



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο ρόλος της Βιταμίνης D ενάντια στον SARS- CoV-2»

ΚΩΝΣΤΑΝΤΑΚΗ Ε. ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πανταζόπουλος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής, Επιβλέπων Καθηγητής
Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Μακρής Δημοσθένης, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 23/ 01/ 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



«The therapeutic role of vitamin D in COVID-19 patients»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	3
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	4
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΜΕΡΟΣ Α – Ανασκόπηση Βιβλιογραφίας	10
1. Γενικές πληροφορίες για τη Βιταμίνη D	10
2. Ο ρόλος της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα	12
3. Βιταμίνη D και σήψη	14
5. COVID-19	18
6. COVID-19 και βιταμίνη D	19
ΜΕΡΟΣ Β – Ερευνητικό μέρος	21
7. Σκοπός	21
8. Υλικά και μέθοδοι	21
8.1 Πρωτόκολλο	21
8.2 Αναζήτηση βιβλιογραφίας	21
8.3 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού	21
8.4 Εξαγωγή δεδομένων	22
8.5 Ποιότητα μελετών	22
9. Αποτελέσματα	23
9.1 Αποτελέσματα αναζήτησης της βιβλιογραφίας	23
9.2 Χαρακτηριστικά των μελετών	23
9.3 Παρεμβάσεις	24
9.4 Διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο	26
9.5 Ανάγκη για διασωλήνωση και εισαγωγή στη ΜΕΘ	27
9.6 Θνητότητα	28
9.7 Ποιότητα μελετών	30
10. Συζήτηση	31
10.1 Περιορισμοί	34
11. Συμπέρασμα	35
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	36

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Οι ιστοί που εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης D

Πίνακας 2. Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών

Πίνακας 3. Αποτελέσματα των μελετών με βάση τα υπό μελέτη αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Το μονοπάτι της παραγωγής και ενεργοποίησης της βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό.

Σχήμα 2. Οι διάφορες δράσεις της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα και ο ρόλος της βιταμίνης D στη σήψη.

Σχήμα 3. Αλγόριθμος επιλογής μελετών για τη συστηματική ανασκόπηση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που παράγεται στο δέρμα και ενεργοποιείται στο ήπαρ και τους νεφρούς, με κυριότερο ρόλο την ομοιοστασία του ασβεστίου στον ανθρώπινο οργανισμό. Πέρα από τον βασικό της ρόλο στην ομοιοστασία του ασβεστίου, η βιταμίνη D έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Λόγω του ρόλου της αυτού, και μετά την έναρξη της τρέχουσας πανδημίας, διάφοροι ερευνητές έχουν μελετήσει το ρόλο της ως θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με COVID-19.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η συστηματική παρουσίαση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας η οποία αφορά τη θεραπευτική χρήση της βιταμίνης D στην COVID-19.

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση των δυο μεγαλύτερων ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων (PubMed, Scopus) με σκοπό την ανεύρεση μελετών (τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, μελετών παρατήρησης) που να πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης.

Μετά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας και τον αποκλεισμό των μελετών που δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, 11 μελέτες επιλέχθηκαν. Τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται να συγκλίνουν ως προς την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της χορήγησης βιταμίνης D και της μείωσης της ανάγκης για νοσηλεία στην ΜΕΘ, αλλά και της θνητότητας σε ασθενείς με COVID-19.

Χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να χρησιμοποιούν τις διάφορες μορφές της βιταμίνης D αλλά και διαφορετικά δοσολογικά σχήματα έτσι ώστε να υπάρξει συμφωνία σχετικά με τις θεραπευτικές δυνατότητες της βιταμίνης D στην COVID-19.

Λέξεις κλειδιά: βιταμίνη D, COVID-19, θεραπευτικές προσεγγίσεις COVID-19

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble vitamin that is produced in the dermis and is activated during a two-step process in the liver and kidneys. Its main role in the human body is the homeostasis of calcium. In addition to its main role, vitamin D plays a significant role in the activation and regulation of the immune system. Consequently, some researchers have decided to study its therapeutic potential in patients with COVID-19, during the current pandemic.

The aim of the current thesis is to systematically present the available evidence regarding the therapeutic use of vitamin D in COVID-19 patients.

A systematic search of the PubMed and Scopus databases was performed to identify studies (randomized controlled trials, observational studies) that fulfilled our predetermined inclusion criteria.

After the database search was performed and the required exclusions, 11 studies were selected. The available evidence suggest that vitamin D administration reduce the need for ICU admission and mortality in patients with COVID-19.

More studies are required in order to identify the best dosage and vitamin D form that works best for improving the outcomes of COVID-19 patients.

Keywords: vitamin D, COVID-19, therapeutic management of COVID-19

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνεχιζόμενη πανδημία COVID-19 έχει αποτελέσει μεγάλη πρόκληση τόσο για την επιστημονική κοινότητα, όσο και για την κοινωνία γενικότερα, προκαλώντας εκατομμύρια θανάτους, ενώ οι οικονομικές, κοινωνικές και ψυχολογικές τις επιπτώσεις παραμένουν να φανούν (1). Η νόσος COVID-19 είναι το αποτέλεσμα της λοίμωξης με τον ιό SARS-CoV-2, ενός εύκολα μεταδιδόμενου RNA ιού της οικογένειας των κορωνοϊών, ο οποίος εισάγεται στο κύτταρα μέσω του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (2–4). Η νόσος παρουσιάζεται αρχικά με ήπια συμπτώματα λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, όπως πυρετό, κόπωση, μη παραγωγικό βήχα και απώλεια της αίσθησης της όσφρησης και της γεύσης, ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές διαταραχές, οδηγώντας σε νοσηλεία στη ΜΕΘ και θάνατο (5,6). οι σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν την πνευμονία, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων και την καταγίδα κυτοκινών, καθώς και άλλες καρδιαγγειακές, θρομβοεμβολικές και νευρολογικές επιπλοκές (6–8).

Παρά την αποτελεσματική ανοσοποίηση ενός μεγάλου μέρους του πληθυσμού, ιδιαίτερα στις χώρες του δυτικού κόσμου, οι μεταλλάξεις του SARS-CoV-2 αποτελούν ακόμη μεγάλο κίνδυνο προς τη δημόσια υγεία (1). Λόγω της έλλειψης ειδικού φαρμακευτικού παράγοντα ενάντια της νόσου, πολλά παλαιότερα αντι-ικά φάρμακα έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του COVID-19. Η ρεμτεσιβίρη, η δεξαμεθαζόνη, οι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες και, πιο πρόσφατα, τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν λάβει έγκριση για χορήγηση σε ασθενείς με COVID-19, αλλά η αναζήτηση ενός αποτελεσματικού παράγοντα παραμένει απαραίτητη.

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στην ομοιοστασία του ασβεστίου και του φωσφόρου του οργανισμού, μέσω της επίδρασής της στο μεταβολισμό των οστών. Η ενεργή μορφή της βιταμίνης D είναι η 1,25(OH)₂D₃ (καλσιτριόλη), η οποία προκύπτει από την μετατροπή της 7-δεϋδροχοληστερόλης σε προ-βιταμίνη D στο δέρμα, μετά από αντίδραση με την υπεριώδη ακτινοβολία και, στη συνέχεια, μέσω μεταβολικών αντιδράσεων στο ήπαρ και τους νεφρούς (9). Η έλλειψη της βιταμίνης D, η οποία ορίζεται από την Ενδοκρινολογική Κοινότητα ως επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα χαμηλότερα από 20 ng/ml, είναι συχνό εύρημα στον γενικό πληθυσμό και συνδέεται με ραχίτιδα στα παιδιά και οστεομαλακία και οστεοπόρωση στους ενήλικες, καθώς και διαβήτη, αυτοάνοσα νοσήματα, κακοήθειες, ηπατίτιδα Β και C, αλλεργίες, άσθμα και ιογενείς λοιμώξεις (10,11). Επομένως, τα συμπληρώματα της βιταμίνης D υπό τη μορφή της βιταμίνης D₃ ή του αναλόγου της, βιταμίνη D₂, χορηγούνται συχνά για την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων βιταμίνης D στον ορό και την αποφυγή των μυοσκελετικών επιπτώσεων της έλλειψής της (10).

Είναι ενδιαφέρον το ότι η βιταμίνη D φαίνεται να έχει ανοσοτροποποιητικό ρόλο στη λοίμωξη με SARS-CoV-2 (12). Πιο συγκεκριμένα, αυξάνει την έκκριση ντεφενσινών και της καθελιδίνης (LL-37), ενός ενδογενούς αντιμικροβιακού παράγοντα, καθώς και διαφόρων αντιικών παραγόντων όπως ο TNF-α και η IFN-γ (13–15). Επίσης, καταστέλλει τη φλεγμονή και επομένως, μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης του συνδρόμου καταιγίδας κυττοκινών, αναστέλλοντας τη δράση των Th1 κυττάρων και την παραγωγή φλεγμονωδών κυττοκινών, ενώ ταυτόχρονα ευοδώνει την παραγωγή αντι-φλεγμονωδών παραγόντων (14).

Ενδιαφέρουσα είναι η υπόθεση ότι η βιταμίνη D παρεμβαίνει στο μηχανισμό με τον οποίο προκαλείται μία ιδιαίτερα σημαντική επιπλοκή του COVID-19, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Όπως προαναφέρθηκε, ο ιός χρησιμοποιεί τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II, με αποτέλεσμα να μειώνονται τα επίπεδά του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την υπέρμετρη παραγωγή αγγειοτενσίνης II, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (16). Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό επηρεάζουν την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη, έτσι ώστε σε ασθενείς με COVID-19 που έχουν έλλειψη της βιταμίνης D, παρατηρείται υπερπαραγωγή της αγγειοτενσίνης, η οποία μπορεί να ευοδώνει την πρόοδο της νόσου προς το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (17,18). Αντίθετα, η βιταμίνη D μπορεί να προστατέψει τους ασθενείς από το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας μειώνοντας τα επίπεδα της ρενίνης και αυξάνοντας την έκφραση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II (19).

Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα και λόγω του χαμηλού κόστους, της ευρείας διαθεσιμότητας και της ασφάλειάς τους, τα συμπληρώματα βιταμίνης D έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως off-label θεραπεία σε ασθενείς με COVID-19.

ΜΕΡΟΣ Α – Ανασκόπηση Βιβλιογραφίας

1. Γενικές πληροφορίες για τη Βιταμίνη D

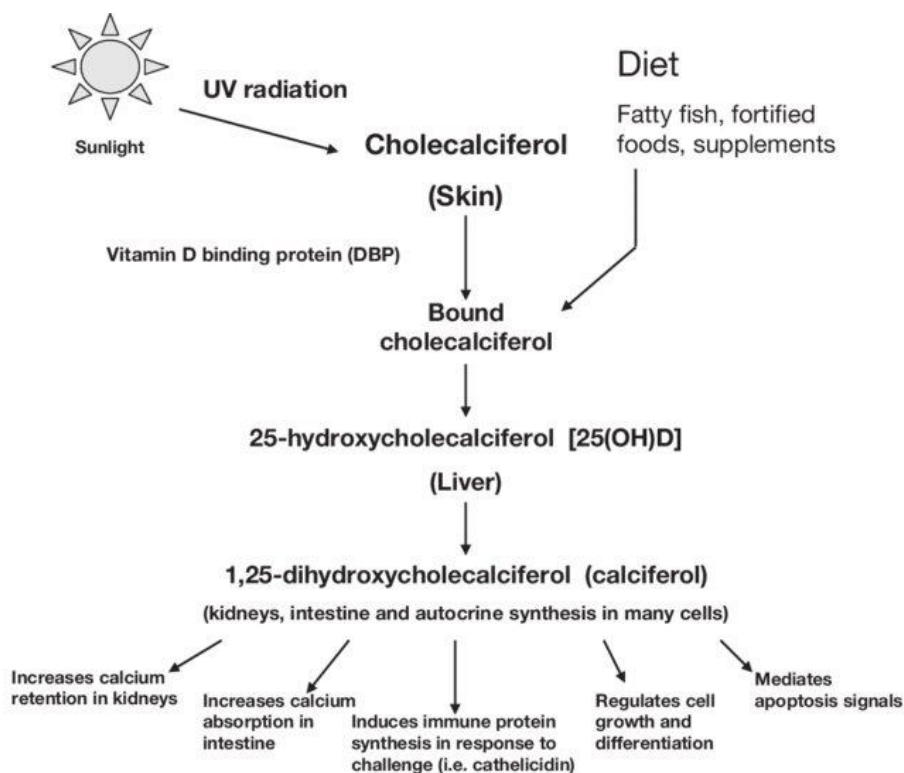
Η βιταμίνη D αποτελεί μια ομάδα λιποδιαλυτών, προ-στεροειδών (secosteroids) ορμονών που είναι υπεύθυνες για την εντερική απορρόφηση ασβεστίου, μαγνησίου και φωσφόρου, έχοντας επίσης και μια πληθώρα από άλλες βιολογικές επιδράσεις. Στους ανθρώπους, τα πιο σημαντικά μέλη σε αυτή την ομάδα είναι οι ανενεργές μορφές βιταμίνη D3, γνωστή και ως χοληκαλσιφερόλη, και βιταμίνη D2, γνωστή και ως εργοκαλσιφερόλη (20).

Κύρια φυσική πηγή βιταμίνης D αποτελεί η σύνθεσή της στις κατώτερες στιβάδες της επιδερμίδας μέσω χημικών αντιδράσεων που βασίζονται στην έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, και πιο συγκεκριμένα στην υπεριώδη ακτινοβολία τύπου B. Η χοληκαλσιφερόλη και η εργοκαλσιφερόλη μπορούν επίσης να καταναλωθούν μέσα από τη διατροφή αλλά και με τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής (21,22).

Το γεγονός ότι η βιταμίνη D μπορεί να συντεθεί σε επαρκείς ποσότητες στον ανθρώπινο οργανισμό εάν υπάρχει η κατάλληλη έκθεση στο ηλιακό φως, την καθιστά μη απαραίτητη στην διατροφή με αποτέλεσμα κάποιοι ερευνητές να μην τη θεωρούν βιταμίνη. Αντιθέτως, μπορεί να θεωρηθεί ως ορμόνη, αφού με την ενεργοποίησή της προ-ορμόνης δημιουργείται τελικά η ενεργή μορφή (καλσιτριόλη), η οποία με τη σύνδεσή της στον πυρηνικό υποδοχέα της βιταμίνης D παράγει ποικίλα αποτελέσματα στον ανθρώπινο οργανισμό (20).

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, η βιταμίνη D που παράγεται στο δέρμα αλλά και αυτή που λαμβάνεται από τις τροφές είναι βιολογικά αδρανής. Η ενεργοποίησή της επιτυγχάνεται με δυο αντιδράσεις ενζυμικής υδροξυλίωσης οι οποίες λαμβάνουν χώρα κατά σειρά στο ήπαρ και στους νεφρούς (23). Στο ήπαρ, η χοληκαλσιφερόλη μετατρέπεται σε 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη ενώ η εργοκαλσιφερόλη μετατρέπεται σε 25-υδροξυεργοκαλσιφερόλη. Στη συνέχεια, μια ακόμη αντίδραση υδροξυλίωσης λαμβάνει χώρα στους νεφρούς και σε κάποια κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγώντας στον σχηματισμό της καλσιτριόλης ή 1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλης. Η καλσιτριόλη αποτελεί την βιολογικά δραστική μορφή της βιταμίνης D (24).

Το σχήμα 1 παρουσιάζει το μονοπάτι παραγωγής και ενεργοποίησης της βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό.



Σχήμα 1. Το μονοπάτι της παραγωγής και ενεργοποίησης της βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό.

Η καλσιτριόλη κυκλοφορεί στο αίμα, διαδραματίζοντας μείζονα ρόλο στη ρύθμιση της συγκέντρωσης ασβεστίου και φωσφόρου, και προάγοντας την υγιή αύξηση και αναδόμηση των οστών. Η καλσιτριόλη δρα στο λεπτό έντερο, όπου διεγείρει την απορρόφηση ασβεστίου, και στα οστά, όπου προάγει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και την οστική ωρίμανση. Η δράσεις αυτές της βιταμίνης D επάγονται από τη σύνδεση της βιταμίνης με τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) (25).

Εκτός από το λεπτό έντερο και τα οστά, πολλοί άλλοι ιστοί εκφράζουν τον υποδοχέα VDR, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του μυελού των οστών, του εγκεφάλου, του παχέος εντέρου, του μαστού, του ανοσοποιητικού αλλά και των καρκινικών κυττάρων. Αυτό υποδεικνύει την πιθανότητα η βιταμίνη D να έχει πολλές επιπλέον δράσεις πέρα από τη διατήρηση της ομοιοστασίας του ασβεστίου και την προαγωγή της οστικής υγείας (26).

Επιπρόσθετα, διάφοροι ιστοί του ανθρώπινου σώματος εκφράζουν την 1-α-υδροξυλάση, ένζυμο που στον νεφρό μετατρέπει την 25-υδροξυκαλσιφερόλη σε καλσιτριόλη (ενεργό βιταμίνη D). Επομένως, πέρα από την ενδοκρινή, η βιταμίνη D μπορεί να παρουσιάζει παρακρινή και αυτοκρινή δράση (27,28).

Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τους ιστούς του ανθρώπινου σώματος που εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης D.

Tissue distribution	
Adipose	Muscle, embryonic
Adrenal	Muscle, smooth
Bone	Osteoblast
Bone marrow	Ovary
Brain	Pancreas β cell
Breast	Parathyroid
Cancer cells	Parotid
Cartilage	Pituitary
Colon	Placenta
Eggshell gland	Prostate
Epididymis	Retina
Hair follicle	Skin
Intestine	Stomach
Kidney	Testis
Liver (fetal)	Thymus
Lung	Thyroid
Lymphocytes (B & T)	Uterus
Muscle, cardiac	Yolk sac (bird)

Πίνακας 1. Οι ιστοί που εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης D

2. Ο ρόλος της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα

Η βιταμίνη D έχει πάρα πολλές επιδράσεις στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων, όπως επίσης και την έκκριση ανοσοσφαιρινών (29,30). Επιπρόσθετα, καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων (31) και οδηγεί σε μετατόπιση των υποπληθυσμών των Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων από Th1 σε Th2 φαινότυπο (32,33). Επηρεάζει, επίσης, την ωρίμανση των Τ λεμφοκυττάρων μειώνοντας την παραγωγή των Th17 που σχετίζονται με τη φλεγμονή (34,35), και έχει υποβοηθητικό ρόλο στην επαγωγή των Τ ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (36–39). Όλες οι πιο πάνω δράσεις οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-17 και η ιντελευκίνη-21, και αυξημένη παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-10.

Επιπρόσθετα, η βιταμίνη D επηρεάζει τα μονοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα. Αναστέλλει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνη-1, ιντερλευκίνη-6, ιντερλευκίνη-8, ιντερλευκίνη-8, ιντερλευκίνη-12 και του παράγοντα νέκρωσης όγκων- α από τα μονοκύτταρα (40). Συμπληρωματικά, αναστέλλει τη διαφοροποίηση και ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων, διατηρώντας έναν ανώριμο φαινότυπο όπως φαίνεται από την μειωμένη έκφραση μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας κλάσης II και ιντερλευκίνης-12 (41–43).

Στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν αυξημένα στοιχεία που συνδέουν την ανεπάρκεια βιταμίνης D με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (44). Επιπρόσθετα, έχουν δημοσιευθεί διάφορες μελέτες που αναφέρουν ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορούν να προβλέψουν την εξέλιξη παθήσεων όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, ο σακχαρώδης διαβήτης αυτοανόησης αιτιολογίας και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (45–47). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η μειωμένη έκθεση του εμβρύου σε βιταμίνη D κατά την περίοδο της κύησης σχετίζεται με την εμφάνιση αυτοανοσίας. Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι η μειωμένη λήψη βιταμίνης D από την εγκυμονούσα, σε κύσεις όπου το κύημα βρισκόταν σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου I, συσχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αυτοαντισωμάτων κατά των νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος (48).

Η βιταμίνη D φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο και στην εξέλιξη των αυτοανόσεων νοσημάτων. Σε μια μελέτη 161 ατόμων με αδιαφοροποίητη νόσο του συνδετικού ιστού που παρακολούθηθηκαν για δύο χρόνια, η ομάδα ασθενών (35 ασθενείς, 21%) που προοδευτικά εμφάνισε διαφοροποιημένα αυτοάνοσα νοσήματα όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και νόσο Sjogren, είχε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών που παρέμειναν σε αδιαφοροποίητο στάδιο νόσου (49).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα επίπεδα βιταμίνης D ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο έχουν μελετηθεί εκτενώς σε διάφορες μελέτες παγκοσμίως (50). Οι ασθενείς με λύκο φαίνεται να έχουν σε μεγάλα ποσοστά (ενίοτε άνω του 50%) ανεπάρκεια βιταμίνης D. Πολλές φορές η ανεπάρκεια αυτή φτάνει και σε πολύ υψηλά επίπεδα, κάτω από 10ng/ml. Αρκετές, αλλά όχι όλες, οι μελέτες φαίνεται να συμφωνούν ότι τα επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται αντίστροφα με την ενεργότητα της νόσου. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει και για άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η πολλαπλή σκλήρυνση και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (51–53).

Δεδομένης της σημαντικότητας της βιταμίνης D για τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και της συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και της ενεργότητας διαφόρων αυτοανόσεων νοσημάτων, ανακύπτει το ερώτημα του κατά πόσο τα διάφορα τμήματα του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν τη δυνατότητα να ανταποκρίνονται κατάλληλα στα ερεθίσματα της βιταμίνης D.

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού (B λεμφοκύτταρα, T λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα) από ασθενείς με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα φαίνεται να μπορούν να ανταποκριθούν κατάλληλα στα ανοσοτροποποιητικά ερεθίσματα της βιταμίνης D. Για παράδειγμα, οι

διαταραχές των B κυττάρων των ασθενών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο φαίνεται να μπορούν να αντιστραφούν εν μέρη με τη χορήγηση βιταμίνης D. Η παραγωγή αντισωμάτων από τα B κύτταρα ασθενών με ενεργή νόσο φαίνεται να μειώνεται αρκετά όταν τα κύτταρα επωαστούν σε διάλυμα 1,25 βιταμίνης D. Επιπρόσθετα, η επώαση σε διάλυμα βιταμίνης D μειώνει σημαντικά (μέχρι και 60%) την παραγωγή αυτοαντισωμάτων κατά της διπλής έλικας του DNA (54). Όσον αφορά τα T λεμφοκύτταρα, ο πολλαπλασιασμός των CD4 (+) T-λεμφοκυττάρων των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση φαίνεται να αναστέλλεται όταν αυτά επωαστούν σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις βιταμίνης D (49). Επιπλέον, η παραγωγή ιντερλευκίνη-17 και ιντερφερόνης- γ από επωαζόμενα σε βιταμίνη D Th17 λεμφοκύτταρα φαίνεται να είναι μειωμένη (49). Η παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών, ιντερλευκίνη-1 και παράγοντα νέκρωσης όγκων- α , φαίνεται να μειώνεται από την βιταμίνη D, τόσο σε υγιείς συμμετέχοντες όσο και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (55).

3. Βιταμίνη D και σήψη

Τα μονοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στο ενδογενές ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και φαγοκύτταρα. Τα ανθρώπινα μονοκύτταρα αναγνωρίζουν ορισμένες περιοχές ξένων κυττάρων, τα PAMPs (Pathogen-associated Molecular Patterns) μέσω συγκεκριμένων διαμεμβρανικών υποδοχέων, των Toll-like υποδοχέων Toll-like Receptors (TLRs). Πιο συγκεκριμένα, ο TLR4 αναγνωρίζει ειδικά και προσδέεται στον λιποπολυσακχαρίτη (LPS), ένα μόριο το οποίο παράγεται από gram-αρνητικά βακτήρια, το οποίο διεγείρει έντονα τον καταρράκτη της φλεγμονής. Οι Sadeghi και λοιποί απέδειξαν ότι τα ανθρώπινα μονοκύτταρα τα οποία διεγείρονται από το LPS, στα οποία χορηγείται 1,25-διδρόξυβιταμίνη D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), εμφάνισαν δόσοεξαρτώμενη μείωση στη σύνθεση TLR2 και TLR4, με αύξηση στη σύνθεση CD14, ένα μόριο που συνδέεται με τη σύνθεση TLR. Επιπλέον, απέδειξαν ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ μείωσε τα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF α (Tissue Necrosis Factor α) και του ιστικού παράγοντα, αμφοτέρα από τα οποία είναι τελικά προϊόντα της ενεργοποίησης του LPS και σημαντικές κυτταροκίνες του καταρράκτη της σήψης. Αυτές οι δράσεις αντιστρέφονται με τη χορήγηση ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα της βιταμίνης D, γεγονός που ενισχύει την πιθανότητα η βιταμίνη D να έχει σημαντικό ρόλο στον καταρράκτη της σήψης (56).

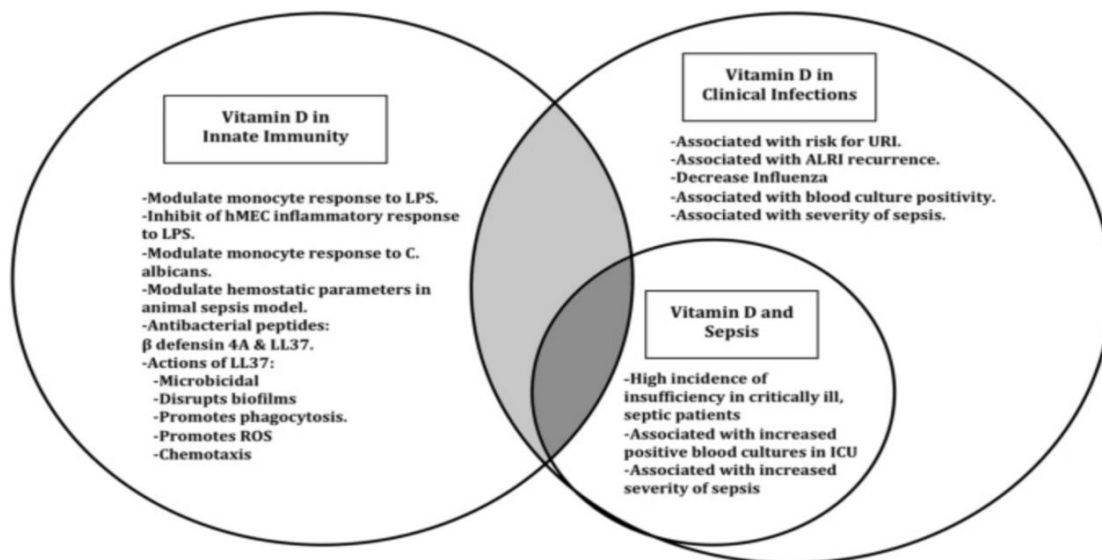
Περαιτέρω μελέτες αποκάλυψαν ότι η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση και απόκριση του αγγειακού επιθηλίου στο LPS. Στη σήψη, το LPS ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα ώστε να παράγουν τον παράγοντα NF κ B, τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ιντερλευκίνη-8 (IL-8) και την χημειοκίνη RANTES. Σε μία μελέτη από τους Equils κá, ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα στα οποία χορηγήθηκε

1,25(OH)₂D και στη συνέχεια ενεργοποιήθηκαν με χρήση του LPS, εμφάνισαν σημαντική μείωση στη παραγωγή αυτών των παραγόντων, όταν συγκριθούν με κύτταρα τα οποία εκτέθηκαν μόνο σε LPS (57). Αυτά τα ευρήματα πιθανώς να υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη D έχει δράση ρυθμιστή στη προ-φλεγμονώδη ενδοθηλιακή αντίδραση στο LPS.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, αυτές οι ενδιαφέρουσες κυτταρικές αλληλεπιδράσεις της βιταμίνης D με το LPS έχουν μελετηθεί σε μοντέλα σήψης σε αρουραίους και ποντικούς. Οι Horiuchi κά, χορήγησαν ταυτόχρονα ενδοπεριτοναϊκό LPS και 1.25(OH)₂D από του στόματος σε ποντικούς. Σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, τα ποντίκια που έλαβαν βιταμίνη D εμφάνισαν μειωμένη έκφραση του φλεγμονώδους μορίου iTXB₂ και μειωμένη θνητότητα (58). Το 2001, οι Asakura κά ανέδειξαν ότι, σε σχέση με τη θεραπεία με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, η θεραπεία με από του στόματος 1.25(OH)₂D εμφάνισε παρόμοια ή βελτιωμένα αποτελέσματα στις αιμοστατικές παραμέτρους και τις παραμέτρους δυσλειτουργίας οργάνων σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε LPS (59). Το 2007, οι Moller κά πραγματοποίησαν μελέτες με χρήση placebo σε διαφορετικά μοντέλα σήψης σε αρουραίους με χορήγηση βιταμίνης D, τα οποία είχαν αμφίβολα αποτελέσματα (60). Παρ' όλο που τα διαφορετικά μοντέλα σήψης και θεραπείας με βιταμίνη D προκαλούν δυσκολία στην ερμηνεία και σύγκριση των αποτελεσμάτων, πιθανώς να υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη D έχει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στο ανοσολογική απόκριση του ανθρώπινου οργανισμού στην επαγόμενη από LPS σήψη.

Παρ' όλο που το LPS είναι ένα σημαντικό μόριο στην σήψη από gram αρνητικά βακτήρια, η βιταμίνη D μπορεί επίσης να έχει κάποιο ρόλο στον καταρράκτη της σήψης που επάγεται από μύκητες. Μια μελέτη των Khoo χορήγησε 1.25(OH)₂D σε περιφερικά κύτταρα του αίματος και τα εξέθεσε σε *Candida albicans*. Τα κύτταρα εμφάνισαν σημαντική δόσοεξαρτώμενη μείωση στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, καθώς και μείωση στους υποδοχείς που αναγνωρίζουν την *C. Albicans* (61).

Το σχήμα 2 παρουσιάζει τους διάφορους ρόλους της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα.



Σχήμα 2. Οι διάφορες δράσεις της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα και ο ρόλος της βιταμίνης D στη σήψη.

4. Η βιταμίνη D στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Καθώς ο ρόλος της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα έχει αρχίσει να γίνεται πιο κατανοητός, μέσω των τοπικών και συστηματικών επιδράσεών της στις ανοσιακές αντιδράσεις ενάντια σε διάφορα παθογόνα, η επιστημονική κοινότητα έχει αναδείξει ένα έντονο ενδιαφέρον στο ρόλο που μπορεί να παίζει σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς έχουν υψηλό επιπολασμό έλλειψης της βιταμίνης D, αν και η συσχέτιση αυτού του γεγονότος με την τελική έκβαση δεν έχει γίνει σαφής. Μία μονοκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης συμπεριέλαβε όλους τους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) που εισήχθησαν κατά την άνοιξη-καλοκαίρι και ανακάλυψαν ότι το 79% είχε συγκεντρώσεις βιταμίνης D στον ορό < 24 ng/mL. Η εισαγωγή κατά την άνοιξη, η χαμηλή αλβουμίνη και το υψηλό Simplified Acute Physiology II score, συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με χαμηλές συγκεντρώσεις $1.25(\text{OH})_2\text{D}$. Οι ερευνητές δεν ανακάλυψαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της θνητότητας ή των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, ούτε στο σύνολο των ασθενών, ούτε στην υποομάδα των σηπτικών ασθενών (62). Οι McKinney κά διεξήγαγαν μία αναδρομική μελέτη με 136 βετεράνους οι οποίοι εισήχθησαν στη ΜΕΘ, οι οποίοι είχαν μία μέτρηση της $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ κατά τη διάρκεια ενός μηνός πριν ή μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Χαμηλές συγκεντρώσεις $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ βρέθηκαν σε 98% των βετεράνων. Η μελέτη αυτή ανέδειξε επίσης ότι, οι βετεράνοι με συγκέντρωση $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ μεγαλύτερη από 20 ng/ml,

είχαν σημαντική μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης (69% vs 44%) (63). Τέλος, μια αναδρομική μελέτη από τους Venkatram κά, αποκάλυψε μια συσχέτιση μεταξύ της θνητότητας και της έλλειψης βιταμίνης D ($1.25(\text{OH})_2\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$) σε 437 μίας ΜΕΘ (64).

Επιπλέον μελέτες έχουν ερευνήσει σε μεγαλύτερο βάθος τη σχέση της βιταμίνης D με τη σήψη. Οι Jeng κά ανέδειξαν ότι έλλειψη της βιταμίνης D υπήρχε σε 100% των βαρέως πασχόντων ασθενών με σήψη, 92% των βαρέως πασχόντων ασθενών χωρίς σήψη και 66.5% των υγιών μαρτύρων (65). Μία προοπτική μελέτη 66 χειρουργικών ασθενών της ΜΕΘ έδειξε μια μη στατιστικά σημαντική τάση προς αύξηση της πιθανότητας λοίμωξης και σήψης σε ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D (66). Οι Braun κά διεξήγαγαν δύο αναδρομικές μελέτες σε ίδιο πληθυσμό, ερευνώντας αυτό το ζήτημα. Η μία μελέτη ήταν μια αναδρομική ανάλυση 2399 ασθενών που εισήχθησαν σε παθολογικές και χειρουργικές ΜΕΘ, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μια μέτρηση βιταμίνης D μέσα στον έναν χρόνο πριν την εισαγωγή τους. Τα δεδομένα ανέδειξαν μία αύξηση κατά 30% και 70% στην θνητότητα από κάθε αιτία στους ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D ($<30 \text{ ng/ml}$ και $<15 \text{ ng/ml}$ αντίστοιχα) και σημαντική αύξηση στις θετικές καλλιέργειες αίματος (67). Η άλλη ανάλυση συμπεριέλαβε 1325 ασθενείς με μία τουλάχιστον μέτρηση βιταμίνης D τις 7 μέρες προ ή μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και απέδειξε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης βιταμίνης D ($<15 \text{ ng/ml}$) και της αυξημένης θνητότητας στις 30, 90 και 376 ημέρες (68). Η συσχέτιση μεταξύ της θνητότητας και των επιπέδων της βιταμίνης D σε αμφοτέρως τις δύο αναλύσεις δεν επηρεάστηκε από την ύπαρξη ή όχι σήψης. Παρ' όλα αυτά, οι Cecchi κά ανέδειξαν ότι η συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης βιταμίνης D σε 170 ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ και της θνητότητας γινόταν μη στατιστικά σημαντική, όταν αυτή σταθμιζόταν με άλλους παράγοντες, τονίζοντας έτσι την πολύπλοκη και μη πλήρως κατανοητή συσχέτιση μεταξύ της θνητότητας και των επιπέδων της βιταμίνης D (69).

Μια πιλοτική μελέτη από τους Ginde κά διερεύνησε πιο συγκεκριμένα τη συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης της βιταμίνης D και της βαρύτητας της σήψης. Οι ερευνητές παρακολούθησαν 81 ασθενείς στους οποίους υποπτευόνταν ότι είχαν λοίμωξη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και διερεύνησαν τη σοβαρότητα της νόσου σε σύγκριση με τα επίπεδα της βιταμίνης D. Ανακάλυψαν ότι οι ασθενείς με συγκεντρώσεις $1.25(\text{OH})_2\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$ ήταν πιο πιθανό να έχουν σοβαρή σήψη και SOFA score (Sepsis-related Organ Failure Assessment) >2 κατά την είσοδό τους στη μελέτη, καθώς και πιο πιθανό σε 24 ώρες να έχουν σοβαρή σήψη, SOFA score >2 , APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) > 25 και δυσλειτουργία δύο ή περισσότερων συστημάτων (70).

Συνολικά, τα νέα δεδομένα υποστηρίζουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης βιταμίνης D και της έκβασης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, με τη συσχέτιση με τη σήψη να είναι λιγότερο σαφής. Αυτή η συσχέτιση πιθανώς επηρεάζεται από πολλούς κοινούς

παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, η παχυσαρκία και οι χρόνιες νόσοι. Πιο συγκεκριμένα, οι χρόνια πάσχοντες ασθενείς και οι ασθενείς με αναπηρίες συνήθως έχουν λιγότερη έκθεση στον ήλιο λόγω καθιστικής ζωής, με αποτέλεσμα να αποκτούν έλλειψη βιταμίνης D. Αυτοί οι σχετιζόμενοι παράγοντες προκαλούν δυσκολία στο να αποδειχτεί ότι υπάρχει άμεση επίδραση της έλλειψης βιταμίνης D με την έκβαση βαρέως πασχόντων ασθενών. Επιπρόσθετα, η θεραπεία της σήψης μπορεί να επηρεάζει αυτή τη συσχέτιση. Μία μελέτη ανέδειξε ότι η αιμοαραίωση λόγω χορήγησης υγρών μπορεί να μειώσει τα επίπεδα 1.25(OH)₂D στον ορό 35% (71). Αυτά τα προβλήματα αναδεικνύουν την πολυπλοκότητα αυτού του πεδίου έρευνας, καθώς και την σημασία των συγχυτικών παραγόντων στη μελέτη, οι οποίοι στο μέλλον θα πρέπει να μελετηθούν εκτενέστερα.

5. COVID-19

Οι ιοί κορώνα είναι μια ομάδα ιών με δυνατότητα μόλυνσης διαφόρων ζώων, προκαλούν δε ποικίλης βαρύτητας λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος στους ανθρώπους. Πριν από την πανδημία του 2019, λοιμώξεις από ιούς κορώνα προκάλεσαν παγκόσμια ανησυχία σε δυο ακόμη περιπτώσεις. Το 2002 και το 2012, οι κορωνοϊοί του Σοβαρού Οξέως Αναπνευστικού Συνδρόμου (SARS-CoV) και του αναπνευστικού συνδρόμου Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) εμφάνισαν εξαιρετικά υψηλή παθογονικότητα, παρόλα αυτά περιορίστηκαν σε πολύ μικρούς αριθμούς νοσούντων και θανόντων (72).

Στα τέλη του 2019, ένα νέο, εξαιρετικά μεταδοτικό στέλεχος κορωνοϊού, που ονομάστηκε SARS-CoV-2, εμφανίστηκε στην περιοχή Wuhan της Κίνας. Αρχικά, παρατηρήθηκε έξαρση κρουσμάτων ιογενούς πνευμονίας ακαθόριστης αιτιολογίας, μέχρι που μερικές εβδομάδες αργότερα το νέο αυτό στέλεχος ταυτοποιήθηκε και η πάθηση που προκαλεί ονομάστηκε “coronavirus disease 2019 (COVID-19)”(73,74). Σε διάστημα μερικών μηνών ο ιός εξαπλώθηκε σε όλο τον πλανήτη, με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας να κατηγοριοποιεί την τρέχουσα έξαρση ως «πανδημία» στις 11 Μαρτίου 2020 (75).

Ο μηχανισμός λοίμωξης είναι κοινός με τους υπόλοιπους κορωνοϊούς, αφού ο SARS-CoV-2 αρχικά προσκολλάται και εισέρχεται στα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού και στη συνέχεια ξεκινά να αντιγράφεται. Ο ιός αντιγράφεται ταχύτατα με αποτέλεσμα τη συχνή εμφάνιση του συνδρόμου κυταροκινών, που οδηγεί στην εμφάνιση του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (76,77).

Η συμπτωματολογία της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 είναι χαρακτηριστική της ιογενούς λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού, με τα πιο κοινά συμπτώματα να είναι ο ξηρός βήχας, ο πυρετός και η κόπωση. Ένα μεγάλο εύρος σπανιότερων εμφανιζόμενων

συμπτωμάτων που έχουν παρατηρηθεί περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, διαρροϊκές κενώσεις, ανορεξία, θωρακικό άλγος, ναυτία, διαταραχές όσφρησης και γεύσης (76,78–80).

Ο ιός SARS-CoV-2 έχει τη δυνατότητα να μολύνει άτομα όλων των ηλικιών, με διάμεση ηλικία νόσησης τα 50 έτη (76,78,79,81). Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου διαφέρουν στις διάφορες ηλικιακές ομάδες, με τους άντρες μεγάλης ηλικίας με συννοσηρότητες, όπως καρκίνος, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, να νοσούν βαρύτερα και να χρειάζονται συχνότερα ενδονοσοκομειακή φροντίδα. Οι νεαροί ενήλικες νοσούν συνήθως ασυμπτωματικά ή με ελαφρά συμπτωματολογία (48,82), ενώ η εγκυμοσύνη δε φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για νόσηση (83).

Οι κυριότερες νοσολογικές οντότητες, αποτέλεσμα της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2, είναι η ιογενής πνευμονία και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS). Σχεδόν ένας στους δύο ασθενείς με COVID-19 πνευμονία θα εμφανίσει ARDS, και ένα ποσοστό περίπου 60-80% των ασθενών αυτών θα χρειαστεί εντατική νοσηλεία, μέχρι και διασωλήνωση. Το ARDS φαίνεται να εμφανίζεται 8.5 μέρες από την έναρξη της νόσου, κάτι που κάνει την στενή παρακολούθηση των ασθενών εξαιρετικά σημαντική. Είναι αναγκαία η εκτίμηση της αναπνευστικής συχνότητας και του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο έτσι ώστε να υπάρχει έγκαιρη αναγνώριση της ανάπτυξης ARDS. Οι ασθενείς που πληρούν τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω, ίσως έχουν αναπτύξει βαριά νόσο και απαιτούν περαιτέρω εκτίμηση: αναπνευστική συχνότητα ≥ 30 ανάσες/λεπτό, κορεσμός αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο $\leq 92\%$ και $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg.

6. COVID-19 και βιταμίνη D

Σε ασθενείς με COVID-19, η βαρύτητα της νόσου συχνά καθορίζεται από την παρουσία πνευμονίας, συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, μυοκαρδίτιδας, μικροαγγειοπάθειας και θρόμβωσης και του συνδρόμου κυτοκινών, που σχετίζονται με υποκείμενες φλεγμονώδεις διαδικασίες. Παρόλο που τα COVID-19-specific CD8 T λεμφοκύτταρα και τα παραγόμενα από B λεμφοκύτταρα αντισώματα είναι απαραίτητα για την αδρανοποίηση και απομάκρυνση του ιού από τον οργανισμό, η ανεξέλεγκτη φλεγμονή και η μεγάλη παραγωγή κυτοκινών μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφική βλάβη των πνευμόνων και άλλων ζωτικών οργάνων. Επομένως, ο μετριασμός της ανεξέλεγκτης φλεγμονής μπορεί να προστατέψει τους ασθενείς μέχρι την ανάπτυξη της επίκτητης ανοσίας κατά του SARS-CoV-2. Τα T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα λειτουργούν ενδογενώς σαν ρυθμιστές της ανοσιακής απάντησης και της φλεγμονής. Σε μελέτες ασθενών με COVID-19, τα T-ρυθμιστικά κύτταρα βρέθηκαν μειωμένα, με πολύ χαμηλούς αριθμούς σε ασθενείς με σοβαρή νόσο (84). Σε μια μελέτη ηλικιωμένων ασθενών σε οίκους ευγηρίας, τα υψηλά επίπεδα T-ρυθμιστικών

λεμφοκυττάρων βρέθηκαν να σχετίζονται με μειωμένα ποσοστά ιογενών αναπνευστικών λοιμώξεων (85). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα μπορούν να αυξηθούν με χορήγηση βιταμίνης D (86,87).

Η σημαντικότητα της βιταμίνης D στις λοιμώξεις αναπνευστικού διαφαίνεται από το γεγονός ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας και ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (88,89).

Ανεπάρκεια βιταμίνης D υπάρχει σε περίπου 30-60% του πληθυσμού των δυτικών, νοτίων και ανατολικών χωρών της Ευρώπης, ενώ στις χώρες της Μέσης Ανατολής το ποσοστό αυτό πλησιάζει το 80%. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν επίσης συσχετιστεί αντιστρόφως με τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Σε μια μελέτη σε υγιείς γυναίκες στις ΗΠΑ, τα χαμηλά επίπεδα 25-υδροξυ-βιταμίνης D φάνηκε να συσχετίζονται με υψηλά επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (90). Σε άλλη μια μελέτη, τα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 βρέθηκαν να είναι υψηλότερα σε άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Ομοίως, σε πάρα πολλές μελέτες ζώων αλλά και σε κυτταρικά μοντέλα, η βιταμίνη D3 φάνηκε να μειώνει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (91). Βασιζόμενοι στα δεδομένα αυτών των μελετών, διάφοροι ερευνητές διατύπωσαν την υπόθεση ότι τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D θα μπορούσαν να μειώσουν την επίπτωση της εμφάνισης του καταρράκτη κυτταροκινών σε ασθενείς με COVID-19 (92).

ΜΕΡΟΣ Β – Ερευνητικό μέρος

7. Σκοπός

Η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων βιταμίνης D στην COVID-19 έχει μελετηθεί σε διάφορες μελέτες, με ποικίλα αποτελέσματα. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, συνοψίζεται η τελευταία βιβλιογραφία σχετικά με το θεραπευτικό ρόλο της βιταμίνης D στην έκβαση των ασθενών με COVID-19.

8. Υλικά και μέθοδοι

8.1 Πρωτόκολλο

Το πρωτόκολλο για την εκτέλεση της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας έχει κατατεθεί στην διεθνή βάση PROSPERO (CRD42021281646) και είναι διαθέσιμο στην ηλεκτρονική διεύθυνση (98).

8.2 Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Η ηλεκτρονική αναζήτηση της βιβλιογραφίας με βάση τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού έγινε από δυο ανεξάρτητους ερευνητές και αφορούσε τις βάσεις δεδομένων PubMed (MEDLINE) και Scopus. Οι διαφωνίες μεταξύ των ερευνητών επιλύθηκαν με συζήτηση και σε περιπτώσεις που δεν υπήρχε συμφωνία, ζητήθηκε η γνώμη ενός τρίτου ερευνητή. Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιήθηκαν περιείχαν της ακόλουθες λέξεις κλειδιά και τα συνώνυμα/παράγωγά τους συνδυασμένα με τους λογικούς τελεστές “AND” και “OR”: vitamin D, COVID-19. Έγινε επίσης χειροκίνητη αναζήτηση της βιβλιογραφίας προηγούμενων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων έτσι ώστε να ανευρεθούν επιπλέον μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Μόνο μελέτες στην Αγγλική γλώσσα συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η τελευταία αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε στις 28 Σεπτεμβρίου 2021.

8.3 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

Πρωτότυπες μελέτες (τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και προοπτικές/αναδρομικές μελέτες σειράς) με τουλάχιστον 10 συμμετέχοντες, συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Οι μελέτες αφορούσαν την χορήγηση οποιασδήποτε μορφής βιταμίνης D σε ενήλικες ασθενείς (>18 ετών) μετά τη διάγνωση νόσου

COVID-19. Τα υπό μελέτη αποτελέσματα ήταν: διάρκεια νοσηλείας, ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, εισαγωγή στη ΜΕΘ και θνητότητα.

Μελέτες που αφορούσαν ασθενείς υπό χρόνια αγωγή με βιταμίνη D και μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς αποκλείστηκαν. Επιπρόσθετα, περιλήψεις συνεδρίων, γράμματα στον εκδότη και παρουσιάσεις περιστατικών αποκλείστηκαν.

8.4 Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή των δεδομένων έγινε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές με τη χρήση μιας φόρμας Excel. Τα ακόλουθα δεδομένα συλλέχθηκαν, όταν ήταν διαθέσιμα, από τις μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής: Όνομα. Πρώτου συγγραφέα, έτος και μήνας δημοσίευσης, είδος μελέτης, σχήμα και είδος βιταμίνης D που χορηγήθηκε, παρέμβαση ελέγχου, αριθμός συμμετεχόντων, αναλογία ανδρών γυναικών, μέση ηλικία, παρουσία συνοδών παθήσεων, επίπεδα βιταμίνης D πριν και μετά από την παρέμβαση, θνητότητα, χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο, αριθμός εισαγωγών στη ΜΕΘ και αριθμός διασωληνώσεων.

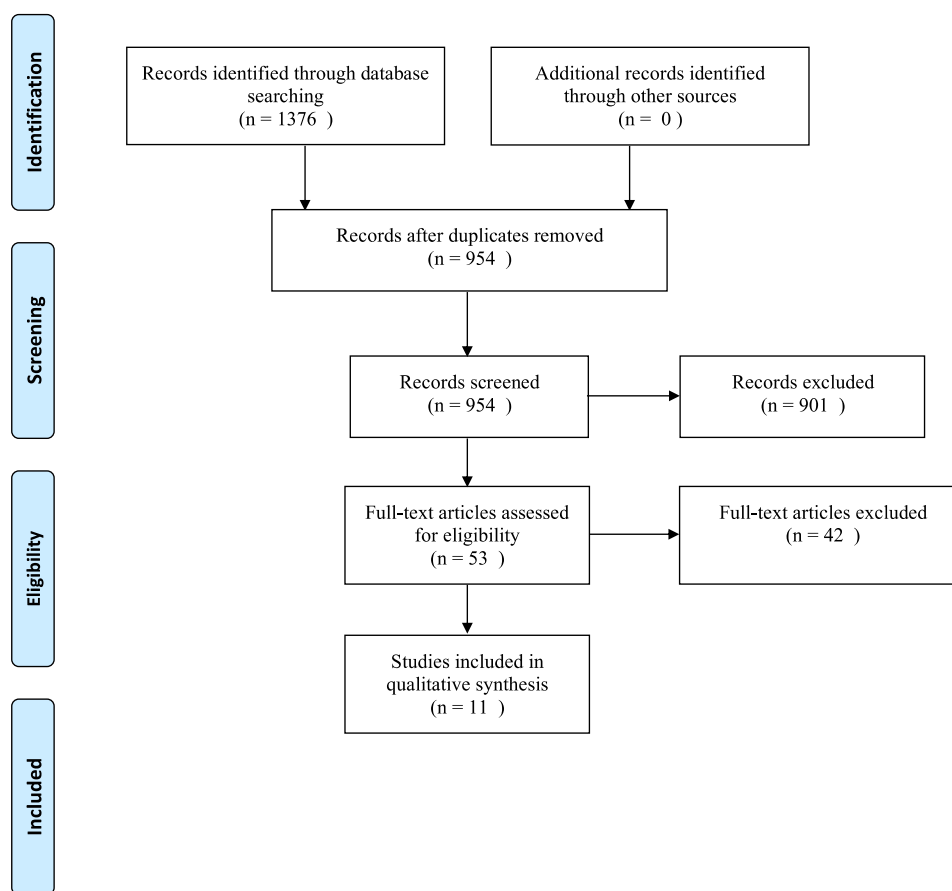
8.5 Ποιότητα μελετών

Η ποιότητα των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής ελέγχθηκε με τη χρήση του εργαλείου RoB 2.0 (93) για τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και του εργαλείου MINORS για τις μελέτες παρατήρησης (94).

9. Αποτελέσματα

9.1 Αποτελέσματα αναζήτησης της βιβλιογραφίας

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας απέδωσε 1376 άρθρα(832 PubMed, 544 on Scopus), από τα οποία 53 επιλέχθηκαν για αξιολόγηση του πλήρους κειμένου. Τελικά, 11 συνολικά άρθρα πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (95–105). Η διαδικασία επιλογής των άρθρων φαίνεται στο σχήμα 3.



Σχήμα 3. Αλγόριθμος επιλογής μελετών για τη συστηματική ανασκόπηση

9.2 Χαρακτηριστικά των μελετών

Οι 11 μελέτες είχαν ημερομηνία δημοσίευσης μεταξύ του Οκτωβρίου 2020 και του Σεπτεμβρίου 2021 και είχαν διενεργηθεί σε τέσσερις διαφορετικές ηπείρους. Τρεις από τις μελέτες έγιναν στην Ισπανία (98,100,101), ενώ από μια μελέτη είχαν η Γαλλία (95), η ΗΠΑ

(99), η Βραζιλία (102), η Τουρκία (97), η Σιγκαπούρη (103), η Σαουδική Αραβία (96), η Ινδία (105) και η Αίγυπτος (104). Η πλειοψηφία των μελετών προερχόταν από ένα μόνο κέντρο, ενώ τέσσερις από τις μελέτες ήταν πολυκεντρικές. Από τις 11 μελέτες, οι τέσσερις ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μία ήταν μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή και έξι ήταν μελέτες σειράς (2 προοπτικές και 4 αναδρομικές).

Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν ήταν νοσηλευόμενοι ασθενείς για λοίμωξη από COVID-19. Δεν υπήρχε ανεπάρκεια βιταμίνης D στους ασθενείς όλων των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Κάποιες μελέτες επικεντρώθηκαν σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, μια μελέτη αφορούσε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D που είχαν ήδη εισαχθεί στη ΜΕΘ (97). Άλλες μελέτες αφορούσαν ασθενείς με σοβαρή COVID-19 οι οποίοι ήταν υψηλού κινδύνου λόγω συνύπαρξης συνοδών παθήσεων (98), ασθενείς άνω των 50 ετών (103), διαβητικούς ασθενείς άνω των 60 ετών με ανεπάρκεια βιταμίνης D (<20ng/ml).

9.3 Παρεμβάσεις

Η χορηγούμενη ουσία, ο τρόπος χορήγησης και το δοσολογικό σχήμα διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις επιλεγμένες μελέτες. Επτά μελέτες διερεύνησαν την επίδραση της βιταμίνης D₃, χορηγούμενη από του στόματος (96,103), ως μία υψηλή δόση των 60.000 IU (105), 80.000 IU (95) ή 200.000 IU (102) ή ως μία ενδομυϊκή ένεση των 200.000 IU (104) ή 300.000 IU (97). Τρεις μελέτες (98,100,101) περιλάμβαναν τη χορήγηση διαφόρων σχημάτων από του στόματος 25(OH)D₃ και μία μελέτη (99) χρησιμοποίησε από του στόματος 1,25(OH)₂D₃ με δόση 0.5 μg/ημέρα για 14 ημέρες.

Με δύο εξαιρέσεις (96,103), οι ομάδες ελέγχου και παρέμβασης δεν έλαβαν κάποια άλλη θεραπεία, εκτός από την κατάλληλη θεραπεία σύμφωνα με το κέντρο ή εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, σε μία αναδρομική μελέτη από τους Tan κά (103), η ομάδα παρέμβασης έλαβε από του στόματος βιταμίνη D₃ σε δόση 1.000 IU/ημέρα, 150mg/ημέρα μαγνήσιο από του στόματος και 500mcg/ημέρα από του στόματος βιταμίνη B₁₂ για μια μέση διάρκεια 5 ημερών. Τέλος, σε μια τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη από τους Sabico κά (96) και οι δυο ομάδες έλαβαν από του στόματος βιταμίνη D₃, αλλά σε διαφορετικές δοσολογίες (5.000 IU vs 1.000 IU).

Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη δράση αυτής της θεραπείας δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις μελέτες.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Author, Date Study Design	Treatment		Population, M/F ratio, Mean Age, Baseline Vitamin D Levels	
	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator
Annweiler Nov-20 non- randomized clinical trial	80,000 IU vitamin D3 bolus (per os) plus care decided by primary team	care decided by primary team	16 11/5 85 (84–89) NA	32 19/13 88 (84–92) NA
Sabico Jun-21 RCT	5,000 IU oral D3	1,000 IU oral D3	36 21/15 46.3 ± 15.2 53.4 ± 2.9 nmol/l	33 13/20 53.5 ± 12.3 63.0 ± 2.5 nmol/l
Güven Sep-21 observational	300,000 IU of vitamin D3 IM	NA	113 69/44 74 (60–81) 6.65 (5.06–9.1) ng/ml	62 36/26 74 (60–81) 7.14 (5.17–8.21) ng/ml
Nogues Sep-21 prospective	oral 25-OH-D3 (532µg on day one plus 266µg on day 3, 7, 15, and 30) plus best care	best care	447 264/183 61.81 ± 15.5 13 (8-24) ng/ml	391 231/160 62.41 ± 17.2 12 (8-19) ng/ml
Elamir Sep-21 RCT	0.5 µg 1,25OH D3 daily for 14 days oral plus care decided by primary team	care decided by primary team	25 12/13 69 ± 18 NA	25 13/12 64 ± 16 NA
Entrenas-Castillo Oct-20 RCT	oral 25-OH-D3 (0.532 mg), oral calcifediol (0.266 mg) on day 3 and 7, and then weekly plus best care	best care	50 27/23 53.14 ± 10.77 NA	26 18/8 52.77 ± 9.35 NA
Alcala-Diaz May-21 retrospective	oral 25-OH D3 (0.532 mg), then 0.266 mg on day 3 and 7, and then	care decided by primary team	79 42/37 69 ± 15	458 275/183 67 ± 16

	weekly until discharge or ICU admission plus care decided by primary team		NA	NA
Murai Mar-21 RCT	single dose of 200 000 IU of vitamin D3 (per os)	placebo	119 70/49 56.5 (13.8) 21.2 (10.1) ng/ml	118 63/55 56.0 (15.0) 20.6 (8.1) ng/ml
Tan Nov/Dec 2020 retrospective	1000 IU/d oral vitamin D3 and 150 mg/d oral magnesium, and 500 mcg/d oral vitamin B12	NA	17 11/6 58.4 (7) NA	26 15/11 64.1 (7.9) NA
Soliman Sep-21 prospective	vitamin D3 as a single intramuscular injection (200,000 IU)	placebo	40 NA 71.30 (4.16) 10.4 (1.3) ng/ml	16 NA 70.19 (4.57) 21.17 (3.96) ng/ml
Jevalikar Mar-21 prospective	median total dose of 60,000 IU vit D3 (per os)	NA	128 NA 45.5 (18.2) NA	40 NA 48.8 (14.7) NA

Πίνακας 2. Βασικά χαρακτηριστικά μελετών.

9.4 Διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο

Από τις δέκα μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D ενάντια σε ασθενείς που δεν έλαβαν συμπληρώματα, οι τρεις αναφέρονταν στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Ούτε η μονήρης δόση ενδομυϊκής βιταμίνης D3 300.000 IU (97), ούτε η μονήρης δόση από του στόματος D3 200.000 IU (102), ούτε τα 14-ήμερο σχήμα 0.5 μ g 1,25(OH)D3/ημέρα κατάφεραν να επηρεάσουν τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο για τους ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα [9(6–16) versus 9(5–17) ημέρες, p-value=0.649, 7.0(4.0-10.0) versus 7.0(5.0-13.0) ημέρες, p-value=0.59, 5.5 \pm 3.9 versus 9.24 \pm 9.4 ημέρες, p-value=0.14 αντίστοιχα]. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 5.000 IU και όσους έλαβαν 1.000 IU από του στόματος συμπληρώματα στην τυχαιοποιημένη μελέτη των Sabico κά (96) (6(5–8) versus 7(0–10) ημέρες, p-value=0.14).

9.5 Ανάγκη για διασωλήνωση και εισαγωγή στη ΜΕΘ

Δέκα από τις έντεκα μελέτες περιλάμβαναν στοιχεία σχετικά είτε για την ανάγκη για διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό (τρεις μελέτες), είτε για την εισαγωγή στη ΜΕΘ (τέσσερις μελέτες), είτε και για τα δύο (δύο μελέτες). Οι Entrenas-Castillo κα σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη (100) διερεύνησαν την επίδραση ενός θεραπευτικού σχήματος το οποίο αποτελούνταν από 0,523 mg από του στόματος 25(OH)D₃ την ημέρα της εισαγωγής, ακολουθούμενα από 0,266 την 3^η και 7^η ημέρα και στη συνέχεια μέχρι το εξιτήριο ή την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Από τους 50 ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης, μόνο ένας χρειάστηκε εισαγωγή στη ΜΕΘ, συγκριτικά με τους 13 από τους 26 ασθενείς στην ομάδα που δεν έλαβε συμπληρώματα (p-value<0.001).

Ένα παρόμοιο δοσολογικό σχήμα (0.532 mg από του στόματος 25-OH-D₃ την 1^η ημέρα με 0.266 mg τις ημέρες 3, 7, 15, και 30) ερευνήθηκε αργότερα από τους Nogues κά (98) σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη 838 υψηλού κινδύνου ασθενείς με COVID-19. Εισαγωγή στη ΜΕΘ χρειάστηκε για 21% των ασθενών που δεν έλαβαν συμπληρώματα, σε σύγκριση με το 4.5% των ασθενών που έλαβαν συμπληρώματα (OR=0.18 (0.11-0.29), p-value<0.001), παρουσιάζοντας μείωση του κινδύνου εισαγωγής στη ΜΕΘ κατά 87%, μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, τα βασικά επίπεδα βιταμίνης D και τις συννοσηρότητες. Επιπλέον, τα επίπεδα βιταμίνης D παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ και αυτούς που δεν χρειάστηκαν νοσηλεία στη ΜΕΘ [10 (7-14) ng/ml versus 13 (8-23) ng/ml, p-value<0 .001].

Οι Tan κά (103) μελέτησαν το συνδυασμό βιταμίνης D, βιταμίνης B12 και μαγνησίου σε μια αναδρομική μελέτη 43 ασθενών, οι οποίοι ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία από 50 ετών. Η συνδυαστική θεραπεία φάνηκε να μειώνει σημαντικά την ανάγκη για οποιαδήποτε μορφή οξυγονοθεραπείας (p-value=0.006). Συγκεκριμένα, 3/17 ασθενείς που έλαβαν την θεραπεία χρειάστηκαν οξυγονοθεραπεία (περιλαμβάνοντας έναν ασθενή στη ΜΕΘ), συγκριτικά με 16/26 ασθενείς που δεν έλαβαν την συνδυαστική θεραπεία (περιλαμβάνοντας 8 ασθενείς στη ΜΕΘ). Μια ανάλυση υποπληθυσμού η οποία περιέλαβε 50 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανάγκη για οξυγονοθεραπεία [25% versus 58.3%, p-value=0.197 and 12.5% versus 41.7% σχετικά με την εισαγωγή στη ΜΕΘ].

Οι υπόλοιπες οχτώ μελέτες, ανάμεσα στις οποίες ήταν η τυχαιοποιημένη μελέτη των Sabico κά (96), δεν ανέδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην εισαγωγή στη ΜΕΘ (96,99,102,105) και την ανάγκη για διασωλήνωση (97,99,101,102,104) ανάμεσα στις δύο ομάδες.

9.6 Θνητότητα

Όλες οι μελέτες περιείχαν στοιχεία σχετικά με την ενδοοσσοκομειακή θνητότητα των ασθενών τους. Σε μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη 537 ασθενών από τους Alcala-Diaz κά (101), 79 ασθενείς έλαβαν 0,532 mg από του στόματος 25-OH D3 την ημέρα της εισαγωγής και, στη συνέχεια, 0,266 mg την 3^η και 7^η ημέρα και στη συνέχεια εβδομαδιαία μέχρι το εξιτήριο από τη ΜΕΘ. Η θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ό,τι στην ομάδα ελέγχου. Εξαιτίας του γεγονότος ότι οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου είχαν υψηλότερη συχνότητα συννοσηροτήτων και χειρότερη κλινική εικόνα κατά την εισαγωγή, οι ερευνητές πραγματοποίησαν νέα στατιστική ανάλυση, σταθμίζοντας τα αποτελέσματα για την ηλικία, το ερευνητικό κέντρο, την ύπαρξη συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας κατά την εισαγωγή, το λόγο ουδετεροφύλων/λεμφοκυττάρων και τις συννοσηρότητες. Η νέα ανάλυση ανέδειξε επίσης μειωμένη θνητότητα στην ομάδα παρέμβασης [5% versus. 20%, p-value < 0.001, OR=0.22 (0.08–0.61), p-value<0.01]. Οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς (>65 ετών) και οι ασθενείς με κορεσμό αιμοσφαιρίνης <96% ωφελήθηκαν επίσης από την χορήγηση καλσιφεδιόλης [OR 0.06 (0.04–0.8), p-value=0.04].

Η μελέτη των Nogues κά (98) ανέδειξε επίσης μείωση της θνητότητας στην ομάδα η οποία έλαβε 25(OH)D3 τόσο στην αρχική ανάλυση [4.7% versus 15.9%, OR: 0.26 (0.15-0.43), p-value<0.001], όσο και στην προσαρμοσμένη ανάλυση για την ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα βιταμίνης D και τις συννοσηρότητες [OR=0.21; (95%CI, 0.10-0.43)], η οποία αντιστοιχούσε σε μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 70%. Τα βασικά επίπεδα 25(OH)D ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που επέζησαν σε σχέση με τους θανόντες [13 (8-22.7) ng/ml versus 9 (6-13.5) ng/ml, p-value<0.001].

Καμία από τις υπόλοιπες μελέτες δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα ανάμεσα στις δυο ομάδες.

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τα αποτελέσματα των μελετών με βάση τα υπό μελέτη αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.

Author	Length of hospital stay (days)		ICU admission		Mechanical Ventilation		All-cause Mortality	
	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator	Intervention	Comparator
Annweiler	NA	NA	all		NA	NA	3	10
Sabico	6 (5–8)	7 (0–10)	2	3	NA	NA	1	0
Güven	9 (6–16)	9 (5–17)	all		44	13	43	30
Nogues	NA	NA	20	82	NA	NA	21	62
Elamir	5.5 ± 3.9	9.24 ± 9.4	5	8	0	2	0	3
Entrenas-Castillo	NA	NA	1	13	NA	NA	0	2
Alcala-Diaz	NA	NA	NA	NA	3	26	4	90
Murai	7.0 (4.0–10.0)	7.0 (5.0–13.0)	16.0 (9.9–22.5)%	21.2 (14.2–29.7)%	7.6 (3.5–13.9)%	14.4 (8.6–22.1)%	7.6 (3.5–13.9)%	5.1 (1.9–10.7)%
Tan	NA	NA	1	8	NA	NA	0	0
Soliman	NA	NA	NA	NA	14	7	7	3
Jevalikar	NA	NA	16	13	NA	NA	1	3

Πίνακας 3. Αποτελέσματα των μελετών με βάση τα υπό μελέτη αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.

9.7 Ποιότητα μελετών

Σχετικά με την ποιότητα των μελετών, δυο από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές είχαν υψηλό κίνδυνο μεροληψίας (99,100), ενώ μία είχε χαμηλό (102) και μία μέτριο κίνδυνο (96). Η ποιότητα των μελετών παρατήρησης κυμαινόταν από 17/24 – 22/24 στο εργαλείο MINORS.

10.Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει την επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D σε διάφορες σημαντικές παραμέτρους της πορείας της νόσου COVID-19. Από τις τέσσερις μελέτες σχετικά με τη σχέση της χορήγησης βιταμίνης D και της διάρκειας παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο, σε καμία δεν παρουσιάστηκε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων. Οι περισσότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση δεν ανέφεραν σημαντικές διαφορές στην ανάγκη για διασωλήνωση, εντατική φροντίδα ή θνητότητα και, τελικά, μόνο τέσσερις από τις έντεκα μελέτες προτείνουν ότι η προληπτική χορήγηση της βιταμίνης D σε ασθενείς με COVID-19 μπορεί να επιφέρει κάποιο όφελος στην πρόληψη ανεπιθύμητων συμβάντων και την βελτίωση της έκβασης.

Η προληπτική χρήση της βιταμίνης D φαίνεται να υποστηρίζεται από μία τυχαιοποιημένη μελέτη 76 ασθενών (100), μία μεγάλη πολυκεντρική προοπτική μελέτη με 838 συμμετέχοντες (98) και δύο αναδρομικές μελέτες με 537 και 43 ασθενείς αντίστοιχα (101,103).

Είναι πιθανό ότι η δραστική ουσία που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη, επηρέασε τα αποτελέσματά της. Συγκεκριμένα, χορήγηση της βιταμίνης D3 ή 1,25(OH)₂D3 μόνης της, σε οποιαδήποτε χορηγούμενη μορφή και δόση, απέτυχε στο να βελτιώσει κάποιο από τα υπό μελέτη αποτελέσματα. Αντιθέτως, στις τρεις από τις έντεκα μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε 25(OH)D₃, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών όσον αφορά την ανάγκη για εντατική φροντίδα, τη θνητότητα ή και τα δύο. Οι προαναφερθείσες μελέτες διεξήχθησαν στην Ισπανία και χρησιμοποίησαν ένα παρόμοιο μοντέλο παρέμβασης, το οποίο αποτελούνταν από μία αρχική από του στόματος δόση των 0.532 mg 25(OH)D₃ και στη συνέχεια 0.266 mg την τρίτη, έβδομη, δέκατη πέμπτη μέρα και μετά εβδομαδιαίως (100,101) και την τρίτη, έβδομη, δέκατη πέμπτη και τριακοστή μέρα στην περίπτωση των Nogues κά (98). Η τέταρτη μελέτη η οποία υποστηρίζει την προληπτική χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D για τη μείωση των αναγκών σε οξυγόνο και της πιθανότητας νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, χρησιμοποίησε ένα τριπλό συνδυαστικό σχήμα το οποίο αποτελούνταν από 1000 IU/ημερησίως από του στόματος βιταμίνης D₃, 150 mg/ημερησίως από του στόματος μαγνησίου και 500 μg/ημέρα Βιταμίνης B₁₂ για μια μέση διάρκεια πέντε ημερών.

Η επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D σε άλλα καταληκτικά σημεία, εκτός από τη διάρκεια νοσηλείας, την πιθανότητα διασωλήνωσης και τη θνητότητα, έχει επίσης μελετηθεί. Υψηλές συνολικές δόσεις βιταμίνης D₃ (60.000-80.000 IU) δεν κατάφεραν να μειώσουν την πιθανότητα βαριάς νόσου από SARS-CoV-2, ορισμένη ως OSCI score ίσο ή μεγαλύτερο του 5 τόσο σε ηλικιωμένους ευαίσθητους ασθενείς (95), όσο και σε ασθενείς με προϋπάρχουσα

έλλειψη βιταμίνης D (105). Επιπρόσθετα, η επίδραση της βιταμίνης D στα μετρούμενα επίπεδα φλεγμονωδών βιοδεικτών εμφάνισε σημαντική ετερομορφία. Στην προαναφερθείσα μελέτη των Jevalikar κά (105), καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στα επίπεδα των φλεγμονωδών βιοδεικτών (D-dimers, CRP, LDH, IL6, φερριτίνη) ανάμεσα στην ομάδα ασθενών που έλαβαν συμπληρωματική βιταμίνη D και στην ομάδα που δεν έλαβε. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν από τους Sánchez-Zuno κά (106), σε εξωτερικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε συμπληρωματική βιταμίνη D και μετρήθηκαν τα επίπεδα τρανσφερρίνης, φερριτίνης και D-dimers. Μεταξύ της μικρής ομάδας των ασθενών που έλαβαν υψηλές δόσεις βιταμίνης D και της ομάδας ασυμπτωματικών ή ήπια συμπτωματικών ασθενών που δεν έλαβαν συμπληρώματα, η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ήταν μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου (107). Αντιθέτως, τα αποτελέσματα μίας παρόμοιας μελέτης σε ήπια-μέτρια πάσχοντες ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D, εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα σε όλους τους μετρούμενους βιοδείκτες (Neutrophil/lymphocyte ratio, CRP, LDH, IL6, φερριτίνη) (108). Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι η χορήγηση της βιταμίνης D εμφάνισε θετικό αποτέλεσμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων (106) και την πιο γρήγορη κάθαρση του ιού (107).

Στην βιβλιογραφία ανευρίσκεται αρκετά μεγάλος αριθμός μελετών οι οποίες αναφέρονται στην επίδραση της χρόνιας χορήγησης βιταμίνης D στη σοβαρότητα της νόσου COVID-19. Ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D, εμφάνισαν μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας και θανάτου από τη νόσο (109) (95,110). Οι Annweiler κά, εξέτασαν την επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D σε γηριατρικό πληθυσμό σε επείγουσα βάση σε μία μη-τυχαιοποιημένη μελέτη (95). Παρ' όλο που δεν εμφανίστηκε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της θνητότητας και της χορήγησης μιας εφ' άπαξ δόσης 80.000 IU βιταμίνης D₃ κατά την εισαγωγή, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D κατά το τελευταίο έτος πριν τη νόσησή τους από COVID-19 (από του στόματος 50.000 IU/μηνιαία ή 80.000-100.000 IU/2-3 μήνες) εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερη θνητότητα. Σε έναν γηριατρικό πληθυσμό με υψηλό επιπολασμό έλλειψης της βιταμίνης D που λάμβαναν συστηματικά υψηλές από τους στόματος δόσεις της βιταμίνης, ο κίνδυνος για σοβαρή νόσο ή θάνατο ήταν μειωμένος στην ομάδα ασθενών που είχαν πρόσφατα λάβει συμπληρώματα (111).

Ο ρόλος της προληπτικής χορήγησης βιταμίνης D στην αντιμετώπιση της νόσου COVID-19 έχει συζητηθεί και σε προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις. Τα συμπεράσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας δημοσιευμένης μετα-ανάλυσης από τους Pal κά (112), οι οποίοι συμπέραναν ότι η χορήγηση της βιταμίνης D φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα ως προς τις σχετιζόμενες με COVID-19 εισαγωγές στη ΜΕΘ και τη θνητότητα της νόσου. Αυτή είναι η μεγαλύτερη έως τώρα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση, περιλαμβάνοντας 13 μελέτες, πέντε από

τις οποίες είναι κοινές με τις μελέτες που παρουσιάζονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Ωστόσο, η προαναφερθείσα μετα-ανάλυση περιλάμβανε μελέτες ασθενών που λάμβαναν συστηματικά βιταμίνη D, οι οποίες αποκλείστηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση, με αποτέλεσμα οι Pal κά να αποφανθούν ότι η συστηματική χορήγηση βιταμίνης D έχει υποδεέστερα αποτελέσματα από τη χορήγηση βιταμίνης D μετά τη διάγνωση με COVID-19.

Άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, οι οποίες συμπεριέλαβαν μικρότερο αριθμό μελετών, έφτασαν σε ποικίλα συμπεράσματα. Οι Da Rocha κά (113) ήταν οι πρώτοι ερευνητές οι οποίοι δημοσίευσαν μια συστηματική ανασκόπηση τριών τυχαιοποιημένων μελετών το Νοέμβριο του 2020. Οι ίδιες μελέτες αποτέλεσαν τη βάση για μία ακόμη συστηματική ανασκόπηση από τους Stroehlein κά (114) και μία μετα-ανάλυση από τους Bassatne κά (115). Τα γενικά συμπεράσματα ήταν ότι, παρ' όλο που η βιταμίνη D μπορεί να έχει θεραπευτικό ρόλο, η έλλειψη επαρκών πληροφοριών καθιστά τη διενέργεια περισσότερων μελετών απαραίτητη.

Μερικές ακόμα συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν χρησιμοποιήσει κάποια υποομάδα των μελετών μας κι έχουν οδηγηθεί σε αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τη θεραπευτική αξία της βιταμίνης D. Μια πρώιμη μετα-ανάλυση από τους Shah κά (116) επιβεβαίωσε τη χρησιμότητα της βιταμίνης D στη μείωση των εισαγωγών στη ΜΕΘ. Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση πέντε μελετών, δεν ανέφερε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των φλεγμονωδών δεικτών, τον αερισμό, την ανάγκη για νοσηλεία σε ΜΕΘ και τη θνητότητα μεταξύ ασθενών που λάμβαναν διάφορα σχήματα βιταμίνης D. Τα συμπεράσματα αυτά έρχονται σε απόλυτη αντίθεση με τα αποτελέσματα των Drame κά και Petrelli κά, οι οποίοι υποστηρίζουν ότι η χορήγηση βιταμίνης D έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με COVID-19 (117,118). Η συνύπαρξη μελετών οι οποίες συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με συστηματική χορήγηση βιταμίνης D με μελέτες στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν συμπληρώματα μετά τη διάγνωση με τη νόσο είναι κοινή σε αυτές τις μετα-αναλύσεις, πολλές από τις οποίες τονίζουν επίσης την ύψιστη σημασία της διεξαγωγής περισσότερων μελετών.

Από την αρχή της πανδημίας του COVID-19, η χρήση της βιταμίνης D ως προγνωστικό δείκτη ή θεραπευτικό παράγοντα παραμένει αμφιλεγόμενη. Η χρήση της βιταμίνης D στο COVID-19 βασίστηκε στην ήδη υπάρχουσα γνώση σχετικά με τις ευεργετικές της ιδιότητες όταν χορηγείται σε ασθενείς με άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού, οι οποίες έχουν αποδειχθεί με πρόσφατες μετα-αναλύσεις. Συγκεκριμένα, η έλλειψη της βιταμίνης D φαίνεται ότι προκαλεί ευπάθεια σε λοιμώξεις, ενώ η χορήγησή της προλαμβάνει ή βελτιώνει τη νόσο (119,120). Ομοίως με την παρούσα μετα-ανάλυση, μια μείζονα ανησυχία σχετικά με την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων αποτελεί η ποικιλία δόσεων, τρόπων χορήγησης και σκευασμάτων βιταμίνης D, διαφορές οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων.

Όσον αφορά τον SARS-CoV-2, διάφορες μετα-αναλύσεις έχουν αποδείξει την αξία της βιταμίνης D ως προγνωστικό δείκτη. Οι ασθενείς με COVID-19 έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D από υγιείς μάρτυρες, υποδεικνύοντας ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης βιταμίνης D και της ευπάθειας στη λοίμωξη (121,122). Πράγματι, η έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα νόσησης με COVID-19 κατά 80% (123). Όσον αφορά την έκβαση της νόσου, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με σοβαρή νόσο (121), υψηλότερη πιθανότητα εισαγωγής στη ΜΕΘ, παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και υψηλότερη θνησιμότητα (124,125), αν και η πραγματική συσχέτιση της έλλειψης βιταμίνης D με την θνητότητα σε ασθενείς με COVID-19 παραμένει αμφιλεγόμενη (121,126).

10.1 Περιορισμοί

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση εστιάζει στη χορήγηση βιταμίνης D μετά τη διάγνωση με COVID-19 ώστε να βελτιστοποιηθεί η έκβαση της νόσου, συγκεκριμένα ο αριθμός νοσηλευόμενων ασθενών, διασωληνώσεων, αναγκών σε ΜΕΘ και θανάτων. Οι μελέτες οι οποίες αφορούσαν συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D πριν τη διάγνωση, αποκλείστηκαν από την συστηματική ανασκόπηση. Επιπλέον, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση αφορούσαν μια μεγάλη ποικιλία παρεμβάσεων, οι οποίες περιλάμβαναν διαφορετικά σκευάσματα και δοσολογικά σχήματα βιταμίνης D. Αυτές οι διαφορές μεταξύ των μελετών μπορεί να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα της ανασκόπησης, καθιστώντας τα δεδομένα μη συμβατά για τη διενέργεια μετα-ανάλυσης. Πραγματικά, το χορηγούμενο σκεύασμα βιταμίνης D φαίνεται να επηρεάζει τα αποτελέσματα, με την 25(OH)D3 να σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα εισαγωγής στη ΜΕΘ και θνητότητα, σε αντίθεση με τη βιταμίνη D3 και την 1,25(OH)D3.

11.Συμπέρασμα

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει περιληπτικά την υπάρχουσα γνώση σχετικά με το ρόλο της χορήγησης της βιταμίνης D σε ασθενείς με COVID-19, ως προς τη βελτίωση της έκβασης. Είναι προς το παρόν η μεγαλύτερη συστηματική ανασκόπηση η οποία εστιάζει αποκλειστικά στη χορήγηση βιταμίνης D μετά τη διάγνωση με COVID-19, περιλαμβάνοντας ανανεωμένη βιβλιογραφία σχετικά με παλαιότερες δημοσιεύσεις. Παρά τα αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τη χρησιμότητα της βιταμίνης D μεταξύ των διάφορων μελετών, παρατηρήθηκε ότι η 25(OH)D3 αποτελεί τον πιο αποτελεσματικό παράγοντα στη μείωση της ανάγκης για νοσηλεία στη ΜΕΘ και τη θνητότητα. Παρ' όλα αυτά, η ένδεια επαρκών δεδομένων καθιστά απαραίτητη τη διενέργεια μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών, οι οποίες θα περιλαμβάνουν διαφορετικά σκευάσματα και δοσολογικά σχήματα βιταμίνης D, έτσι να αναγνωρισθεί το κατάλληλο σχήμα για τη βελτιστοποίηση της φροντίδας των ασθενών με COVID-19.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2021 Dec 23]. Available from: <https://covid19.who.int>
2. Billah MA, Miah MM, Khan MN. Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PLOS ONE*. 2020;15(11):e0242128.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
4. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):155–70.
5. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020 Aug;95(8):1621–31.
6. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Apr;34:101623.
7. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul;38(7):1504–7.
8. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul;39(7):2085–94.
9. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014 Mar 20;21(3):319–29.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30.
11. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019 Jun 27;11(7):E1460.

12. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020 Oct 31;12(11):E3361.
13. Dimitrov V, White JH. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Nov;164:246–53.
14. Cantorna MT, Snyder L, Lin Y-D, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015 Apr 22;7(4):3011–21.
15. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J Inflamm (Lond)*. 2008 Jul 24;5:10.
16. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul;436(7047):112–6.
17. Vaidya A, Forman JP, Hopkins PN, Seely EW, Williams JS. 25-Hydroxyvitamin D is associated with plasma renin activity and the pressor response to dietary sodium intake in Caucasians. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011 Sep;12(3):311–9.
18. Forman JP, Williams JS, Fisher NDL. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010 May;55(5):1283–8.
19. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*. 2017 Nov;16(5):7432–8.
20. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):491S-499S.
21. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Anderson RR, et al. Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 1980 Oct 10;210(4466):203–5.
22. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr*. 2005 Feb;135(2):310–6.
23. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014 Mar 20;21(3):319–29.

24. Norman AW, Myrtle JF, Midgett RJ, Nowicki HG, Williams V, Popják G. 1,25-dihydroxycholecalciferol: identification of the proposed active form of vitamin D₃ in the intestine. *Science*. 1971 Jul 2;173(3991):51–4.
25. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011 Aug;59(6):881–6.
26. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):26–34.
27. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
28. Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Oct;97(1–2):103–9.
29. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*. 1984 Aug;74(2):657–61.
30. 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 Aug 1;179(3):1634–47.
31. Bhalla AK, Amento EP, Serog B, Glimcher LH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol*. 1984 Oct;133(4):1748–54.
32. Mattner F, Smiroldo S, Galbiati F, Muller M, Di Lucia P, Poliani PL, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol*. 2000 Feb;30(2):498–508.
33. 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 Nov 1;167(9):4974–80.
34. Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol*. 2009 Apr 15;182(8):4624–32.

35. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Jan;324(1):23–33.
36. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smioldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol*. 2001 Aug 15;167(4):1945–53.
37. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med*. 2002 Mar 4;195(5):603–16.
38. Gorman S, Kuritzky LA, Judge MA, Dixon KM, McGlade JP, Mason RS, et al. Topically applied 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the suppressive activity of CD4+CD25+ cells in the draining lymph nodes. *J Immunol*. 2007 Nov 1;179(9):6273–83.
39. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Berti E, Colonna M, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood*. 2005 Nov 15;106(10):3490–7.
40. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine*. 2009 Mar;45(3):190–7.
41. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2000 May 1;164(9):4443–51.
42. Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Dendritic cell modulation by 1alpha,25 dihydroxyvitamin D3 and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jun 5;98(12):6800–5.
43. Széles L, Keresztes G, Töröcsik D, Balajthy Z, Krenács L, Póliska S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes

- leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J Immunol*. 2009 Feb 15;182(4):2074–83.
44. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol*. 2005 Feb;233(2):115–24.
 45. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2832–8.
 46. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*. 2006 Dec;49(12):2847–52.
 47. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):72–7.
 48. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3237–42.
 49. Zold E, Szodoray P, Gaal J, Kappelmayer J, Csathy L, Gyimesi E, et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R123.
 50. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Sep;20(5):532–7.
 51. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1146–60.
 52. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9):1220–4.
 53. Craig SM, Yu F, Curtis JR, Alarcón GS, Conn DL, Jonas B, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Feb;37(2):275–81.

54. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol*. 2001 Apr;99(1):82–93.
55. Du T, Zhou Z-G, You S, Huang G, Lin J, Yang L, et al. Modulation of monocyte hyperresponsiveness to TLR ligands by 1,25-dihydroxy-vitamin D3 from LADA and T2DM. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Feb;83(2):208–14.
56. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006 Feb;36(2):361–70.
57. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, Michelsen K, Lu D, Adams J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol*. 2006 Jan;143(1):58–64.
58. Horiuchi H, Nagata I, Komoriya K. Protective effect of vitamin D3 analogues on endotoxin shock in mice. *Agents Actions*. 1991 Jul;33(3–4):343–8.
59. Asakura H, Aoshima K, Suga Y, Yamazaki M, Morishita E, Saito M, et al. Beneficial effect of the active form of vitamin D3 against LPS-induced DIC but not against tissue-factor-induced DIC in rat models. *Thromb Haemost*. 2001 Feb;85(2):287–90.
60. Møller S, Laigaard F, Olgaard K, Hemmingsen C. Effect of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 in experimental sepsis. *Int J Med Sci*. 2007 Jul 10;4(4):190–5.
61. Khoo A-L, Chai LYA, Koenen HJPM, Kullberg B-J, Joosten I, van der Ven AJAM, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates cytokine production induced by *Candida albicans*: impact of seasonal variation of immune responses. *J Infect Dis*. 2011 Jan 1;203(1):122–30.
62. Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2010 Sep;36(9):1609–11.
63. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc*. 2011 Mar;12(3):208–11.

64. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care*. 2011;15(6):R292.
65. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med*. 2009 Apr 23;7:28.
66. Flynn L, Zimmerman LH, McNorton K, Dolman M, Tyburski J, Baylor A, et al. Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. *Am J Surg*. 2012 Mar;203(3):379–82; discussion 382.
67. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2011 Apr;39(4):671–7.
68. Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovannucci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):63–72.
69. Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, Mangini M, Paladini S, Gazzini B, et al. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Dec;77(12):1184–9.
70. Ginde AA, Camargo CA, Shapiro NI. Vitamin D insufficiency and sepsis severity in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med*. 2011 May;18(5):551–4.
71. Krishnan A, Ochola J, Mundy J, Jones M, Kruger P, Duncan E, et al. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. *Crit Care*. 2010;14(6):R216.
72. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):181–92.
73. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):689–97.
74. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019

- novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Feb 1;91:264–6.
75. Timeline: WHO’s COVID-19 response [Internet]. [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
 76. Huang BL, Rich HG, Simundson SE, Dhingana MK, Harrington C, Moss SF. Intentional swallowing of foreign bodies is a recurrent and costly problem that rarely causes endoscopy complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;8(11):941–6.
 77. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033–4.
 78. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
 79. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
 80. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):889–90.
 81. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
 82. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 23;382(17):1663–5.
 83. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809–15.

84. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620–9.
85. Johnstone J, Parsons R, Botelho F, Millar J, McNeil S, Fulop T, et al. Immune biomarkers predictive of respiratory viral infection in elderly nursing home residents. *PLoS One*. 2014;9(9):e108481.
86. Prietl B, Treiber G, Mader JK, Hoeller E, Wolf M, Pilz S, et al. High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4⁺ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. *Eur J Nutr*. 2014 Apr;53(3):751–9.
87. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, Gration B, Doree C, Kimber CE, et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222313.
88. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57(3):392–7.
89. Lu D, Zhang J, Ma C, Yue Y, Zou Z, Yu C, et al. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr*. 2018 Jun;51(4):435–9.
90. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J Inflamm (Lond)*. 2008 Jul 24;5:10.
91. Alhassan Mohammed H, Mirshafiey A, Vahedi H, Hemmasi G, Moussavi Nasl Khameneh A, Parastouei K, et al. Immunoregulation of Inflammatory and Inhibitory Cytokines by Vitamin D3 in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Scand J Immunol*. 2017 Jun;85(6):386–94.
92. Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul;20(4):e107–8.

93. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:14898.
94. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological Index For Non-Randomized Studies (MINORS): Development And Validation Of A New Instrument. :5.
95. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients*. 2020 Nov 2;12(11):3377.
96. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2021 Jun 24;13(7):2170.
97. Güven M, Gültekin H. The effect of high-dose parenteral vitamin D3 on COVID-19-related in-hospital mortality in critical COVID-19 patients during intensive care unit admission: an observational cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2021 Sep;75(9):1383–8.
98. Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, et al. Calcifediol Treatment and COVID-19-Related Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep 27;106(10):e4017–27.
99. Elamir YM, Amir H, Lim S, Rana YP, Lopez CG, Feliciano NV, et al. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. *Bone*. 2022 Jan;154:116175.
100. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. “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”. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020 Oct;203:105751.
101. Alcalá-Díaz JF, Limia-Pérez L, Gómez-Huelgas R, Martín-Escalante MD, Cortés-Rodríguez B, Zambrana-García JL, et al. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients*. 2021 May 21;13(6):1760.

102. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1–9.
103. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020 Nov;79–80:111017.
104. Soliman AR, Abdelaziz TS, Fathy A. Impact of Vitamin D Therapy on the Progress COVID-19: Six Weeks Follow-Up Study of Vitamin D Deficient Elderly Diabetes Patients. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2021 Sep 1;201010582110414.
105. Jevalikar G, Mithal A, Singh A, Sharma R, Farooqui KJ, Mahendru S, et al. Lack of association of baseline 25-hydroxyvitamin D levels with disease severity and mortality in Indian patients hospitalized for COVID-19. *Sci Rep*. 2021 Dec;11(1):6258.
106. Sánchez-Zuno GA, González-Estevez G, Matuz-Flores MG, Macedo-Ojeda G, Hernández-Bello J, Mora-Mora JC, et al. Vitamin D Levels in COVID-19 Outpatients from Western Mexico: Clinical Correlation and Effect of Its Supplementation. *J Clin Med*. 2021 May 28;10(11):2378.
107. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2020 Nov 12;postgradmedj-2020-139065.
108. Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, Ragini, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Sci Rep*. 2021 May 20;11:10641.
109. Israel A, Schäffer AA, Cicurel A, Cheng K, Sinha S, Schiff E, et al. Identification of drugs associated with reduced severity of COVID-19 – a case-control study in a large population. *eLife*. 10:e68165.
110. Cangiano B, Fatti LM, Danesi L, Gazzano G, Croci M, Vitale G, et al. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. *Aging (Albany NY)*. 2020 Dec 22;12(24):24522–34.

111. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Épervier C, Sabatier J-M, Lafaie L, Célarié T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Nov;204:105771.
112. Pal R, Banerjee M, Bhadada SK, Shetty AJ, Singh B, Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2021 Jun 24;1–16.
113. da Rocha AP, Atallah AN, Aldrighi JM, Pires ALR, dos Santos Puga ME, Pinto ACPN. Insufficient evidence for vitamin D use in COVID-19: A rapid systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021 Aug 18;e14649.
114. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, Mikolajewska A, Metzendorf M-I, Benstoem C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 May 24;5:CD015043.
115. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2021 Jun;119:154753.
116. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM.* 2021 May 19;114(3):175–81.
117. Dramé M, Cofais C, Hentzien M, Proye E, Coulibaly PS, Demoustier-Tampère D, et al. Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021 Apr 17;13(4):1339.
118. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli PL, Ghidini A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021 Jul;211:105883.
119. Shokri-Mashhadi N, Kazemi M, Saadat S, Moradi S. Effects of select dietary supplements on the prevention and treatment of viral respiratory tract infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Respir Med.* 2021 Jun;15(6):805–21.
120. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2021 Jan;6(1):e003176.

121. Crafa A, Cannarella R, Condorelli RA, Mongioì LM, Barbagallo F, Aversa A, et al. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Jul;37:100967.
122. Szarpak L, Rafique Z, Gasecka A, Chirico F, Gawel W, Hernik J, et al. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. *Cardiol J*. 2021;28(5):647–54.
123. 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;9:624559.
124. Wang Z, Joshi A, Leopold K, Jackson S, Christensen S, Nayfeh T, et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Jun 23;
125. Ben-Eltriki M, Hopefl R, Wright JM, Deb S. Association between Vitamin D Status and Risk of Developing Severe COVID-19 Infection: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Coll Nutr*. 2021 Aug 31;1–11.
126. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021 Nov;75(11):e14675.