

# COVID-19 i vitamin D – postoji li poveznica?

## COVID-19 and Vitamin D – Is There a Link?

**NADICA LAKTAŠIĆ ŽERJAVIĆ**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Vitamin D može smanjiti rizik od virusnih infekcija respiratornog trakta te smanjiti težinu i dužinu trajanja bolesti. Sama činjenica da stanice respiratornog epitela, monociti/makrofazi, dendritične stanice, T i B limfociti posjeduju receptore za vitamin D i da mogu autonomno aktivirati vitamin D koji onda djeluje autokrino i parakrino, ukazuje na značajan imunomodulatorni učinak vitamina D u urođenome i stečenome imunom odgovoru. Mehanizmi obrane od respiratornih virusa, uključujući i virus SARS-CoV-2, a koji su pod utjecajem aktivnog oblika vitamina D uključuju: indukciju stvaranja katelicidina antivirusnog proteina respiratornog epitela koji može smanjiti opterećenje virusom, poticanje urođenog imunog odgovora na virusnu infekciju, čuvanje integriteta respiratornog epitela kroz učvršćivanje uskih spojeva između stanica te kroz smanjenje prekomjernog stvaranja proupalnih citokina i pojačanje stvaranja protuupalnih citokina omogućavajući uravnotežen imuni odgovor na infekciju, time smanjujući nepotrebno oštećenje tkiva i takozvanu citokinsku oluju i posljedičnu akutnu ozljedu pluća koja u najtežim slučajevima bolesti COVID-19 rezultira respiratornim distres sindrom. Nadoknada vitamina D je jednostavna, sigurna i jeftina te bi trebala biti neizostavni dio javnozdravstvene politike sprječavanja zaraznih bolesti uključujući i COVID-19, posebice stoga što su za vrijeme pandemije ljudi dodatno izloženi nedostatku vitamina D jer su prisiljeni boraviti u zatvorenom prostoru, čime je onemogućen glavni put sinteze vitamina D u koži djelovanjem UV zraka. Za vrijeme pandemije virusom SARS-CoV-2 racionalno je nadoknadu provesti višim dozama, do 10 000 IJ dnevno, kako bi se u kratkom vremenu postigle koncentracije u krvi potrebne za nekalcemijske učinke vitamina D.

**KLJUČNE RIJEČI:** vitamin D, infekcije respiratornog trakta, virus SARS-CoV-2, imunitet sluznice

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Vitamin D may reduce the risk of respiratory tract viral infection, and the severity and duration of the disease as well. Respiratory epithelial cells, monocytes/macrophages, dendritic cells, T and B lymphocytes express vitamin D receptors, and can autonomously activate vitamin D. This points to a significant immunomodulatory effect of vitamin D in the innate and acquired immune response to viral infection. Defense mechanisms against respiratory viruses, including SARS-CoV-2, that are under the influence of the active form of vitamin D are: enhanced production of cathelicidin - an antiviral protein of the respiratory epithelium, induction of innate immune response to viral infection, preservation of the integrity of the respiratory epithelium, suppression of pro-inflammatory cytokine production and enhancement of anti-inflammatory cytokine production. The immunomodulatory effect of vitamin D supports a balanced immune response to viral infection and may reduce the risk of a cytokine storm and consequent acute lung injury, which in the most severe cases of COVID-19 disease results in respiratory distress syndrome. Vitamin D supplementation is simple, safe and inexpensive and should be an indispensable part of public health policy to reduce the risk of infectious diseases, including COVID-19. During a pandemic, the risk of vitamin D deficiency is increased because people are forced to stay indoors, thus disabling the main route of vitamin D synthesis in the skin under the effects of ultraviolet light. During the SARS-CoV-2 pandemic, Vitamin D supplementation should be prescribed with higher doses, up to 10,000 IU per day, to more rapidly achieve blood concentrations required for non-calcemic effects of vitamin D.

**KEY WORDS:** Vitamin D, respiratory tract infections, SARS-CoV-2 virus, mucosal immunity



### Uvod

#### COVID-19

Većina virusa koji predstavljaju novu opasnost za ljude su zoonoze. Koronavirusi su prvu opasnost za ljude prouzročili 2002. kada je virus SARS-CoV (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) uzrokovao epidemiju SARS-a u Kini. Potom je 2012. i 2013. virus MERS-CoV (engl. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) uzrokovao epidemiju MERS-a s najvećim brojem oboljelih u Saudijskoj Arabiji, te 2015. s najvećim brojem oboljelih u Republici Koreji (1). Do prosinca 2019. bilo je poznato 6 koronavirusa patogenih za ljude. Krajem 2019. započela je pandemija uzroko-

vana novootkrivenim tipom koronavirusa SARS-CoV-2 koji uvelike slični virusu SARS-CoV, a bolest koju uzrokuje nazvana je COVID-19. Pretpostavlja se da je virus prešao sa šišmiša te moguće i s ljuskavog mravojeda pangolina, kao prirodnih rezervoara, na ljude i zadobio sposobnost širenja s čovjeka na čovjeka uzrokujući pandemiju (2). Klinička očitovanja COVID-19 su slična SARS-u: suhi kašalj, grlobolja (rjeđe sekrecija iz nosa), vrućica, umor i opće loše osjećanje, bolovi u mišićima, bol u prsima, nedostatak zraka, a na radiogramu pluća tipično se prikazuju znakovi obostrane pneumonije tipa mliječnog stakla (engl. *Ground-Glass Lung Opacities*) ili obostrana, multipla lobularna ili segmentalna područja

konsolidacije plućnog parenhima. Smrtnost od akutnoga respiratornog distres sindroma (ARDS) uslijed akutne ozljede pluća i plućnog edema s respiratornom insuficijencijom te višestrukog organskog zatajenja manja je u COVID-19 (u do 3 – 7 %) nego u SARS-u, no češći su simptomi zahvaćanja tankog crijeva (proljev, mučnina, povraćanje), jetre (porast aminotransferaza), bubrega (akutno zatajenje bubrega s potrebom za dijalizom) te središnjega živčanog sustava (glavobolja, gubitak njuha i okusa, smetenost, EPI napadi) i srca (akutno srčano oštećenje s porastom troponina te promjenama na EKG-u ili UZV-u srca), a u krvnoj slici čest je nalaz leukopenije i limfopenije. Visoke vrijednosti feritina, povišeni D-dimeri, izražena leukopenija i limfopenija (ili visok omjer leukocita i limfocita), trombocitopenija i povišene vrijednosti proupalnih citokina (interleukini: IL-6 i IL-2) mogu ukazivati na razvoj pretjeranog imunog odgovora na virus te potencijalni smrtni ishod. Pneumonija se razvija rano u tijeku bolesti i virusne je etiologije. Bakterijske komplikacije u manjoj mjeri uzrokuju smrtni ishod nego kod influenzae. Veći rizik za teži oblik i smrtni ishod bolesti imaju starije osobe, osobe s udruženim bolestima kao što su arterijska hipertenzija, kardiovaskularna bolest, šećerna bolest, bronhalna astma i kronična opstruktivna bolest pluća, pretilost te imunokompromitiranost bolesnika, a od okolišnih čimbenika čini se da rizik povećava pušenje i izloženost suhom i zagađenom zraku (3 – 5).

Virus SARS-CoV-2 spada u beta koronavirus, ima lipidnu ovojnicu (engl. *envelope*) i pozitivno orijentiranu jednolančanu ribonukleinsku kiselinu (ss-RNA), a promjera je 50 – 200 nm. Pomoću šiljatog glikoproteina ovojnice (engl. *Spike Glycoprotein*), koji mu daje specifičan izgled po kojem je dobio ime, veže se za receptor na površini stanice angiotenzin konvertaza enzim 2 (ACE2). Potom endocitozom ulazi u stanicu i dobro se replicira u epitelnim stanicama pluća. Visoki stupanj replikacije može postići bez značajnijeg oštećenja stanice domaćina što pridonosi većoj zaraznosti i manjoj smrtnosti u odnosu na virus SARS-CoV. Također, virus SARS-CoV-2 se za razliku od virusa SARS-CoV jednako dobro replicira i u stanicama tankog crijeva, a znatno manje u živčanim stanicama (u kojima se virus SARS-CoV ne replicira) čime se i objašnjava posebnost kliničke slike COVID-19 u odnosu na SARS (6).

### Vitamin D

Danas se nedostatak vitamina D izražava kroz serumsku koncentraciju 25(OH)D u krvi (oblik vitamina D koji ima nisku biološku aktivnost, koji je glavni cirkulirajući metabolit i koji se pohranjuje u masnom tkivu), te se ovisno o težini klasificira kao insuficijencija (manjak: < 75 nmol/L) ili deficijencija (nedostatak: < 50 nmol/L, teški nedostatak: < 30 nmol/L). Biološke učinke vitamin D ostvaruje vezanjem aktivnog oblika vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D; kalcitriol) za

vitamin D receptore (VDR) koji se nalaze vezani uz staničnu membranu i u jezgri (tzv. ne-genomski i genomski učinak vitamina D). Vitamin D bitan je za regulaciju metabolizma kalcija, tj. za zdravlje kosti i mišića. Minimalna koncentracija vitamina D za očuvanje zdravlja kosti je 50 nmol/L, a poželjna 75 nmol/L, dok za nekalcemijske učinke vitamina D poželjne su koncentracije između 100 i 125 (do 150) nmol/L (7). Brojni su nekalcemijski učinci vitamina D, a koji se objašnjavaju imunomodulatornim učinkom aktivnog oblika vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) te utjecajem na diferencijaciju i poliferaciju stanica, kao što su: manji morbiditet i mortalitet od malignih bolesti, manji rizik od autoimunih bolesti (šećerna bolest tip I, multipla skleroza, Crohnova bolest, upalne reumatske bolesti kao reumatoidni artritis), manji rizik od kardiovaskularnih bolesti te bolja obrana od infekcija uključujući virusne respiratorne infekcije, bakterijske infekcije i tuberkulozu (8). Brojne studije pokazuju da je nedostatak vitamina D prisutan u cijelom svijetu (pandemija nedostatka vitamina D), u raznim populacijama ispitivanja i u svim dobnim skupinama te je općenito veći nego što se očekuje (oko 50 % svjetske populacije ima koncentraciju < 50 nmol/L) pa predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Najveća prevalencija nedostatka vitamina D je na području Bliskog istoka, u Srednjoj Aziji, Kini, Mongoliji i Indiji. Rizični čimbenici za nedostatak vitamina D su sve što dovodi do nedostatne sinteze u koži i/ili nedovoljnog unosa hranom: nedovoljno izlaganje kože suncu, tamnija pigmentacija kože, korištenje krema s visokom UV zaštitom, starija životna dob, debljina, malapsorpcija i neadekvatne prehrambene navike, tj. neuzimanje suplemenata vitamina D. Iako bi se očekivalo da je nedostatak vitamina D veći u zemljama većih zemljopisnih širina (tj. udaljenije od ekvatora), to nije uvijek slučaj i objašnjava se različitim kulturološkim navikama (izlaganje kože suncu) i stupnjem fortificiranja hrane vitaminom D. Osim geografske varijacije u koncentraciji vitamina D prisutne su i sezonske varijacije uz bilježenje najnižih vrijednosti u zimi i rano proljeće (9, 10). Kako je prevalencija nedostatka visoka, a pozitivni učinci vitamina D brojni, Hrvatski liječnički zbor objavio je smjernice za otkrivanje i prevenciju nedostatka vitamina D u odraslih. Vitamin D može se nadoknađivati oralno u dnevnim, tjednim ili mjesečnim intervalima, a sigurna dnevna doza u dugotrajnoj nadoknadi je 4000 IJ/dan, odnosno preporučena dnevna doza za većinu odrasle populacije je od 1500 do 2000 IJ/dan. Visokorizičnim pacijentima (25(OH)D < 50 nmol/L) opravdano je dati 50 000 IJ vitamina D oralno jednom tjedno tijekom 6 do 8 tjedana, nakon čega slijedi doza održavanja do 2000 IJ dnevno (11).

### Obrana respiratornog epitela od virusa

Respiratorni epitel svojim uskim spojevima između epitelnih stanica, mukocilijarnim transportom (respiratornom

sluzi i cilijarnim stanicama) i stvaranjem antimikrobnih čimbenika (oksidansi kao dušični oksid — NO, enzimi, inhibitori proteaza i antimikrobni peptidi  $\beta$ -defenzin i katelicidin) predstavlja prvu liniju obrane od respiratornih virusa. U toj prvoj obrani respiratorni epitel djeluje u suradnji sa stanicama urođene imunosti: monociti/makrofazi, neutrofilni, NK stanice (engl. *Natural Killer Cells*). U epitelu se intraepitelijalno nalaze rezidencijalne imunostne stanice: integrin CD125+ konvencionalne dentritične stanice (cDS), citotoksični CD8+ T limfociti (TL) i druge vrste T stanica (engl. *Invariant Natural Killer T Cells*; iNKT stanice, *gamma-delta T cells*;  $\gamma\delta$  T stanice) koje zajedno sa stanicama urođene imunosti također čine prvu liniju obrane. Alveolarni makrofazi su rezidencijalne stanice važne za homeostazu surfaktanta i funkciju pluća. Respiratorni epitel proizvodi i citokin, čimbenik stimulacije kolonija granulocita makrofaga (engl. *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*; GM-CSF) koji djeluje preko JAK-2/STAT5 signalizacije i potiče proliferaciju, diferencijaciju, preživljavanje i funkciju mijeloidnih hematopoetskih stanica, uključujući i makrofaga i DC-a. Alveolarni makrofazi djeluju kao fagociti, no mogu prepoznati antigen (Ag) preko TLR-a (engl. *Toll-Like Receptor*) i lučiti citokine: IL-1 i IL-6, čimbenik tumorske nekroze – alfa (TNF- $\alpha$ ) i interferon (INF) tip I. U virusnoj infekciji potpomažu funkciju cDC-a te su u virusnoj infekciji važni za očuvanje funkcije pluća i za preživljavanje. Respiratorni epitel predstavlja i poveznicu između urođenog i stečenog imunostnog odgovora na virusnu infekciju preko produkcije citokina i kemokina koji dovode do privlačenja, diferencijacije, sazrijevanja i aktivacije T i B limfocita. DC su specifičnog oblika, a odlikuje ih ispoljavanje proteina glavnog sustava tkivne histokompatibilnosti (engl. *Major Histocompatibility Complex*; MHC). One su važan dio urođene imunosti i primarne obrane od virusa stvaranjem TNF- $\alpha$  koji olakšava fagocitozu makrofazima kao i aktiviranjem NK. NK stanice mogu i neposredno (bez posredovanja cDC-a) ubiti stanicu zaraženu virusom te također proizvode (TNF- $\alpha$ ) i INF tip II (INF- $\gamma$ ), a koji onda povratno djeluju na cDC i na makrofage pojačavajući imuni odgovor. Nakon endocitoze i procesuiranja Ag cDS se dreniraju u lokalne limfne čvorove i prezentiraju Ag uz pomoć MHC II naivnim pomoćničkim TL (CD4+ TL) pa predstavljaju važnu poveznicu urođene i stečene imunosti, tj. posreduju u razvoju TH1 odgovora koji je važan u obrani od virusa. Također, IL12 lučen od monocita/makrofaga i DS potiče diferencijaciju pomoćničkih TL u smjeru Th1 odgovora gdje je glavni efektorni citokin INF tip II (INF- $\gamma$ ) koji dodatno potiče diferencijaciju u smjeru Th1 odgovora i važan je za obranu od virusa. Th1 stanice luče dodatno citokine TNF- $\alpha$  i IL-2. Citotoksični CD8+ TL u suradnji s MHC-I, koji je prisutan na većini stanica, prepoznaju virusni Ag zaražene stanice što je važno u uklanjanju intracelularnih patogena,

tj. virusa, a što dovodi do: oslobađanja citokina TNF- $\alpha$  i INF tip I (INF- $\alpha$ ) koji djeluju antivirusno, zatim do oslobađanja citotoksičnih granula s proteazama koje dovode do apoptoze virusom zaražene stanice i trećeg mehanizma preko Fas/fasL interakcije signalnih molekula na površini aktiviranog CD8+ TL dovodeći do aktivacije kaskade kaspaze i smrti ciljane stanice (12, 13).

Kada virus prođe prvu barijeru (mukocilijarni transport i antivirusne čimbenike kao što su defenzin i katelicidin), dolazi do epitelnih stanica. Virus SARS-CoV-2, da bi ušao u stanicu, koristi se receptorom ACE2 koji je prisutan na stanicama respiratornog epitela (najveća ekspresija u apikalnom dijelu stanica alveolarnih pneumocita tip II), no nalazi se i u epitelu crijeva, bubrezima, srcu i vaskularnom endotelu (14). Nakon toga dolazi do receptorom posredovane endocitoze i internalizacije virusa u epitelnu stanicu. Virus potom koristi armamentarij stanice za vlastitu replikaciju. Unutarstaničnu virusnu RNA prepoznaju receptori TLR što dovodi do aktivacije nuklearnog faktora kapa B (NF- $\kappa$ B) i genske transkripcije proformi IL-18 i IL-1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ , pro-IL-18), pro-kaspaze 1 i pro-INF I te pro-INF III. NLRP3 je drugi signal za aktivaciju inflammasoma i potom kaspazom posredovano cijepanje proformi u aktivni IL-1 $\beta$ , IL-18, INF I i INF III. Receptori TLR nalaze se unutar i na površini epitelne stanice te prepoznaju virusnu RNA ne samo unutar stanice već i izvan nje. Ključna posljedica aktivacije receptora virusom je proizvodnja INF. INF tip I (INF $\alpha$  i INF $\beta$ ) i tip III (INF $\delta$ ) brzo induciraju antivirusno stanje poticanjem ekspresije stotina gena, grupiranih kao IFN-stimulirani geni (ISGs). Ovi geni suzbijaju transkripciju virusnih gena čime ograničavaju razmnožavanje i širenje virusa te dodatno potiču imunološki odgovor u susjednim stanicama (13).

Iz svega proizlazi da su respiratorne epitelne stanice, rezidencijalni makrofazi i cDC najznačajnije stanice uključene u urođeni imuni odgovor na virus, a prolongirana i pretjerana aktivnost ovih stanica potaknuta virusom SARS-CoV-2 dovodi do lučenja citokina i kemokina koji masovno privlače leukocite i monocite u pluća te uzrokuju ozljedu pluća. Glavni citokini urođenog imunostnog odgovora su: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, INF-i, GM-CSF. U daljnjem tijeku prezentacijom Ag pomoćničkim TL uz djelovanje citokina aktiviraju se TL. Sve navedeno dovodi do takozvane citokinске oluje. Smatra se da je teška klinička slika COVID-19 koja zahtijeva liječenje u jedinicama intenzivne skrbi i kod koje dolazi do razvoja ARDS-a upravo uzrokovana citokinskom olujom, odnosno da je smrtni ishod uzrokovan virusom potaknutim pretjeranim upalnim odgovorom. U serumu tih bolesnika bilježe se povišene vrijednosti citokina i kemokina: IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF (engl. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*), GM-CSF, INF $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IP10 (engl. *Inducible Protein 10*), MCP1 (engl. *Monocyte Chemoattractant Protein 1*), MIP1 $\alpha$  (engl. *Macrophage Inflammation*

tory Protein 1- $\alpha$ ) i VEGF (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) (3). Kemokini (IL-18, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$ ) privlače imune stanice (polimorfonuklearne leukocite, makrofage, TL) i povećavaju upalni infiltrat. G-CSF je odgovoran za granulocitopoezu i regrutiranje neutrofila i makrofaga. IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  izazivaju sustavnu upalu i opće simptome kao što je vrućica. U konačnici TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17A, G-CSF, GM-CSF odgovorni su za pretjerani upalni odgovor (15). Čini se da je TH1 i Th17 odgovor važan u citokinskoj oluji. Citokini IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17 i GM-CSF su dio Th17 odgovora. Za sada nema podataka da su preostali citokini TH17 odgovora povišeni u COVID-19 (IL-21, IL-22, IL-23 i TGF- $\beta$ ).

Citokinskom olujom tumači se i potencijalan terapijski učinak bioloških lijekova usmjerenih protiv IL-6 i Janus kinaze 2 (JAK 2) kod razvoja pretjeranog upalnog odgovora potaknutog virusom SARS-CoV-2 (5, 16).

## Potencijalni učinci vitamina D u respiratornim virusnim infekcijama uključujući i COVID-19

Genomski učinak vitamina D nastaje vezanjem aktivnog oblika vitamina D na VDR u jezgri. Kompleks aktivnog oblika vitamina D i VDR-a potiče heterodimerizaciju s retinoidnim X receptorom (RXR). Kompleks 1,25(OH) $_2$ D-VDR-RXR translocira se u jezgru gdje se veže na vitamin D osjetljivo mjesto (engl. *vitamin D-responsive element*) na deoksiribonukleinskoj kiselini (DNA) i regulira gensku transkripciju. Dakle, heterodimer vitamina D veže se za vitamin D osjetljivi gen u jezgri stanice unutar promotorne regije (npr. gen za 24-hidroksilazu) te dovodi do moduliranja aktivnosti tog određenog gena i time moduliranja sinteze njime regulirane bjelančevine, tj. događa se genska transkripcija glasničke RNA i translacija te posljedična *de novo* sinteza proteina pod utjecajem 1,25(OH) $_2$ D ili se suprimira aktivnost određenog gena (8). Aktivni oblik vitamina D nastaje hidroksilacijom 25(OH)D na prvom ugljikovom atomu uz pomoć enzima 1 $\alpha$ -hidroksilaze, a koji se potom inaktivira uz pomoć 24-hidroksilaze. Kalcemijski učinci vitamina D nastaju uz pomoć paratiroidnim hormonom (PTH) strogo regulirane hidroksilacije u bubregu pod utjecajem bubrežne 1 $\alpha$ -hidroksilaze. Nekalcemijski učinci nastaju pod utjecajem ekstrarenalno, autonomno stvorenog aktivnog oblika vitamina D (tj. neovisno o serumskoj koncentraciji kalcija i o PTH), a koja je ograničena jedino bioraspoloživosti 25(OH)D, tj. statusom vitamina D u tijelu i aktivnošću tkivne 1 $\alpha$ -hidroksilaze (8). Respiratorne epitelne stanice, monociti/makrofazi, DC te T i B limfociti ispoljavaju VDR i posjeduju 1 $\alpha$ -hidroksilazu te mogu sintetizirati 1,25(OH) $_2$ D koji onda djeluje autokrano i parakrano kao pravi steroidni hormon vežući se za VRD. Stimulacija antigenom (npr. virusnom RNA) TLR-a na ovim stanicama dodatno potiče ekspresiju VDR-a i aktivnost 1 $\alpha$ -hidroksilaze u tim stanicama. Posebno je u urođenoj imunosti

važna aktivacija antigenom TLR epitelnih stanica, makrofaga i DC-a. Polimorfonuklearni leukociti ispoljavaju VDR, no ne posjeduju 1 $\alpha$ -hidroksilazu. Stanice epitela pluća izražavaju visoku početnu razinu aktivnosti 1 $\alpha$ -hidroksilaze i nisku razinu inaktivirajuće 24-hidroksilaze. Rezultat ove enzimske ekspresije je da stanice epitela dišnih putova konstitutivno pretvaraju neaktivni 25(OH)D u aktivni 1,25(OH) $_2$ D koji pak dovodi do pojačane ekspresije gena reguliranih vitaminom D s važnim urođenim imunološkim funkcijama (17 – 19). Pod djelovanjem 1,25(OH) $_2$ D inducira se aktivnost gena za antimikrobne peptide (katelicidin), a u uvjetima virusne infekcije dsRNA dodatno potiče aktivnost 1 $\alpha$ -hidroksilaze u epitelnim stanicama što povećava i produkciju antimikrobnih peptida. S druge, strane u osoba s nedostatkom vitamina D smanjeno je stvaranje katelicidina, što povećava sklonost infekciji intracelularnim patogenima (20). Vitamin D i VDR iskazuju zaštitni učinak na epitelne barijere u raznim tkivima (npr. pluća, crijeva). Vitamin D je bitan za maturaciju i očuvanje integriteta alveolarnog epitela. On iskazuje genomske trofične učinke na stanice alveolarnog epitela čovjeka djelujući na više od 600 gena. Niske razine vitamina D povezane su s brojnim plućnim bolestima, uključujući akutnu ozljedu pluća i ARDS kako u novorođenčadi tako i u odraslih teško bolesnih pacijenata, a nadoknada vitaminom D smanjuje rizik od ARDS-a i poboljšava ishod bolesti (21). Ekspresija i aktivnost VDR-a na TL ima važnu ulogu u razvoju, diferencijaciji i funkciji T stanica (22). DNA T limfocita ima nekoliko stotina veznih mjesta za VDR. Štoviše, koncentracija VDR veznih mjesta na kromatinu CD4+ TL (pomoćničkih i regulatornih) pozitivno korelira sa serumskom koncentracijom vitamina D. Sve navedeno ukazuje na važnost vitamina D u funkciji stanica uključenih u urođenu i stečenu imunost (23). Globalni učinci aktivnog oblika vitamina D uključuju supresiju diferencijacije DC-a, modulaciju antigenom posredovane aktivnosti TL, smanjenje CD4+ pomoćničkih TL (Th1 i Th17) i povećanje regulatornih TL, kao i inhibiciju stvaranja antitijela. Također, 1,25(OH) $_2$ D direktno modulira produkciju citokina ovisnih o TNF- $\alpha$  potaknutoj aktivnosti NF- $\kappa$ B (kao što su IL-12, IL-8, MCP-1, PAI-1), brojnih stanica, uključujući i makrofaga, preko pojačane aktivnosti NF- $\kappa$ B inhibitornog proteina (I $\kappa$ B) (24). Glavni izvor TNF- $\alpha$  su aktivirani makrofazi, a vitamin D oslabljuje dsRNA-TLR3 potaknutu aktivnost NF- $\kappa$ B gena za IL-8 u respiratornim epitelnim stanicama (19).

Sve navedeno pri virusnoj respiratornoj infekciji smanjuje opterećenje virusom, čuva integritet respiratorne sluznice, omogućava balansirani imuni odgovor, tj. smanjuje pretjerani imuni odgovor koji dovodi do akutnog oštećenja tkiva pluća.

Činjenica je da teži klinički tijek COVID-19 imaju osobe koje su i inače pod većim rizikom od nedostatka vitamina D (starije osobe, osobe s ozbiljnim komorbiditetima i pretile oso-



be). Također, udio hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 i stopa smrtnosti povezani su sa zemljopisnom širinom, odnosno najmanji su u zemljama oko ekvatora do 25 stupnjeva sjeverne i južne zemljopisne širine. Navedeno može biti isto tako povezano s prevalencijom nedostatka vitamina D (25). Podatci na relativno malom broju bolesnika u Americi ukazuju da je među hospitaliziranim bolesnicima oboljelim od COVID-19, a koji su zahtijevali liječenje u jedinici intenzivnog liječenja, bila veća prevalencija nedostatka vitamina D nego u hospitaliziranih bolesnika koji nisu zahtijevali intenzivno liječenje, a rizik od potrebe intenzivnog liječenja bio je veći u osoba s nedostatkom vitamina ne samo starije već i mlađe životne dobi (26). Zanimljivi su i rezultati testiranja beskućnika koji koriste usluge jednog skloništa u Bostonu (ukupno njih 408). Oni su testirani PCR tehnikom (engl. *Polymerase Chain Reaction*) na virus SARS-CoV-2. Ukupno je bilo pozitivno njih 36 %, od kojih je 87,8 % bilo bez simptoma, a vrućicu je imalo tek 0,7 %, kašalj 7,5 % i nedostatak zraka 1,4 % usprkos teškim životnim uvjetima. Mali udio simptomatskih bolesnika među pozitivnima te blaža klinička slika možda se može povezati s dobrim statusom vitamina D u ovih osoba s obzirom na to da veći dio vremena borave na otvorenom prostoru izloženi sunčevim UV zrakama (27).

## Zaključak

Zanimljivo je da su podudarni rizični čimbenici za nedostatak vitamina D i teži oblik bolesti COVID-19 starija životna dob, pretilost i komorbiditeti. Također, nedvojbeni su imunomodulatorni učinak vitamina D i sposobnost respiratornog epitela da autonomno aktivira vitamin D, uz prisutnost VDR-a na praktično svim stanicama uključenim u imuni odgovor na virus. Rezultati istraživanja ukazuju da je rizik od respiratornih virusnih infekcija povišen u osoba s nedostatkom vitamina D te da vitamin D može smanjiti rizik od virusne infekcije respiratornog trakta. Iako ima malo podataka za COVID-19, vjerojatno je da vitamin D može smanjiti rizik od infekcije virusom SARS-CoV-2, kao i smanjiti težinu i dužinu trajanja bolesti COVID-19 te poboljšati ishod bolesti (25, 26, 28 – 30). Navedeno opravdava javnozdravstvene mjere za poboljšanje statusa vitamina D u općoj populaciji, posebice u rizičnim skupinama, suplementacijom vitaminom D. U vrijeme pandemije virusa SARS-CoV-2 racionalno je nadoknadu provesti višim dozama kroz nekoliko tjedana (npr. 10 000 IJ dnevno ili 50 000 IJ jedan do dva puta tjedno) kako bi se u kratkom vremenu postigle koncentracije u krvi od 100 do 150 nmol/L potrebne za nekalcemijske učinke vitamina D.

## LITERATURA

1. World Health Organisation (WHO). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). World Health Organization; 2019. Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Datum pristupa: 25. 6. 2020.
2. World Health Organisation (WHO). WHO guidelines for the global surveillance of SARS Updated recommendations, World Health Organization; 2004. Dostupno na: [https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_CDS\\_CSR\\_ARO\\_2004\\_1/en/](https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1/en/). Datum pristupa: 25. 6. 2020.
3. Huang C, Wang Y, Li X i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Chen N, Zhou M, Dong X i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
5. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;S0163-4453(20)30165-1. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
6. Chu H, Chan JF, Wang Y i sur. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa410. DOI: 10.1093/cid/ciaa410.
7. Laktašić-Zerjavić N. Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporoze [The role of vitamin D and calcium in the management of osteoporosis]. *Reumatizam* 2014;61(2):80–8.
8. Laktasić-Zerjavić N, Korsić M, Crncević-Orlić Z, Anić B. Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti [Vitamin D: vitamin from the past and hormone of the future]. *Lijec Vjesn* 2011;133:194–204.
9. Laktasić-Zerjavić N, Korsić M, Crncević-Orlić Z, et al. Vitamin D status, dependence on age, and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2010;29:861–7.
10. van Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:845–70. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.002-
11. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, et al. Guidelines for the prevention, detection and therapy of vitamin D deficiency in adults. *Lijec Vjesn* 2016;138:121–32.
12. Denney L, Ho LP. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Biomed J* 2018;41:218–33. DOI: 10.1016/j.bj.2018.08.004.
13. Benam KH, Denney L, Ho LP. How the Respiratory Epithelium Senses and Reacts to Influenza Virus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019;60:259–68. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0247TR.

14. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-7. DOI: 10.1002/path.1570.
15. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases?. *Nat Rev Immunol* 2020;20:271-2. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7.
16. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol* 2020;1-8. DOI:10.1007/s10067-020-05073-9.
17. Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, Andreesen R, Kreutz M. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood* 2003;102:3314-6. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3521.
18. Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:94-105. DOI: 10.1196/annals.1402.036.
19. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol* 2008;181:7090-9. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.7090.
20. Liu PT, Stenger S, Li H i sur. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3. DOI: 10.1126/science.1123933.
21. Gatera VA, Abdulah R, Musfiroh I, Judistiani RTD, Setiabudiawan B. Updates on the Status of Vitamin D as a Risk Factor for Respiratory Distress Syndrome. *Adv Pharmacol Sci* 2018;2018:8494816. DOI: 10.1155/2018/8494816.
22. Kongsbak M, Levring TB, Geisler C, von Essen MR. The Vitamin D Receptor and T Cell Function. *Front Immunol* 2013;4:148. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00148.
23. Carlberg C. What do we learn from the genome-wide perspective on vitamin D3? *Anticancer Res* 2015;35:1143-51.
24. Chen Y, Zhang J, Ge X, Du J, Deb DK, Li YC. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor  $\kappa$ B activation by interacting with I $\kappa$ B kinase  $\beta$  protein. *J Biol Chem* 2013;288:19450-8. DOI: 10.1074/jbc.M113.467670.
25. Panarese A, Shahini E. Letter: Covid-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:993-5. DOI: 10.1111/apt.15752.
26. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F. Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19. *medRxiv* 2020.04.24.20075838.; DOI: 10.1101/2020.04.24.20075838.
27. Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA* 2020;323:2191-2. DOI:10.1001/jama.2020.6887.
28. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL i sur. Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *BMJ* 2017;356:i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
29. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L i sur. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019;23:1-44. DOI: 10.3310/hta23020.
30. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). Dostupno na: <https://ssrn.com/abstract=3571484> ili <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>. Datum pristupa: 25. 6. 2020.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. med.  
 Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
 Klinički bolnički centar – Zagreb  
 Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb  
 e-mail: nadica\_laktasic@yahoo.com

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

20. svibnja 2020./May 20, 2020

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

26. lipnja 2020./June 26, 2020

