RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

2do Premio Congreso SAEM 2021. *(TOR118)*

Vitamina D y severidad de la enfermedad por COVID-19. Experiencia argentina

GARCÍA, ML[1]*, MUMBACH G[1], LISDERO AP[1], GONZÁLEZ PERNAS M[1]; ARENIELLO E[1]; BACIGALUPPI S[1]; LÓPEZ LÓPEZ F[2]; POLLINI V[3]; MORATTO E[2]; FREILE B[2]; ESPOSITO M[4]; CRUSEÑO M[2], SCARABINO M[1], GIACOIA E[2]

[1] Sanatorio Dr. Julio Mendez, Buenos Aires, Argentina.
[2] Hospital Posadas, Buenos Aires, Argentina.
[3] Hospital Moron, Buenos Aires, Argentina.
[4] Sanatorio Anchorena de San Martin, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 27 de abril de 2022
Revisión: 6 de mayo de 2022
Aceptado el 7 de julio de 2022

Palabras clave:
vitamina D
COVID-19
requerimiento de oxígeno por cánula
severidad
mortalidad

R E S U M E N

La vitamina D (VD) participa en la respuesta inmunológica. Niveles bajos de VD se asociaron con peor evolución de la enfermedad por COVID-19. Establecer asociación entre niveles de VD en pacientes con COVID-19 con resultados clínicos y marcadores inflamatorios. Estudio prospectivo multicéntrico de cohortes. Los pacientes se agruparon según: estado de admisión y nivel de VD [suficiente> 30 ng / ml (VDS), insuficiente 20-30 ng / ml (VDI), deficiente <20 ng / ml (VDD)]. Variables evaluadas: edad, sexo, requerimiento máscara de oxígeno (O2r), ventilación mecánica (VM), comorbilidades, marcadores inflamatorios, severidad de COVID-19 por News Score. Se analizaron 363 pacientes (edad 53 ± 16), 59% varones, 88% hospitalizados cuyos niveles de VD fueron más bajos que los ambulatorios (19 ± 11 vs 24.3 ± 14 ng / ml (p=0.006). Los niveles de VD correlacionaron negativamente con días de hospitalización y el tiempo de evolución .La gravedad de COVID-19 ajustada por comorbilidades se relacionó con un estado de VD más bajo. Hubo asociación entre el requisito de pronación y niveles de VD más bajos. El riesgo de O2r fue elevado entre VDI y VDD, multiplicando las probabilidades en presencia de comorbilidades, con mayor necesidad de UCI en grupos VDD. La relación fue negativa entre los niveles de VD, ferritina basal y LDH. Entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, el nivel de VD fue significativamente menor que el de los pacientes ambulatorios. Existe una asociación entre VD baja con un peor curso de la enfermedad que requiere más días de hospitalización, alargando así el tiempo de enfermedad. Los grupos VDI y VDD tenían formas graves de COVID-19. VDD presentó un mayor riesgo de atención en UCI. Se necesitan más estudios para enfatizar la importancia de niveles adecuados de VD para mejorar los resultados de la evolución de la enfermedad COVID-19.

*Autor para correspondencia: lauragarciak@yahoo.com.ar

Keywords:
vitamin D
COVID-19
oxygen mask requirements
severity
mortality

ABSTRACT

Vitamin D (VD) takes part in the innate and adaptive immune response. Recent data shows that low VD levels aggravate the evolution of COVID-19 disease. The purpose of this study is to establish the connection that exists between VD levels and the clinical course and biochemical markers of inflammation in COVID-19 patients. Multicentric, prospective cohort study was designed. Patients were grouped according to their admission status (inpatient or outpatient) and VD levels [sufficient >30 ng/ml (SVD), insufficient 20-30 ng/ml (IVD) and deficient <20 ng/ml (DVD)]. 363 patients were recruited (ages 53 ± 16), 59% male. 88% were inpatients, with VD levels significantly lower than outpatients (19 ± 11 ng/ml vs 24.3 ± 14 ng/ml, p=0.006). VD levels were negatively correlated to hospitalization days and recovery time. The seriousness of COVID-19 in patients with comorbidities was linked to lower VD levels. It was also found that there are more prone positioning indications in patients with the lowest VD levels. The risk of oxygen mask requirements was high among IVD and DVD. Among COVID-19 inpatients, VD levels were significantly lower than among outpatients. There is a connection between low VD levels with a worse clinical course that requires more hospitalization days and has higher mortality rates. Further studies are needed to emphasize the importance of adequate VD levels to improve the course of COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 ha expuesto nuestra vulnerabilidad como especie. El virus SARS-CoV-2 todavía va ganando la batalla en la medida que no encontremos medidas eficaces para detener su propagación, mutagenicidad e infección. Es relevante, además, que la inmunidad del huésped se vea fortalecida y de esta forma lograr que la severidad de la infección sea menor disminuyendo tasas de internación y complicaciones. Múltiples ensayos clínicos se están llevando a cabo y muchas drogas son blancos de experimentos y observación[1,2]. Una de las asociaciones descriptas fue entre la vitamina D (VD) y el curso evolutivo de la infección por SARS-CoV-2[3-6].

La VD es una vitamina liposoluble que es esencial para mantener en equilibrio el metabolismo fosfocálcico[7]. Puede producirse en la piel desnuda expuesta a la luz solar intensa tras la radiación ultravioleta B de 7-dehidrocolesterol, que es la fuente principal, ya que pocos alimentos contienen vitamina D[8,9]. Las formas dietéticas de VD incluyen colecaliferol (vitamina D3) y ergocalciferol (vitamina D2)[10]. Además tiene numerosas funciones fundamentales en la respuesta inmune innata y adquirida, desempeñando un papel importante en el control del sistema inmunológico, incluyendo reacciones contra infecciones virales. La hipovitaminosis D, se ha asociado a múltiples enfermedades e incluso a un aumento de morbilidad y mortalidad[7]. Algunas de las patologías asociadas al déficit de vitamina D son: diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunes, fibromialgia, depresión, demencia, tuberculosis, influenza, infecciones respiratorias virales[8,11-15].

La activación de las células T y B conduce a una regulación positiva del receptor de VD, lo que permite cambios en la expresión de más de 500 genes[16,17]. Se ha propuesto que la VD mejora la quimiotaxis y fagocitosis[18], favorece la regulación de la producción de anticuerpos en las células B, inhibe la interleucina (IL)-2, interferón (IFN) -gamma, factor de necrosis tumoral (FNT) -alfa IL-9 e IL-22 y aumenta la IL-3, IL-4, IL-5 y IL-10[10,16-21].

Se han demostrado relaciones lineales significativas entre la concentración sérica de 25-OH vitamina D y un menor riesgo de infección aguda del tracto respiratorio. También se observó que pacientes con niveles séricos insuficientes tenían un 58% más de probabilidades de insuficiencia respiratoria[20]. La severidad de la influenza y las infecciones del tracto respiratorio puede aumentar en la hipovitaminosis D. Los estudios de cultivos celulares mostraron que la VD tiene efectos antivirales directos y un papel particular contra los virus envueltos. Esto podría deberse a la capacidad de la VD para regular a la beta-defensina humana-2 y el péptido antimicrobiano catelicidina, cuyas propiedades dependen del status de VD[7,22].

El SARS-CoV-2 es un virus envuelto siendo posible una acción beneficiosa de la VD mejorando la respuesta del huésped ante la infección[7]. El COVID-19 se manifiesta en el peor escenario como una insuficiencia respiratoria aguda, liderando esta mayormente como causa de muerte. Los pulmones exhiben daño alveolar difuso exudativo con formación de membrana hialina e hiperplasia de neumocitos tipo 2, complicada de forma variable por sobreinfección, que puede progresar a estadio de daño alveolar difuso organizado/fibrótico. Clínicamente, el estadio temprano de COVID-19 grave se caracteriza por una alta carga viral, linfopenia, secreción masiva de citocinas proinflamatorias e hipercoagulabilidad, documentada por dímeros D elevados y una mayor frecuencia de eventos trombóticos y tromboembólicos, mientras que estadios tardíos de la enfermedad las cargas virales y los niveles de citocinas tienden a disminuir[23]. La vitamina D puede ejercer sus efectos benéficos en las etapas tempranas de la enfermedad, considerando que puede equilibrar y controlar la inmunidad y las reacciones oxidativas frente a la infección por COVID-19. El sistema renina-angiotensina está relacionado con la reacción inflamatoria, el mismo tiene una función principal en la fisiopatología de la infección por COVID-19, y puede estar regulado negativamente por la VD en varios órganos[7].

Diversos trabajos han trazado una relación entre niveles de VD y severidad del COVID-19, pero los resultados publicados hasta la fecha son contradictorios: dos estudios retrospectivos informaron asociaciones independientes entre los niveles bajos de VD prepandémicos y la incidencia y gravedad posteriores de COVID-19, mientras que un estudio análogo en el Reino Unido no apoyó el vínculo potencial entre la concentración de VD y el riesgo de infección grave por COVID-19 y mortalidad[24-27].

Considerando la diversidad de población, las distintas latitudes con distinta exposición solar y/o niveles de VD es necesario evaluar epidemiológicamente en la población argentina si los niveles de VD correlacionan con severidad del COVID-19 y/o marcadores inflamatorios.

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Establecer una asociación entre los niveles plasmáticos de VD en pacientes con COVID-19 con sus resultados clínicos y marcadores inflamatorios bioquímicos.
2. Describir la evolución pacientes con bajos niveles de VD y COVID-19.
3. Observar otros parámetros que podrían influir en la evolución de los pacientes con COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de cohorte, prospectivo, multicéntrico. Los Centros que participaron fueron: el Hospital Posadas, Sanatorio Dr. Julio Méndez, Hospital de Morón, Sanatorio Anchorena de San Martin. Todos situados en ciudad o provincia Buenos Aires, Argentina. Los pacientes fueron reclutados consecutivamente desde la internación en salas de clínica médica considerando su admisión desde Julio 2020 a marzo 2021. No se realizó aleatorización, ni se realizó cálculo de tamaño muestral considerando que no se contaban con trabajos previos en COVID-19 que pudieran servir de guía. Se incluyeron pacientes de ambos sexos mayores a 18 años con diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR o Test de antígenos. Se excluyeron pacientes embarazadas, pacientes suplementados con VD, hipercalcémicos. Los pacientes fueron evaluados hasta el alta, derivación a UTI, otro centro o muerte.

Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, niveles de VD (determinación realizada luego del diagnóstico de la infección por COVID-19), días de internación, días de evolución, requerimiento de oxígeno por máscara, necesidad de ventilación mecánica, comorbilidades preexistentes como obesidad, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades cardiovasculares, inmunosupresión, tabaquismo, diabetes e hipertensión. También se midieron marcadores inflamatorios (PCR, ferritina, dímero D, troponina, LDH). Además, se analizaron magnesio, fósforo y calcemia, y la hormona paratiroidea (PTH).

Para clasificar la severidad de la enfermedad se utilizó el score de News considerando un puntaje 0-4: enfermedad leve, 5-6: enfermedad moderada, mayor de 7: enfermedad severa (Cuadro I). Los pacientes fueron agrupados según eran ambulatorios o internados. Se clasificaron según el nivel de VD en suficiente cuando esta era mayor de 30 ng/ml (VDS), insuficiente cuando se hallaba entre 20 y 30 ng/ml (VDI) y finalmente deficiente cuando era menor de 20 ng/ml (VDD).

Cuadro I. Score de News*

ELEMENTO / ESCALA	3	2	1	0	1	2	3
FRECUENCIA RESPIRATORIA	< = 8		9-11	12-20		21-24	>=25
SATURACIÓN DE OXIGENO	< = 91	92-93	94-95	>96			
REQUERIMIENTO DE OXIGENO		si		no			
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA	< = 90	91-100	101-110	111-129			>= 220
PULSO	< = 40		41-50	51-90	91-110	111-130	>= 131
ACVPU				A			C.V.P.U.
TEMPERATURA (grados)	< =35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	> =39.1	

* evalúa frecuencia respiratoria, presión de oxígeno, requerimiento de oxígenoterapia, presión arterial sistólica, frecuencia de pulso, nivel de conciencia = ACVPU (alert- confusion-voice-pain, unresponsive) (ALERTA. CONFUSION. VOZ. DOLOR. SIN RESPUESTA): y temperatura corporal.
Severidad de la enfermedad (Score de News): 0-4: LEVE, 5-6: MODERADO, > 7: SEVERO

El análisis estadístico fue realizado utilizando el software STATA 14.0 (College Station, TX:StataCorp LLC). Las variables continuas fueron testeadas para conocer su distribución con el test de Shapiro-Wilk. Las variables cuyas distribuciones fueron normales o aquellas consideradas con distribución normal basándonos en el teorema central del límite son descriptas utilizando medias con sus respectivos desvíos estándares. Las variables cualitativas son descriptas utilizando porcentajes. Para comparar y analizar las variables cuantitativas niveles de VD y edades entre ambulatorios-internados, se procedió a ejecutar "t" test para muestras independientes. Para evaluar las variables: días de internación, edad, ferritina, LDH entre las distintas categorías de VD se realizó One-way ANOVA. Las pruebas post hoc efectuadas fueron Bonferroni o Tukey. Las variables cualitativas: género, internados-ambulatorios, requerimiento de oxígeno, comorbilidades fueron estudiados por chi2. Se realizaron regresiones lineales simples y multivariadas, entre niveles de VD y mortalidad, requerimiento de oxígeno, pronación, marcadores bioquímicos, días de hospitalización, tiempo de evolución, severidad de la enfermedad, ajustando los modelos según confundidores (edad, comorbilidades). Además, se ejecutaron regresiones logísticas para intentar predecir severidad, mortalidad, requerimiento de oxígeno, necesidad de UTI, reportándose sus OR con sus respectivos IC95%. Se consideró como estadísticamente significativo el valor de p (a dos colas): $p<0.05$.

RESULTADOS

Tras excluir 20 pacientes quienes no cumplían los criterios de inclusión, se reclutaron 363 pacientes quienes presentaban una edad de 53 ± 16 años. De estos, 215 pacientes pertenecían al sexo masculino (59%) y 148 al femenino (41%). Las edades promedios por género observadas fueron de 53.5 ± 17.7 años para mujeres y 52.8 ± 14.7 años para varones (p=0.72).

Al agrupar los pacientes según internación, 319 pacientes (88%) fueron hospitalizados, quienes presentaron niveles de VD significativamente más bajos que los ambulatorios (19 ± 11 ng/ml vs 24.3 ± 14 ng/ml, p=0.006), en contrapartida, los pacientes internados también presentaron edades superiores a los ambulatorios 55 ± 15 años frente a 36.2 ± 12.3 años, $p<0.001$.

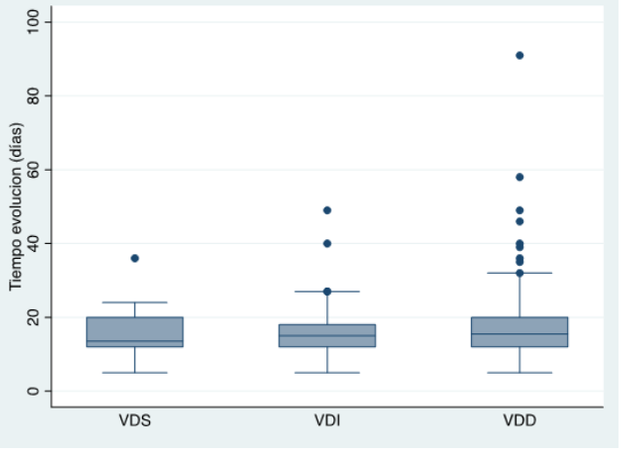
Al realizar la clasificación de los pacientes según sus niveles de VD, se observó que la mayoría (n=209) presentaban niveles inferiores a 20 ng/ml, arrojando una distribución de grupos de 15% que presentaban VDS, 27% VDI y 58% VDD. Una vez conformados los tres grupos se encontraron diferencias significativas respecto a días de internación (p=0.02), requerimiento de oxígeno (p=0.003) (Tabla I). Los niveles de VD correlacionaron negativamente con los días de hospitalización y el tiempo de evolución (p=0.045 - p=0.043) (Figura 1). Los niveles de vitamina D observados en pacientes que requirieron oxígeno fue de 17.5 ± 8 ng/ml versus 21.4 ± 12.5 ng/ml de quienes no lo requirieron, mientras, que de igual modo, los niveles más bajos de VD fueron observados en pacientes que requirieron más de 14 días de hospitalización (17 ± 11 ng/ml).

Tabla I. Datos clínicos y bioquímicos de los pacientes en estudio según suficiencia de vitamina D.

	VDS n= 55	VDI n= 95	VDD n= 209	p
Edad (años)	51.2 ± 16	52.7 ± 16	54 ± 16	0.9
Género Masculino (%)	31 (56%)	65 (68%)	117 (56%)	0.055
Pacientes internados (n)	42 (76%)	86 (90.5%)	187 (89.5%)	0.019
Días de internación	9.7 ± 5.6	10.1 ± 5.2	13.2 ± 12	0.02
O2r	10 (18%)	33 (44%)	89 (43%)	0.003
Comorbilidades	24 (44%)	62 (65%)	108 (51%)	0.04
Ferritina (ng/ml)	607 ± 593	787 ± 679	877 ± 917	0.009
LDH (U/L)	376 ± 176	455 ± 245	433 ± 219	0.042

*Missing data en 4 pacientes. Post HOC: *1: VDS-VDI: 0.018. VDS-VDD: 0.009. *2: VDS-VDI: 0.04. VDS-VDD: 0.002. *3: VDS-VDI: 0.002. VDS-VDD: 0.001. *4: VDS-VDD: 0.008. *5: VDS-VDI: 0.03.

Figura 1. Tiempo de evolución del COVID-19 en función de VD. Los niveles de VD se correlacionaron negativamente con los días de hospitalización y el tiempo de evolución (p=0.045 – p=0.043).



La gravedad del COVID-19 ajustada por comorbilidades se relacionó con un estado de VD más bajo (22.5 ± 12 ng/ml en pacientes leves, 19 ± 11 ng/ml en moderados y finalmente 16.8 ± 8.8 ng/ml en severos) (p<0.001) (Figura 2I). También se observó una asociación con pronación entre los pacientes con niveles de VD más bajos (p=0.008) observándose unos niveles 15 ± 7 ng/ml contra 21 ± 11.5 ng/ml de aquellos pacientes que no requirieron pronación. El riesgo de requerimiento de oxígeno (O2r) fue elevado entre VDI (OR 2.9 IC 95% 1.3-7.7) y VDD (OR 3 IC95% 1.6-7), multiplicando las probabilidades por 2.6 y 3.7 en presencia de 1 o más comorbilidades. Se observó mayor necesidad de UTI en grupos VDD (OR 4.8 IC95% 1.2-20). Los pacientes trasladados a UTI presentaban niveles de VD de 15.7 ± 7.4 ng/ml. Se describió una relación negativa entre los niveles de VD, ferritina basal y LDH (p=0.018 y p=0.045 r2: 0.2).

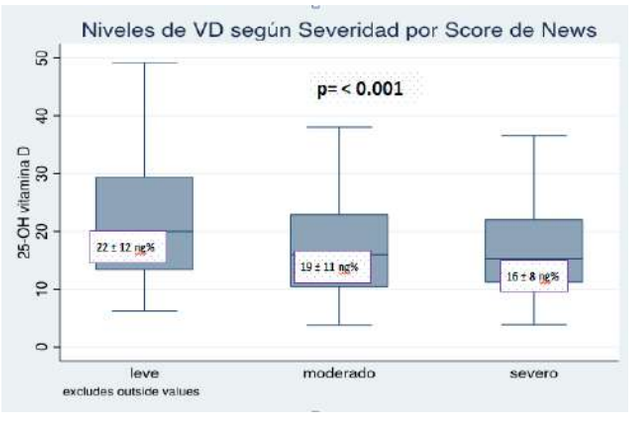


Figura 2. Niveles de vitamina D según Severidad por Score de News. La gravedad del COVID-19 ajustada por comorbilidades se relacionó con un estado de VD más bajo (p<0.001).

DISCUSIÓN

Diversos estudios se han publicado comunicando la posible asociación entre niveles de VD, predisposición para infección, mala evolución e incluso peor pronóstico frente al COVID-19[28]. En Europa, se ha identificado una asociación entre la deficiencia de VD en la población y mayores tasas de mortalidad por COVID-19, se ha descripto que los países más cercanos al ecuador presentan tasas de mortalidad por COVID-19 más bajas que los más alejados del ecuador, proponiendo la posibilidad de que esté relacionado con que la radiación ultravioleta del sol aumenta con la proximidad al ecuador[28-30].

Nuestro estudio demuestra una asociación entre estados insuficientes y deficientes de VD con peores marcadores de evolución clínica como; aumento de días de internación y evolución, así como, severidad de enfermedad, mayor requerimiento de oxígeno por cánula nasal, necesidad de pronación, traslado a UTI, notándose en todas estas circunstancias niveles significativamente más bajos de VD ajustado siempre por factores confundidores como edad, sexo y comorbilidades. Esto concuerda con informes previos de distintos estudios que enfatizan los efectos beneficiosos de la VD sobre infecciones respiratorias. De hecho, otro estudio de cohorte de 185 pacientes diagnosticados y tratados por COVID-19 en un hospital universitario en Alemania mostró una disminución de más del 80% de ventilación mecánica invasiva o muerte y del 90% en mortalidad entre los pacientes con niveles suficientes de VD en comparación con los pacientes con deficiencia, incluso después de un ajuste multivariable por edad, sexo y comorbilidades, lo que sugiere que cerca del 90% de las muertes en esta cohorte se asociaron estadísticamente con insuficiencia de VD[31]. El posible papel de la VD en enfermedades infecciosas como COVID-19 se explica por su papel regulador de la inmunidad adquirida e innata[32]. La evidencia también indicó que la vitamina D podría ayudar en el tratamiento de COVID-19 al prevenir la tormenta de citocinas y el subsecuente síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) que comúnmente es la causa de mortalidad[33]. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, mostró que la mejoría de los niveles de la vitamina D se ha asociado con un riesgo reducido de infecciones del tracto respiratorio superior o inferior[34].

Respecto a marcadores bioquímicos inflamatorios llamó la atención la falta de correlación con troponina y dimero D, pero, creemos que la falta de datos, mediciones, incluso pérdida de información al respecto pudo haber influido en este análisis. Si bien nuestra cohorte es numerosa y representativa, los datos perdidos como consecuencia del trajín en las guardias, las faltas de medición o disponibilidad para hacerlo en algunos centros fue una limitante. Otros estudios probaron que la VD puede reducir los niveles de PCR, un marcador inflamatorio aumentado en la infección, así como la inmunomodulación negativa de la tormenta de citocinas[30].

Fue muy notable la diferencia entre los valores de VD entre pacientes que requirieron internación contra los ambulatorios. Sin embargo, la edad aquí pudo haber sido el factor determinante y confundidor; los pacientes añosos presentan menores niveles de VD y la edad parece jugar un rol importante en el pronóstico del COVID-19 en pacientes no vacunados. Esto ya fue abarcado en una revisión y meta-análisis donde relacionaban peor pronóstico en pacientes con bajos niveles VD y envejecidos[35].

En conclusión, entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, el nivel de VD fue significativamente menor que el de los pacientes ambulatorios. Existe una asociación entre VD baja con un peor curso de la enfermedad que requiere más días de hospitalización, alargando así el tiempo de enfermedad. Los grupos VDI y VDD presentaron formas más graves de COVID-19. VDD presentó un mayor riesgo de atención en UTI. Nuestros hallazgos muestran que los niveles bajos de VD Podrían predecir la gravedad de la enfermedad por COVID-19 por lo que explorar la suplementación adecuada con VD, ofrecería una opción complementaria fácil de implementar que podría reducir los riesgos asociados a la infección por SarsCov2. Se necesitan más estudios para enfatizar la importancia de niveles adecuados de VD para mejorar la evolución de COVID-19.

Conflicto de interés:
Los autores no presentan conflictos de interés.

Aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Sanatorio Dr Julio Méndez

Todos los participantes aceptaron consentimiento informado de acuerdo a las normas de cada centro.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Md Insiat Islam Rabby**. Current Drugs with Potential for Treatment of COVID-19: A Literature Review. J Pharm Pharm.2020; 23:58-64.
2. **Clinical Trials.gov.** COVID-19 Trials. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid19&term=&country=&state=&city=&dist=
3. **De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA.** Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. Am J Clin Pathol. 2021; 155:381-8.
4. **Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Martineau AR, et.al** Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. Clin Endocrinol (Oxf). 2020; 93:508-11.
5. **Smet, D., K. Smet, P. Herroelen, S. Gryspeerdt, and G. Martens.** Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: A convergence of two pandemics. 2020. medRxiv preprint doi:https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20079376
6. **Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al.** Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. 2020; 287:3693-702.
7. **Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B, et al.** Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. Risk Manag Healthc Policy. 2021; 14:31-8.
8. **DeLuca HF.** Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004; 80:1689S-96S. ,
9. **Bouillon R.** Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Nat Rev Endocrinol 2017; 13:466-79.
10. **Bradley R, Schloss J, Brown D, Celis D, Finnell J, Hedo R et al.** The effects of vitamin D on acute viral respiratory infections: A rapid review. Adv Integr Med. 2020; 7:192-202.
11. **Galesanu C, Mocanu V.** Vitamin d deficiency and the clinical consequences. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2015; 119:310-8.
12. **Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, Forooghi Z, Moosazadeh M.** Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. Korean J Pain. 2017; 30:250-7.
13. **Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA.** Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. Rev Med Virol. 2016; 27(1).
14. **Littlejohns TJ, Kos K, Henley WE, Kuźma E, Llewellyn DJ.** Vitamin D and Dementia. J Prev Alzheimers Dis.2016; 3:43-52.
15. **Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al .** Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess 2019; 23:1-44.
16. **Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE.** Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol. 2007; 179:1634-47.
17. **Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT.** The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. J Cell Biochem. 2003; 89:922-32.
18. **Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C.** Vitamin D: modulator of the immune system. Curr Opin Pharmacol.2010; 10:482-96.
19. **Hewison M.** An update on vitamin D and human immunity. Clin Endocrinol (Oxf).2012; 76:315-25.
20. **Cantorna MT.** Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. Proc Nutr Soc. 2010; 69:286-9.
21. **Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A.** 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4 (+) T cells to enhance the development of Th2 cells. J Immunol. 2001; 167:4974-80.
22. **Beard JA, Bearden A, Striker R.** Vitamin D and the anti-viral state. J Clin Virol 2001; 50:194-200.
23. **Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A.** The pulmonary pathology of COVID-19. Virchows Arch. 2001; 478:137-50.
24. **D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R,et al.** 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. Nutrients. 2020; 12:1359.
25. **Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J.** Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. JAMA Netw Open.2020; 1;3(9):e2019722
26. **Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al.** Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. Diabetes Metab Syndr. 2020; 14:561-5.
27. **Hastie CE, Pell JP, Sattar N.** Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. Eur J Nutr. 2021; 60:545-8.
28. **Ali N.** Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. J Infect Public Health. 2020; 13:1373-80.
29. **Whittemore PB.** COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. Am J Infect Control. 2020; 48:1042-4.
30. **Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J.** Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020 Nov 4:1-9. Epub ahead of print. Update in: Crit Rev Food Sci Nutr. 2021; 12:1-6.
31. **Brenner H.** Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 Infections and Deaths-Accumulating Evidence from Epidemiological and Intervention Studies Calls for Immediate

Action. Nutrients.2021; 28; 13:411.
Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? Int J Mol Sci. 2018; 8:16-9.

33. **Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA.** The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Front Public Health.2021; 9:1-10.
34. **Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al.** Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017; 15;356:i6583.
35. **Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J.** Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021; 12:16.