

Kan vitamin D- supplement reducere risikoen for luftvejsinfektion (influenza/COVID-19) og dødsfald?



Forskningstræning, hold FT46. 2020.
Udarbejdet af: Abdulatif Azizov
Amir Hossein Shahrokhtash
Vejleder: Morten Bondo Christensen

Indholdsfortegnelse:

Introduktion:

Epidemiologi af influenza og COVID-19

Patogenese og behandlingsmuligheder for COVID-19

D vitamins rolle ved luftvejsinfektioner

Formål

Metode.....

Resultattabel.....

Resultater.....

Diskussion.....

Konklusion.....

Perspektivering til praksis.....

Referenceliste.....

Whoever wishes to investigate medicine properly should proceed thus: in the first place to consider the seasons of the year ...

*Hippokrates
(ca. 400 f.Kr.)*

Hvert år bliver tusindvis af danskere ramt af influenza. Især ældre og svage risikerer af den grund at ryge en tur på hospitalet.

I influenzasæsonen 2017- 2018 blev i alt 7.667 patienter indlagt med influenza. Det var det højeste antal indlæggelser siden 2010-2011, hvor man begyndte at registrere antallet af influenza-indlæggelser, ifølge Statens Serum Institut.

Ud af de 7.667 personer var 549 personer så hårdt ramt, at de røg på intensiv afdeling, ifølge en opgørelse fra Statens Serum Institut.

Den nye coronavirus (COVID19) ser ud til at gøre mange flere alvorligt syge, og dem, der skal på intensiv på grund af virussen, kommer til at belaste sundhedsvæsenet yderligere [1]..:

- 1) Den nye coronavirus er over dobbelt så smitsom som influenza. I gennemsnit smitter en person med en almindelig sæsoninfluenza omkring 1,1 andre. Man siger, at reproduktionsraten er 1,1. Den nye coronavirus har en reproduktionsrate på cirka 2,5. Det vil sige, at en person med coronavirus i gennemsnit smitter 2,5 andre mennesker.
- 2) Forskerne regner med, at dødeligheden ved den nye coronavirus er mindst seks gange højere end ved en almindelig sæsoninfluenza.

COVID-19.

I slutningen af 2019 opstod flere tilfælde af pneumoni med ukendt årsag i byen Wuhan i den Kinesiske provins Hubei [2]. Det sygdomsfremkaldende agens er nu identificeret som et RNA-virus af coronafamilien – officielt navngivet severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) – og ligner de vira, som forårsager henholdsvis severe acute respiratory syndrome (SARS), der startede i Kina i 2002 og Middle East respiratory syndrome (MERS), som blev rapporteret første gang i 2012 [3, 4]. Sygdommen, der opstår, kaldes nu coronavirus disease 2019 (COVID-19) og har spredt sig til det meste af verden, hvorfor WHO erklærede den for en pandemi den 11. marts 2020. Ved færdiggørelsen af denne artikel (den 31. august 2020) fandtes der på verdensplan 25.5 mio smittede, og der var set 853 t. dødsfald relateret til COVID-19 [5].

I Danmark er de tilsvarende tal aktuelt 16.985 smittede og 624 døde [6].

Dødeligheden blandt påviste tilfælde (Case Fatality Rate) er i Danmark ca. 3,7 %. Den reelle dødelighed er dog formentlig langt mindre, hvis man medregner alle smittede (Case Infection Rate), altså også dem, som ikke bliver testet, fordi de har ingen eller milde symptomer.

Langt hovedparten af de alvorlige tilfælde er set hos ældre, især ældre over 80 år, og personer med kronisk sygdom (diabetes, cancer, kronisk lungesygdom, hjerte-kar-sygdomme og hæmatologiske sygdom) og svækkede. (Tabel 1.1) [6].

Det kliniske forløb ved COVID-19 varierer betydeligt [7]; 81% har mild infektion, 14% har behov for indlæggelse på sengeafsnit, og hos 5% er forløbet kritisk med behov for intensiv terapi, helt overvejende pga. et svært og akut hypoksisk lungesvigt [6], respiratory distress syndrome (ARDS), sekundære infektioner, sepsis samt myokardieiskæmi, arytmier og død [2, 8].

Tabel 1.1 Dødsfald blandt COVID-19-tilfælde fordelt på alder, køn og antal med komorbiditet. Komorbiditet er defineret som hospitalskontakt indenfor de seneste 5 år med bl.a. følgende diagnoser diabetes, cancer, kronisk lungesygdom, hjerte-kar-sygdomme og hæmatologiske sygdom. / Opdateret d.16.08.20

Aldersgrupper	Bekræftede tilfælde	Dødsfald (%)	Heraf med komorbiditet (%)	Dødsfald kvinder	Dødsfald mænd
0-9	469	0 (0)	0 (0)	0	0
10-19	936	0 (0)	0 (0)	0	0
20-29	2.276	0 (0)	0 (0)	0	0
30-39	2.199	1 (0)	0 (0)	0	1
40-49	2.548	0 (0)	0 (0)	0	0
50-59	2.623	16 (1)	12 (75)	5	11
60-69	1.607	59 (4)	45 (76)	22	37
70-79	1.170	180 (15)	149 (83)	53	127
80-89	859	236 (27)	198 (84)	103	133
90+	272	129 (47)	109 (84)	88	41
I alt	14.959	621 (4)	513 (83)	271	350

(Datakilde: Statens Serum Institut)

Patogenese og behandlingsmuligheder for COVID-19

SARS-CoV-2 kan passere gennem enten slimhinderne i den øverste del af luftvejene, primært næse- og svælgepitel, eller direkte ind i de nedre luftveje og inficere bronchiale og alveolære epitelceller [10].

Angiotensin-konverterende enzym-2 (ACE2), den funktionelle receptor for SARS-CoV-2, spiller en afgørende rolle i patogenesen af COVID-19, da det giver viral indtræden i mennesket celler [12]. Den virale spike (S) -protein fra SARS-CoV-2 binder til ACE2 som en cellulær receptor på samme måde som SARS-CoV-1. Det skal nævnes, at SARS-CoV-2 er mere patogen, i det mindste delvist på grund af dens 10- til 20 gange øgede bindingsaffinitet til ACE2 [13]. Denne binding fører til værtscelleindtræden af virus i samråd med S-proteinprimering af værtscelleproteasen TMPRSS2.

Åbenbart forekommer SARS-CoV-2-celleindtræden og patologiske virkninger hovedsageligt i celler fra de (øvre) luftveje [14,15]. Yderligere dissemination i værten, såsom i nyrerne eller mave-tarmkanalen, kan være relateret til lokal ACE2-ekspression.

De vigtigste symptomer på luftvejsinfektion er feber og hoste. I denne indledende fase kan virussen komme ind i perifert blodomløb via lungerne og kan resultere i viremia [11]. Virussen kan derefter fortsætte med at påvirke andre organer, der ekspresser ACE2, såsom hjerte og blodkar, nyrer og mavekanalen. Imidlertid kan GI-kanalen også have direkte infektion ad den orale vej. Patienter med en øget risiko for at udvikle alvorlig sygdom kan opleve alvorlig lungeinvolvering, hvilket resulterer i systemisk inflammation [16]. Den massive inflammatoriske proces på det tidspunkt resulterer i en alvorlig cytokin storm også påvirker andre organer i kroppen. Dette forekommer tilsyneladende på linje med andre blodafledte vira, der kommer ind i organer via ACE2 på aktiveret endotel, der for eksempel forårsager nyre- eller GI-problemer.

Der er således påvist signifikant højere niveauer af fibrin D-dimer og fibrinogen hos kritisk syge patienter med COVID-19 end hos raske [17, 18]. Resultaterne af foreløbige studier tyder på, at disse koagulationsændringer resulterer i øget risiko for VTE [19] og muligvis er korreleret til både sværhedsgrad og mortalitet ved COVID-19 [17, 20-22].

SARS-CoV-2 synes umiddelbart ikke *i sig selv* at have protrombotiske egenskaber [20]. Som ved andre svære infektionssygdomme formodes koagulationsændringerne ved kritisk COVID-19 at opstå sekundært til det udtalte inflammatoriske respons [23].

Den kliniske fase skrider frem fra den første viræmi til en akut fase (lungebetændelse), efterfulgt af enten bedring eller alvorlig sygdom (inklusive Akut Respirator Distress Syndrom, Akut Nyrevigt og til sidst multiorgansvigt), der kræver behandling på intensiv-afdeling [24]. (Se Figur 1.)

På nuværende tidspunkt foreligger der ingen kliniske studier, som kan dokumentere en effektiv medicinsk behandling af COVID-19, derfor behandles aktuelt kun symptomatisk og understøttende. Der er over 100 igangværende eller planlagte kliniske studier med lægemidler til behandling af COVID-19, herunder immunmodulerende midler, antiviral terapi og konvalescent plasmaoverføring osv. Men der er aktuelt kun resultater fra det første af disse. Der er *in vitro* data på flere lægemidler, der har dokumenteret en vis antiviral effekt på SARS-CoV-2, ligesom det også er tilfældet for SARS-CoV og MERS-CoV. I de kinesiske vejledninger for behandling af COVID-19 anbefales flere lægemidler, men dokumentationen for effekten er ikke baseret på klinisk kontrollerede data på nuværende tidspunkt. Der er publiceret adskillige retrospektive opgørelser for nogle af disse lægemidler [6].

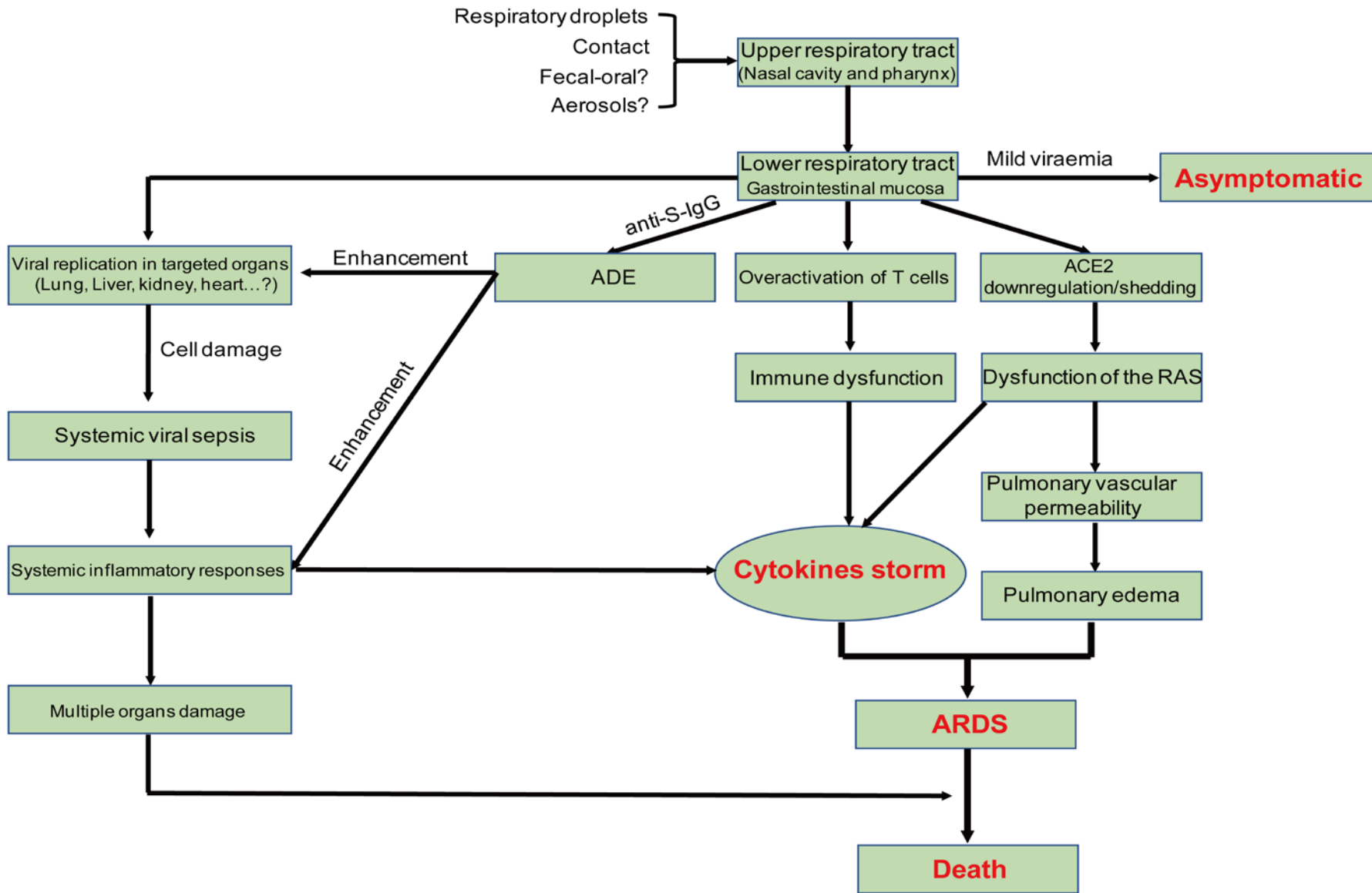
D vitamins rolle ved luftvejsinfektioner

I tidsskriftet *Nutrients* 2.April 2020 blev der fremsat en hypotese via *Grant et al.* at vitamin D-mangel kan spille en rolle i variationen i sværhedsgraden af COVID 19 og influenza. D-vitamins rolle i at reducere risikoen for luftvejsinfektioner, influenza og COVID-19, og hvordan D-vitamin-tilskud kan være et nyttigt mål for at reducere risikoen [25]..

Grant et al.: Gennem flere mekanismer kan D-vitamin reducere risikoen for infektioner. Disse mekanismer inkluderer induktion af katelicidiner og defensiner, der kan sænke viral replikationshastighed og reducere koncentrationer af pro-inflammatoriske cytokiner, der producerer den betændelse, der skader foringen i lungerne, hvilket fører til lungebetændelse samt øgede koncentrationer af antiinflammatoriske cytokiner [25]..

Vi kan også se, at der er forskelle i dødeligheden i USA. African-americans og hispanics er meget hårdt ramt. Dødeligheden ser ud til at være dobbelt af caucasians og asiats. Data fra det Britiske kontor for national statistik viser [26].., at sorte mennesker i England og Wales er mere end fire gange mere tilbøjelige til at dø af COVID-19 end hvide mennesker.

Figur 1



Hvad der ligger bag det, er stadig uklart, men det står allerede klart, at der er sociale elementer i coronaepidemien. Disse patienter ikke har helt så nem adgang til fornuftig behandling af diabetes, forhøjet blodtryk og til sund ernæring. Derudover mennesker fra sorte etniske grupper med mørk hud, er mere tilbøjelige til at have D-vitaminmangel og har brug for mere solexponering for at fremstille så meget vitamin D, der kan være en af forklaringer hvorfor sorte etniske grupper er hårdt ramt end hvide mennesker af COVID-19.

Det endokrine D-vitaminsystem er velkendt for dets virkninger på calcium- og knoglehomeostase, især hos børn og ældre. Derudover kan det have adskillige ekstra-skeletvirkninger især på immunsystemet og lungefunktionen [27].

D-vitamin er kendt for at modulere det medfødte og det adaptive immunsystem, og dets mangel er forbundet med øget autoimmunitet såvel som i en øget modtagelighed for infektion.

Alle celler i immuncellerne kan udtrykke vitamin D-receptoren (VDR) og de fleste cytokiner, der er produceret ved eller regulere disse immunceller er under den kohærente kontrol af det aktive vitamin D-hormon, (1,25 (OH) 2D) [28].

Faktisk aktiv D vitamin (1a, 25 (OH) 2D) kan aktivere det medfødte immunsystem, mens det adaptive immunsystem trækkes ned. Derudover kan antigenpræsenterende celler og monocytiske celler udtrykke CYP27B1, det essentielle enzym til lokal, auto / paracrinproduktion af aktive Vitamin D (1a, 25 (OH) 2D) i immunsystemet. D-vitaminmangel kan disponere for øget risiko for infektioner, og D-vitamintilskud kan mindske risikoen for øvre luftvejsinfektioner. Lungeepitel udtrykker også VDR og CYP27B1 og kan være et vigtigt målvæv for det D-vitamin endokrine system [28]. Derfor kan der være mange potentielle forbindelser mellem virusinfektioner, såsom COVID19 og D-vitamin status.

Formål:

Flere observationsundersøgelser og kliniske forsøg rapporterede, at D-vitamintilskud reducerede risikoen for luftvejsinfektioner / influenza/COVID19, mens andre ikke gjorde det.

Formålet med dette studie er, at undersøge D-vitamins rolle i at reducere risikoen for luftvejsinfektioner, influenza og COVID-19 på grundlag af offentliggjorte kliniske forsøg.

Metode

Litteraturstudie baseret på systematisk søgning i Pubmed databasen.

Med udgangspunkt i vores opgaveformulering søgte vi den 09/06-2020 på to forskellige blokke i Pubmed:

Blok 1: (vitamin d deficiency) OR ("Vitamin D Deficiency"[Mesh])

Blok 2: (pneumonia) OR (covid19) OR (acute respiratory distress syndrome)) OR ("Respiratory Tract Infections"[Mesh]))

Filtre: humans, engelsk, norsk, dansk, svensk og publikations dato i sidste 5 år.

De 2 blokke blev kombineret i en søgning.

Resultat: 154 artikler, alle på engelsk

Ved første sortering udvalgte vi artikler ud fra gennemlæsning af overskrifter med fokus på COVID19 , Vitamin D og Luftvejsinfektioner. For at indskrænke emnet, fravælges artikler omhandlende Vitamain D + Tuberkulose i overskriften selvom nogen studier undersøgte forekomsten af D-vitaminmangel blandt TB-patienter. Dette grundet andre sociale faktor som kan være årsag til svækkelse immunforsvaret.

Studier omhandlende HIV + D vitamin + Luftvejsinfektioner fravælges for, at udelukke patienter med i forvejen påvirket immunfunktion /immundeffekt. Ligeledes fravælges artikler omhandlende Inflammatorisk sygdomme + Luftvejsinfektion +D vitamin eller D-vitamin + andre infektioner.

Resultat: 43 artikler.

Artiklerne gennemgik anden sortering ved gennemlæsning af abstracts og udgik studier vi ikke havde adgang til.

Resultat: 25 artikler.

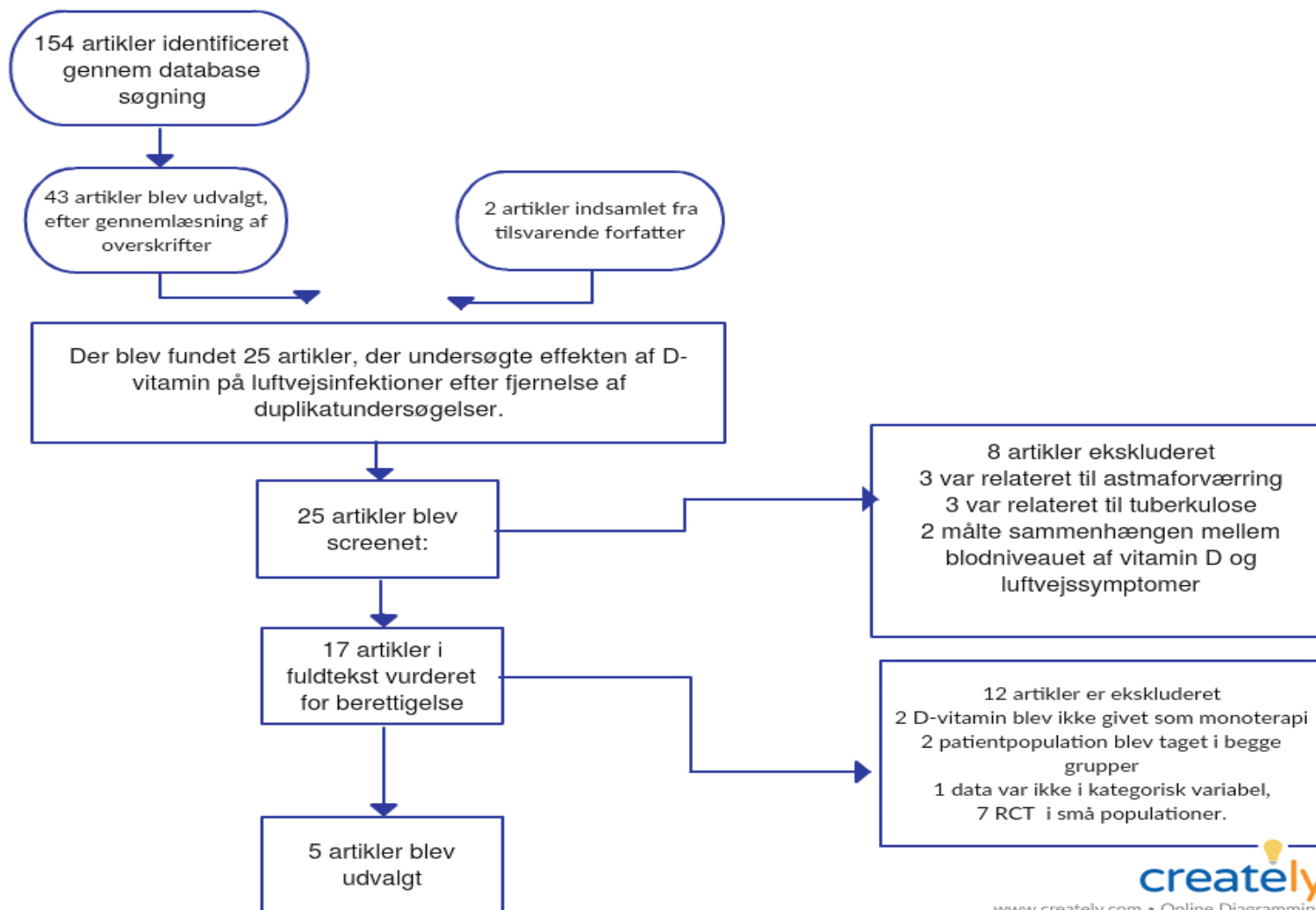
Ved tredje sortering ekskluderet 8 RCT der var relateret til akut astma anfald, tuberkulose og D vitamin niveau.

Resultat: 17 artikler.

Af de 17 artikler blev 5 udvalgt fra sammenlignelige populationer, studies varighed.

Disse inkluderer 2 meta-analyser, 3 systemisk review. Se Figur 2.

Figur 2



Studie/ design	Antal patienter	Inklusion/eksklusionkriterie	Patienters alder	Endemål	Resultater
Adrian R Martineau et al. 2019, UK individuelle deltagerdata (IPD) meta analyse af randomiserede studier (RCT)	25 RCT udført i 15 lande 11.321 patienter IPD blev opnået for 10.933 ud af 11.321 (96,6%) deltagere.	Inklusion:studier hos menneske; pt.s vitamin D niveauer i serum; Akut øvre og nedre luftvejsinfektioner var resultatet, og kontrolgruppen bestod af mennesker uden luftvejsinfektioner; prøvestørrelsen, OR og CI'er i undersøgelsen var tilgængelige; undersøgelser offentliggjort på engelsk; Eksklusion: Dyreforsøg, kemi, cellelinjestudier og redaktionelle, gennemgangsundersøgelser, kommentarer, udtalelser og sagsrapporter blev ekskluderet.	0 til 95 år	Vitamin D's potentialet af til at forhindre akutte luftvejsinfektioner	D-vitamin-tilskud reducerede risikoen for ARI blandt alle deltagere [justeret oddsforhold (aOR) 0,88, 95% konfidensinterval (CI) 0,81 til 0,96; heterogenitet p <0,001]. Undergruppeanalyse afslørede, at beskyttende effekter blev set hos personer, der modtog daglig eller ugentlig vitamin D uden yderligere bolusdoser (aOR 0,81, 95% CI 0,72 til 0,91), men ikke hos dem, der fik en eller flere bolusdoser (aOR 0,97, 95% CI 0,86) til 1,10; p = 0,05).
Yun-Fang Zhou et al. 2019, Kina Metaanalyse af observationsstudier	8 artikler: 4 case-control studier, 2 retrospektive studier, 1 cross-sectional studie 1 prospective studie . (fra 2010 til 2018) og udført i 6 lande. 20,966 patienter var inkluderet.	Inklusion: studier hos menneske; pt.s vitamin D niveauer i serum; Fællesskabets erhvervet lungebetændelse (CAP) var resultatet, og kontrolgruppen bestod af mennesker uden CAP; prøvestørrelsen, OR og CI'er i undersøgelsen var tilgængelige; undersøgelser offentliggjort på engelsk; Eksklusion: Dyreforsøg, kemi, cellelinjestudier og redaktionelle, gennemgangsundersøgelser, kommentarer, udtalelser og sagsrapporter blev ekskluderet.	0 til 94 år	Originale artikler, der undersøgte forbindelsen mellem serum vitamin D-status og Fællesskabets erhvervet lungebetændelse	patienter med vitamin D-mangel (serum 25 (OH) D-niveauer <20 ng / ml) oplevede en signifikant øget risiko for Fællesskabets erhvervet lungebetændelse (CAP) (oddsforhold (OR) = 1,64, 95% konfidensintervaller (CI): 1,00, 2,67) og der blev påvist et åbenlyst fald på -5,63 ng / ml (95% CI: -9.11, -2.14) i vitamin D i serum hos CAP-patienter. Følsomhedsanalyse viste, at udelukkelse af en enkelt undersøgelse ikke ændrede den samlede samlede effekt væsentligt. Beviset fra denne metaanalyse indikerer en sammenhæng mellem D-vitaminmangel og en øget risiko for CAP-patienter

Resultater.

Vores litteraturstudier finder en association mellem D vitamin mangel og risiko til luftvejsinfektioner.

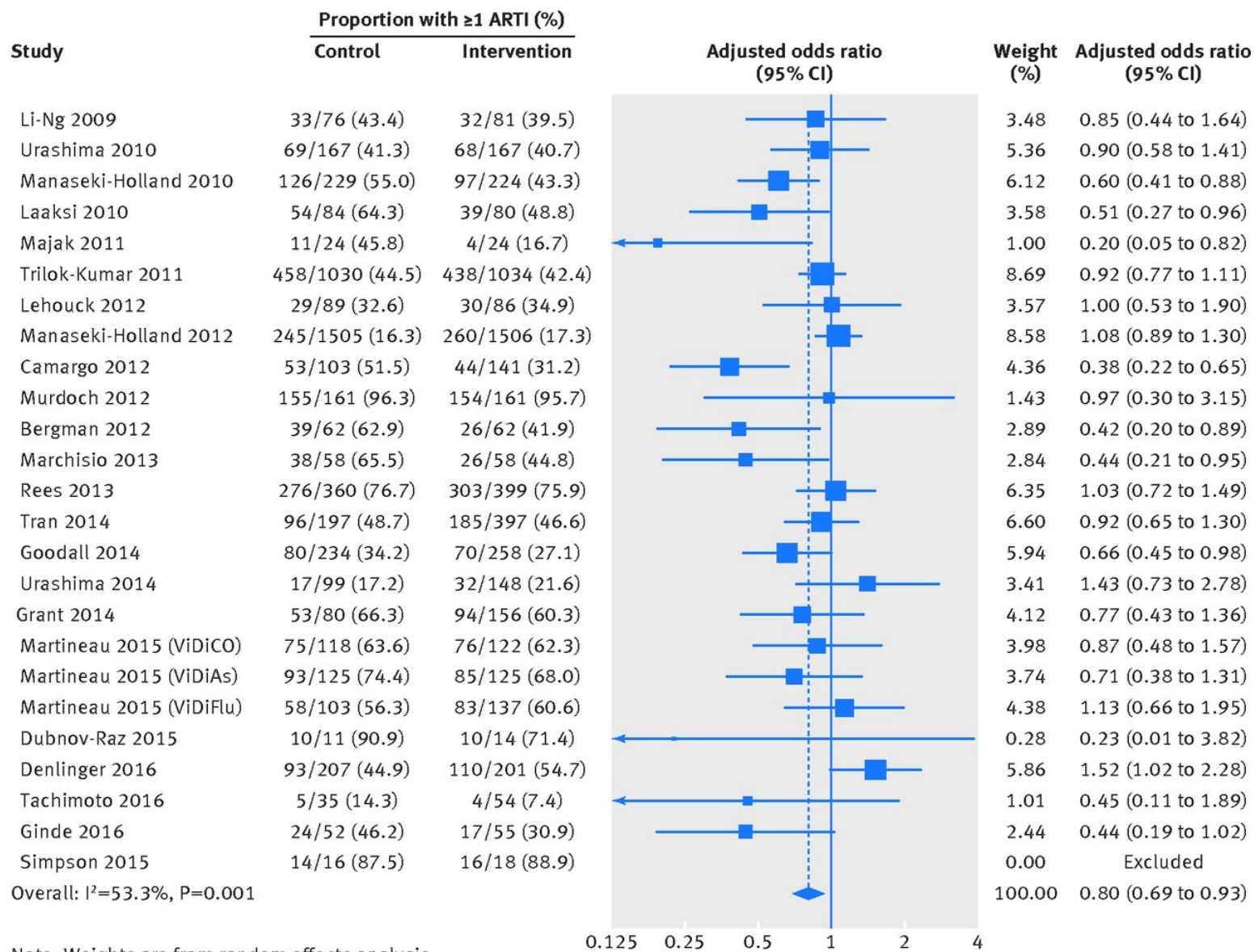
Adrian R Martineau et al. [29]. (2019) identificerede 25 støtteberettigede RCT'er (i alt 11.321 deltagere i alderen 0 til 95 år). IPD blev opnået for 10.933 ud af 11.321 (96,6%) deltagere. D-vitamin-tilskud reducerede risikoen for ARI blandt alle deltagere (aOR) 0,88, 95% konfidensinterval (CI) 0,81 til 0,96; heterogenitet $p < 0,001$]. Undergruppeanalyse afslørede, at beskyttende effekter blev set hos personer, der modtog daglig eller ugentlig vitamin D uden yderligere bolusdoser (aOR 0,81, 95% CI 0,72 til 0,91), men ikke hos dem, der fik en eller flere bolusdoser (aOR 0,97, 95% CI 0,86 til 1,10; $p = 0,05$). Blandt dem, der modtog dagligt eller ugentligt vitamin D, var de beskyttende virkninger af vitamin D stærkere hos individer med en baseline 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D] -koncentration på < 25 nmol / l (aOR 0,30, 95% CI 0,17 til 0,53) end i dem med en basislinje 25 (OH) D-koncentration på > 25 nmol / l (aOR 0,75, 95% CI 0,60 til 0,95; $p = 0,006$). D-vitamin påvirkede ikke andelen af deltagere, der oplevede mindst en alvorlig bivirkning (aOR 0,98, 95% CI 0,80 til 1,20; $p = 0,83$). Se Fig. 2.

Yun-Fang Zhou et al. [30]. (2019) :8 observationsundersøgelser, der involverede 20.966 deltagere, i alderen 0 til 94 år. I denne metaanalyse deltagere med vitamin D-mangel (serum 25 (OH) D-niveauer < 20 ng / ml) oplevede en signifikant øget risiko for Fællesskabets erhvervet lungebetændelse (CAP), (OR) = 1,64, 95% konfidensintervaller (CI): 1,00, 2,67) og et tydeligt fald på $-5,63$ ng / ml (95% CI: $-9,11$, $-2,14$) i vitamin D i serum blev påvist hos CAP-patienter. Følsomhedsanalyse viste, at udelukkelse af en enkelt undersøgelse ikke ændrede den samlede samlede effekt væsentligt.

Beviset fra denne metaanalyse indikerer en sammenhæng mellem D-vitaminmangel og en øget risiko for CAP-patienter. Se Fig 3.1- 3.2

(Datakilde: Adrian R Martineau et al. 2019),

Fig 2 To trins individuelt deltager data meta-analyse: andel af deltagere, der oplever mindst én akut luftvejsinfektion (ARTI).



Note: Weights are from random effects analysis

Figure 3.1 (Datakilde : Yun-Fang Zhou et al.,2009)

The meta-analysis of the association between VDD and CAP. CAP= community-acquired pneumonia, VDD= vitamin D deficiency.

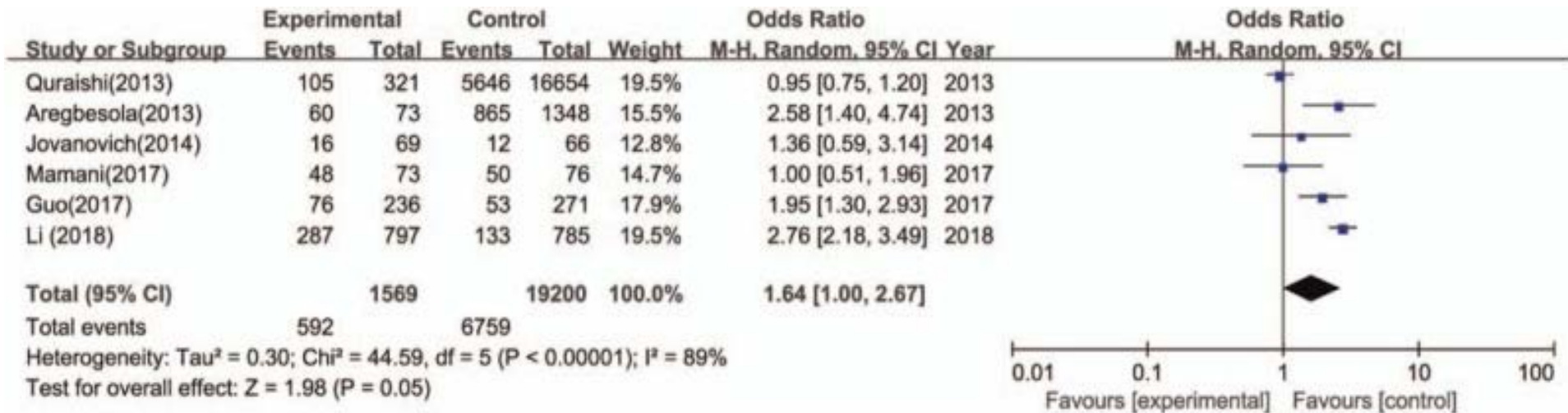
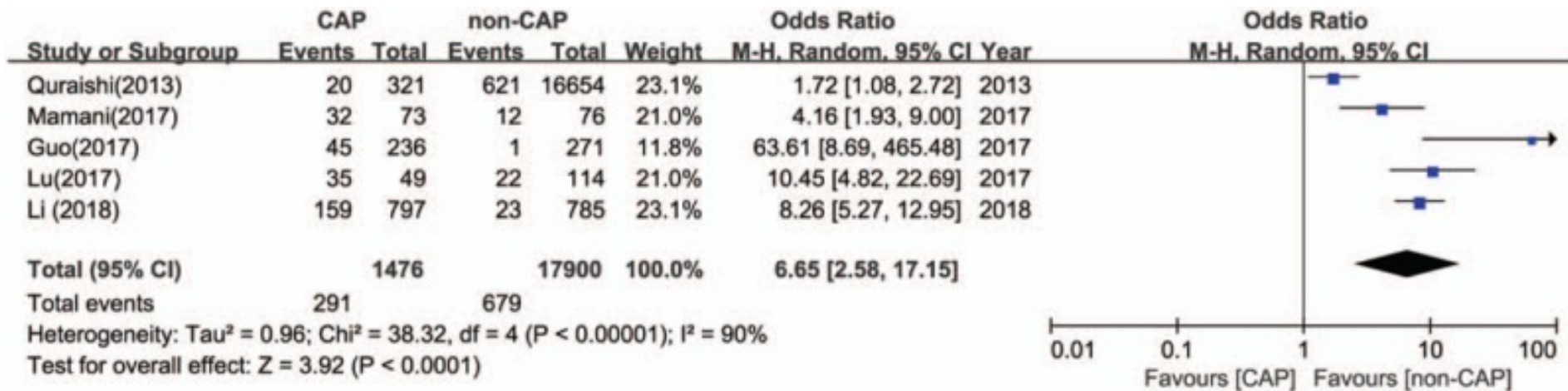


Figure 3.2



The meta-analysis of the association between SVDD and CAP. CAP=community-acquired pneumonia, SVDD = severe vitamin D deficiency.

Diskussion:

Det er bevist for lang tid siden, at D vitamin mangel fører til dysfunktion i immunforsvaret.

Ovennævnte bliver diskuteret i detaljer i denne artikel.

Forskellige europæiske lande adskiller sig i forhold til sværhedsgraden og prognosen af covid-19. I Italien, Frankrig, Spanien og Schweiz har mortaliteten været høj. I nordiske lande var mortaliteten mindre.

D vitamins gennemsnitniveau er mindre i sydeuropæiske lande, sammenlignet med nordiske lande. Det er fordi, i de nordiske lande bruger folk D vitamin tilskud og spiser mere fisk.³

I USA ses en stor forskel i den afroamerikanske mortalitet sammenlignet med andre befolkningsgrupper. I Staterne Illinois og Michigan er omkring 15 procent afroamerikanere, men antallet af mortalitet hos denne gruppe udgør ca. 50%.

I Louisiana er ca. 30% af befolkningen afroamerikanere, men mortaliteten pga. Covid-19 har været over 70% blandt dem⁴.

D vitamin mangel er hyppigere hos afroamerikanere pga. høj pigmentering i huden. Herved undgår uvb at nå til underhuden, og dermed produceres mindre pro d vitamin⁵.

Der er mange konfundere. For eksempel dårlig socioøkonomisk situation, flere komorbiditeter i form af hypertension, diabetes blandt afroamerikaner

Lav D vitamin niveau kunne dog være en forklaring til næsten tredobbelt mortalitet pga. covid -19 hos afroamerikaner⁶. I England har folk med afrikansk etnicitet cirka 3 dobbelt mere mortalitet pga.covid^{7,8}. Risiko for toxicitet efter høj dose af d vit indtag er lav. Man kan godt tage 4000 enhed dgl ifht Harrison 2018. Toksisk dose ifht Harrison 2018 er 40000 iu per dag(Harrison 2018 side 2921), og ifht Goodman og Gilman er 50000 iu dgl. De to referencer er de mest berømt medicinsk og farmakologisk kilder.

Man kan se, at der er stor afstand mellem maksimum anbefalede dosis og toksisk dosis. RDA e 600-800 (recommended daily dose). Dog er der stor forskel i fht daglig behov blandt folk. For eksempel har overvægtige mennesker brug for højere dosis, D vitamin, da en del af det bliver fanget i fedtvævet. Høj pigmentering i huden og høj alder nødvendiggør også højere dosis.

Konklusion

Rollen af D vitamin i immunforsvarets funktion er ubestrideligt.

D vitamin har regulerende effekt på immunsystem.

Den har antiinflammatoriske funktion, som er vigtigt ift covid, som forårsager inflammation i lungerne.

Et dysfunktionel immunforsvar i en covid19 pandemi kan føre til katastrofisk resultat.

D vitamin mangel er udbredt i hele verden.

D vitamin tilskud kan anbefales til alle aldersgrupper uden at man skal bekymre sig om toksicitet.

E standard lav dosis til alle mennesker med henblik på ovennævnte, virker ikke optimal især i covid pandemi.

Risiko for toksisitet i dgl dosis op til 4000 enhed svt 100 microgram er nul ifølge Harrison 2018.

D vitamins normale niveau er 75 til 250 nmol/ml svt 30-100 nmol/ml , I følge NIH er toksisk niveau af D vitamin 500-600 nmol/l svt 200-240 ng/ml

Perspektivering til praksis (Opsummering) :

Vi har stadigvæk ikke fundet en effektiv behandling mod covid-19, og det eneste våben imod covid er vores immunforsvar.

Mhp. bevist effekt af D vitamin i funktion af immunforsvar. I den nuværende pandemi virker en højere D vitamin dosis mellem 1500 til 3000 enhed svt 37.5-75 microgram som et fornuftig tiltag mod covid mortalitet, især i high risiko gruppe herunder overvægtige, folk med high pigmentation i huden, og ældre(hvor producere mindre d vit under solen. [31].

Vi opnår også andre gevinster som mindre osteoprose, autoimmune sygdomme, og infektioner, især hos ældre, såfremt hele befolkningen får D vitamintilskud.

Referenceliste

1. Derfor er coronavirus værre end influenza <https://videnskab.dk/krop-sundhed/derfor-er-coronavirus-vaerre-end-influenza>
2. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (24. mar 2020).
3. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (23. mar 2020).
4. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A et al. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome. *Am J Roentgenol* 28. feb 2020:1-5.
5. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
6. Udbrud med COVID-19 <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/c/covid19-overvaagning> (31. august 2020).
7. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M et al. Covid-19 does not lead to a 'typical' acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 30. mar 2020 (e-pub ahead of print)
8. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
9. Arno R, Bourgonje,, Amaal Eman Abdulle : Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)
10. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>.
11. [172] Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 727-732.
12. [7] Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631-637.
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280.e8
14. [9] Wang LS, Wang YR, Ye DW, et al. Review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105948. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
15. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>.
16. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 10541062.
17. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 24. apr 2020 (e-pub ahead of print).
18. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 21. apr 2020 (e-pub ahead of print).
19. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. *J Thromb Haemost* 17. apr 2020 (e-pub ahead of print).
20. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 15. apr 2020 (e-pub ahead of print).

21. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.
22. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 5. maj 2020 (e-pub ahead of print).
23. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 27. apr 2020 (e-pub ahead of print).
24. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA* 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
25. William B. Grant et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231123/>
26. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/articles/coronavirusrelateddeathsbyethnicgroupenglandandwales/2march2020to10april2020>
27. Fiona Mitchell Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239633/>
28. Maryam Ebadi Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7216123/>
29. Adrian R Martineau, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data <https://www.bmj.com/content/356/bmj.i6583>
30. Yun-Fang Zhou, The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia. A meta-analysis of observational studies <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6756683/>
31. Vitamin D [https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#:~:text=Health%20Risks%20from%20Excessive%20Vitamin%20D,-Vitamin%20D%20toxicity&text=A%20serum%2025\(OH\)D,be%20potentially%20toxic%20%5B%5D](https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#:~:text=Health%20Risks%20from%20Excessive%20Vitamin%20D,-Vitamin%20D%20toxicity&text=A%20serum%2025(OH)D,be%20potentially%20toxic%20%5B%5D).