10.2020
21. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal* 2012; 10( 7):2813. [45 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2813.