



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ρόλος της βιταμίνης D στη βαρύτητα της COVID-19 νόσου

Μπέλλου Κωνσταντίνα

Νοσηλεύτρια ΓΕ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μάλλη Φωτεινή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας – Φροντίδας Καρδιοαναπνευστικού Ασθενή, Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Πανταζόπουλος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Φραδέλος Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Κλινικής Νοσηλευτικής, Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2022



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

Role of vitamin D in the severity of COVID-19 disease

| Περιεχόμενα | Σελ. |
|---|-------------|
| Περίληψη | 5 |
| Abstract | 6 |
| Εισαγωγή | 7 |
| 1. Παθογένηση | 10 |
| 2. Ο ρόλος της βιταμίνης D..... | 12 |
| 2.1 Ανεπάρκεια και παράγοντες κινδύνου | 14 |
| 2.2 Βιταμίνη D και καρδιαγγειακοί και θρομβοεμβολικοί κίνδυνοι | 16 |
| 3. Παθοφυσιολογικές σχέσεις μεταξύ βιταμίνης D και COVID-19 | 17 |
| 3.1 Συσχέτιση βιταμίνης D με την ανοσιακή γήρανση και φλεγμονή | 18 |
| 3.2 Η βιταμίνη D και το RAAS..... | 19 |
| 3.3 Σχέση βιταμίνης D και ομοιόστασης γλυκόζης | 21 |
| 4. Ο ρόλος της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα | 22 |
| 4.1 Εγγενής ή Έμφυτη ανοσία | 25 |
| 4.2 Επίκτητη ή Προσαρμοστική ανοσία | 25 |
| 5. Συσχέτιση βιταμίνης D και λοίμωξης του αναπνευστικού - αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D..... | 26 |
| 5.1 Επίδρασεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη λοίμωξη SARS-CoV-2 | 29 |
| 5.2 Ερμηνεία των δεδομένων για τη βιταμίνη D και την COVID-19 | 31 |
| 5.3 Πρακτικές εκτιμήσεις για τη λήψη συμπληρωμάτων και δόσεις βιταμίνης D κατά της COVID-19 | 34 |
| Συζήτηση-Συμπεράσματα | 37 |
| Βιβλιογραφία | 44 |

Πρόλογος- Ευχαριστίες

Θα ήθελα μέσα από αυτό το μέρος της εργασίας μου να ευχαριστήσω αρχικά τους καθηγητές που για τις παρεχόμενες γνώσεις στην πορεία αυτή και για την άρτια κατάρτιση που μου παρείχαν σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

Επίσης όσους συμμετέχουν στην τριμελή επιτροπή και ιδιαίτερα την επιβλέποντα καθηγήτρια Μάλλη Φωτεινή για την υπομονή και σωστή καθοδήγηση ώστε να διεκπεραιώσω την διπλωματική εργασία.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Δημουλή Αντρέα για την πολύτιμη βοήθειά και την διεξαγωγή της εργασίας αυτής.

Περίληψη

Η πανδημία συνεχίζει να επηρεάζει τον πλανήτη και η έρευνα επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση των σοβαρών περιστατικών και της θνησιμότητας, αφού έχει προχωρήσει ο εμβολιασμός. Υπάρχουν κατηγορίες ευπαθών ομάδων που είναι ηλικιωμένοι, ή έχουν συνοσηρότητες και πρέπει να προστατευθούν. Η βιταμίνη D έχει συγκεντρώσει την προσοχή, γιατί σχετίζεται με αποκρίσεις του έμφυτου και προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και με την ηπιότερη πρόκληση φλεγμονής. Ήδη έχει βρεθεί μια σχέση μεταξύ της 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D] στον ορό και του κινδύνου ή της σοβαρότητας της COVID-19.

Στόχος είναι η συλλογή στοιχείων στα πλαίσια βιβλιογραφικής ανασκόπησης, για να διαπιστωθεί σε ποιο βαθμό επηρεάζει η συγκέντρωση και η κατανάλωση της βιταμίνης D στην αντιμετώπιση σοβαρών περιστατικών COVID-19, τα οποία χαρακτηρίζονται από επιδείνωση της λειτουργίας των πνευμόνων.

Έγινε αναζήτηση δημοσιεύσεων, κυρίως στην ψηφιακή βιβλιοθήκη του PubMed, με τη χρήση λέξεων κλειδιά (keywords) όπως ακολουθεί.

Διαπιστώθηκε ότι οι μελέτες είναι πολυάριθμες, αλλά ανομοιογενείς μεταξύ τους. Συνολικά, ο αριθμός των ασθενών που συμμετέχουν είναι πολύ υψηλός και αυξάνεται συνεχώς, αλλά τα επιμέρους δείγματα κυμαίνονται από μικρούς αριθμούς έως μεγαλύτερες καλύψεις σε εθνικό επίπεδο. Επίσης, υπάρχουν πολλά διαφορετικά κριτήρια, όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, τα συστατικά του ανοσοποιητικού που μελετώνται κ.ά.

Από την μελέτη προκύπτει ότι η βιταμίνη D προφυλάσσει από την υπερβολική ένταση της φλεγμονής στους πνεύμονες μέσω της καταγίδας κυτοκινών, αλλά δεν έχει αποδειχθεί οριστικά ότι παίζει τόσο καθοριστικό ρόλο. Επίσης, δεν έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος διαφόρων χαρακτηριστικών των ασθενών, τα οποία ενδεχομένως συμβάλλουν σε βαριά νόσηση. Από κάποιους, προτείνεται η χορήγηση από του στόματος δόσεων βιταμίνης D σε ένα εύρος 40-60 ng/mL.

Λέξεις κλειδιά: vitamin D, COVID-19, severity, immune, inflammation

Abstract

The pandemic continues to affect the planet and research is focused on tackling serious cases and mortality as vaccination progresses. There are categories of vulnerable people who are elderly, or have comorbidities and need to be protected. Vitamin D has attracted attention because it is associated with innate and adaptive immune system responses, as well as with milder inflammatory response. A link between serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and the risk or severity of COVID-19 has already been found.

The aim is to collect data in a literature review to determine the extent to which researchers are confident in the contribution of vitamin D in the treatment of severe COVID-19 cases, which are characterized by deterioration of lung function.

Publications were searched, mainly in the PubMed digital library, where all information about pandemic research is now being collected.

Studies are numerous, but heterogeneous with each other. Overall, the number of patients participating is very high and constantly increasing, but the individual samples range from small numbers to larger coverage nationwide. Also, there are many different criteria, such as age, sex, race, the components of the immune system that are studied, etc.

Vitamin D has been shown to protect against excessive intensity of inflammation in the lungs through the cytokine storm, but it has not been conclusively proven to play such a decisive role. Also, the role of various patient characteristics, which may contribute to severe disease, has not been clarified. So far, oral doses of vitamin D in the range of 40-60 ng / mL have been suggested.

Λέξεις κλειδιά: vitamin D, COVID-19, severity, immune, inflammation

Εισαγωγή

Οι αναπνευστικοί ιοί όπως ο κορωνοϊός και η γρίπη, αποτελούν σημαντική απειλή για τη δημόσια υγεία λόγω της ταχείας εξάπλωσής τους, της δυνατότητάς τους να προκαλέσουν επιδημία ή πανδημία και της υψηλής νοσηρότητας και θνησιμότητας, μέσω της ταχείας πρόκλησης αναπνευστικών ασθενειών. Ο νέος κορωνοϊός (SARS-CoV-2) που ευθύνεται για το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορωνοϊού 2, έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί πολύ σημαντικά προβλήματα, δίνει συμπτώματα σχετικά σύντομα και έχει παρατεταμένες περιόδους μόλυνσης και ποσοστά θνησιμότητας που κυμαίνονται από 2 έως 10% στις χώρες που έχουν πληγεί περισσότερο (Kalia et al., 2021).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της COVID-19 χαρακτηρίζονται από μεγάλο αριθμό αναπνευστικών και εξωαναπνευστικών χαρακτηριστικών, πολύ διαφορετικών μεταξύ τους (di Filippo et al., 2022). Οι συνέπειες κυμαίνονται σε μεγάλο εύρος, από καλοήθειες έως θανατηφόρες. Ενώ πολλά μολυσμένα άτομα παραμένουν ασυμπτωματικά ή παρουσιάζουν μόνο ήπια συμπτώματα (π.χ. πυρετός, δύσπνοια, βήχας, μυαλγία, κόπωση ή σπανιότερα διάρροια), άλλα αναπτύσσουν μέτρια έως σοβαρή νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19), που χαρακτηρίζεται κυρίως από διάμεση πνευμονία, που συχνά εξελίσσεται σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS, acute respiratory distress syndrome) και θάνατο από αναπνευστική ανεπάρκεια ή άλλες επιπλοκές.

Πράγματι, η εμφάνιση πνευμονίας που απαιτεί αναπνευστική υποστήριξη με συνεχή θεραπεία παροχής θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (C-PAP) ή μη επεμβατικό αερισμό (BI-PAP), φαίνεται κρίσιμο γεγονός που χαρακτηρίζει περισσότερο τις ασυμπτωματικές ή ήπιες περιπτώσεις, από αυτές με πιο σοβαρή νόσο, που μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (που χρειάζονται επεμβατικό μηχανικό αερισμό), με επιπολασμό αναπνευστικής δυσχέρειας έως και 95%, που περιγράφεται σε ασθενείς που πέθαναν εξαιτίας της νόσου (Campi et al., 2021).

Οι εκδηλώσεις εκτός του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να είναι καρδιαγγειακές, θρομβωτικές, νευρολογικές, γαστρεντερικές και ενδοκρινικές (di Filippo et al., 2022).

Η πανδημία της COVID-19 έχει δείξει ότι προκαλεί υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε μέλη μειονοτήτων σε Βόρειες Χώρες, σε σύγκριση με παρόμοιο πληθυσμό στο Νότο. Αυτά τα στοιχεία, από παρατηρήσεις και περιστάσεις όπως αυτές διαμορφώνονται συνεχώς τα δύο τελευταία χρόνια, υποδηλώνουν ότι οι μεγάλης διάρκειας χειμώνες, η παραμονή σε εσωτερικούς χώρους, η λιγότερη έκθεση στο ηλιακό φως και η ανεπαρκής απορρόφηση της βιταμίνης D ακόμη και υπό το φως του ήλιου, οδηγούν σε ελλείψεις και μπορεί να παραμείνουν ως ουσιαστικός παράγοντας ανεπάρκειας Vit D (Shenoy, 2022).

Ακόμη, έχει επιβεβαιωθεί ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι επιρρεπείς σε σοβαρή σήψη και θάνατο, σε σύγκριση με τον πληθυσμό νεότερης ηλικίας. Ακόμη και μεταξύ των ηλικιωμένων,

υποδηλώνεται ότι το πρόβλημα έγκειται στην προχωρημένη βιολογικά και όχι χρονολογικά ηλικία των ευπαθών ασθενών, οι οποίοι αντιμετωπίζουν και συνυπάρχουσες ασθένειες που επηρεάζουν αυτή την ευαισθησία (Shenoy, 2022). Η επιβάρυνση της υγείας ορισμένων ευάλωτων πληθυσμών όπως οι ηλικιωμένοι, οι υπέρβαροι, οι Αφροαμερικανοί και οι ασθενείς με προϋπάρχουσες χρόνιες παθήσεις είναι δυσανάλογη και πρέπει να αποσαφηνιστεί περισσότερο (Kalia et al., 2021).

Υπενθυμίζεται ότι, ένα χρόνο μετά την έναρξη της πανδημίας δεν υπήρχε ξεκάθαρη θεραπεία και ο εμβολιασμός του πληθυσμού σε όλο τον κόσμο βρισκόταν στα αρχικά του στάδια. Ήταν πολύ νωρίς για να προσδιοριστεί οποιαδήποτε μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του εμβολίου, πράγμα που αργότερα επιβεβαιώθηκε, μέσα σε πολύ αντίξοες συνθήκες. Αυτό που περιέπλεξε περισσότερο την κατάσταση, ήταν οι λοιμώξεις από μεταλλαγμένα στελέχη του SARS-CoV-2, με υψηλή μολυσματικότητα και σοβαρότητα σε διάφορους βαθμούς, οι οποίες ξεπερνούσαν οποιαδήποτε γραμμή άμυνας που διαφαινόταν ότι θα φέρει επιτέλους κάποιο αποτέλεσμα. Έχει αποδειχθεί ότι συνδυασμοί παραγόντων κινδύνου, όπως ιατρικές συννοσηρότητες, η ομάδα ανθρώπων μεγαλύτερης ηλικίας, δυσλειτουργίες των μιτοχονδρίων, μαζί με το υψηλό ιϊκό φορτίο στο ρινοφάρυγγα, είναι προγνωστικοί παράγοντες επιδείνωσης της υγείας (Shenoy, 2022). Έτσι, η προσοχή στράφηκε και στη βιταμίνη D, μεταξύ άλλων παραγόντων που εξετάζονται για την πιθανή συμβολή τους στην αντιμετώπιση της νόσου, γιατί σχετίζεται με βιολογικές δραστηριότητες του έμφυτου και προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και με τις φλεγμονές. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για μη μεταδοτικές και οξείες ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος, στις οποίες περιλαμβάνονται οι ιογενείς λοιμώξεις (Murai et al., 2021).

Σε μελέτες παρατήρησης, έχει βρεθεί μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων 25-υδροξυβιταμίνης D (25(OH)D) στον ορό και του κινδύνου ή της σοβαρότητας της COVID-19. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για το ρόλο της βιταμίνης D στην COVID-19, οι οποίοι περιλαμβάνουν τη ρύθμιση των ανοσολογικών και φλεγμονωδών αποκρίσεων, τη ρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και τη συμμετοχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D μπορεί να προδιαθέσουν τους ασθενείς με COVID-19 σε επιδείνωση, όχι μόνο μέσω του σχετιζόμενου συνδρόμου με υπερφλεγμονώδη εκδήλωση, αλλά και επιδεινώνοντας προϋπάρχοντα διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και καρδιαγγειακές παθήσεις.

Υπάρχουν τα πρώτα συμπεράσματα, ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D είναι ευεργετική για τη μείωση της τάσης ανάπτυξης σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου, αλλά όχι για τη μείωση της εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας (MEΘ) ή της θνησιμότητας από κάθε αιτία, όταν πρόκειται για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή COVID-19 (Bae et al., 2022).

Ο σκοπός αυτής της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί η συμβολή της βιταμίνης D στην αντιμετώπιση της COVID-19 που εκδηλώνεται με σοβαρότητα και καθιστά αναγκαία την εισαγωγή των ασθενών σε νοσοκομείο.

Τα πρώτα συμπεράσματα για τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων 25(OH)D, της εισαγωγής σε νοσοκομείο, της σοβαρότητας της COVID-19 και της σχετικής θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (Campi et al., 2021), συγκεντρώνονται μέσω ανασκόπησης και συντίθενται για να εξαχθούν συμπεράσματα και για επιμέρους σημαντικά θέματα, όπως την επίδραση της συμπλήρωσης βιταμίνης D στην παραμονή στη ΜΕΘ και στα αποτελέσματα θνησιμότητας σε ασθενείς που πάσχουν από λοιμώξεις COVID-19 (Shah et al., 2021).

1. Παθογένεση

Μετά την είσοδο στην αναπνευστική οδό, οι κύριοι στόχοι του ιού είναι τα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού, τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα και τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα . Ο ιός εισέρχεται στο κύτταρο συνδέοντας την πεπλομερή πρωτεΐνη στον υποδοχέα, [το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2](#) (ACE2) του κυττάρου . [Στην περίπτωση του ιού SARS-CoV2](#) , η διεϊσδυση συνέβη με τον ίδιο τρόπο , ωστόσο, η δομική τρισδιάστατη ανάλυση του [πεπλόμετρου](#) στην επιφάνεια του ιού στην περίπτωση του SARS-CoV-2 υποδηλώνει μια πιθανώς ισχυρότερη αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα . Η είσοδος στο κύτταρο διευκολύνεται επίσης από την προενεργοποίηση του πεπλομερούς με [φουρίνη](#) , η οποία απουσίαζε στον ιό SARS-CoV2 . Μόλις συνδεθεί στον υποδοχέα, ο ιός SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τους υποδοχείς και τα [ενδοσώματα](#) του κυττάρου για να εισέλθει. Η διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνης 2 ([TMPRSS2](#)) βοηθά στη διεϊσδυση .

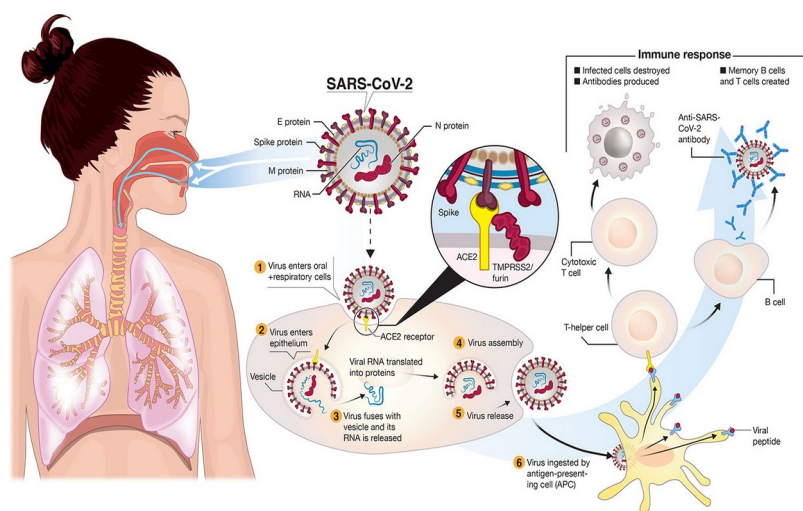
Αφού εισέλθει στη μύτη, ο ιός αναπαράγεται τοπικά και εξαπλώνεται μέσω των επικοινωνούντων αεραγωγών για αρκετές ημέρες, σε αυτό το στάδιο η μόλυνση είναι ασυμπτωματική με περιορισμένη ανοσολογική απόκριση, αλλά το άτομο είναι μεταδοτικό και ο ιός ανιχνεύεται με ανάλυση ρινικού επιχρίσματος. Στη συνέχεια, η μόλυνση εξαπλώνεται στην υπόλοιπη ανώτερη αναπνευστική οδό, με αποτέλεσμα συμπτώματα πυρετού, κακουχίας και ξηρού βήχα. Σε αυτό το στάδιο, τα μολυσμένα κύτταρα απελευθερώνουν CXCL10 (motif chemokine ligand 10), ιντερφερόνες βήτα (IFN-β) και γάμμα (IFN-γ) και η ανοσολογική απόκριση μπορεί να είναι επαρκής για την πρόληψη περαιτέρω εξάπλωσης της λοίμωξης, η οποία εμφανίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις . Μια επαρκής κυτταρική ανοσολογική απόκριση (μέσω των T κυττάρων CD4+ και CD8+) σχετίζεται με ηπιότερη πορεία της νόσου . Στο ένα πέμπτο περίπου των προσβεβλημένων, η μόλυνση εξαπλώνεται στην κατώτερη αναπνευστική οδό με πιο σοβαρά συμπτώματα . Ταυτόχρονα, σε σύγκριση με άλλους ιούς, τα κυψελιδικά μακροφάγα, που παίζουν σημαντικό ρόλο στα πρώιμα στάδια των λοιμώξεων, δεν παράγουν ιντερφερόνες ως απόκριση στον ιό, ο μηχανισμός του οποίου είναι ακόμη άγνωστος . Η φλεγμονή και η αυξημένη πήξη του αίματος είναι φυσικοί αμυντικοί μηχανισμοί του σώματος, αλλά σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να επιδεινώσουν τη νόσο .

Η μεγαλύτερη σημασία για την έκβαση της νόσου παίζει η πορεία της μόλυνσης στους πνεύμονες. Λόγω βλάβης του ιού στις κυψελίδες, εμφανίζεται μια τοπική φλεγμονώδης αντίδραση με την απελευθέρωση μεγάλου αριθμού κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των ιντερλευκίνων IL-6 και IL-1, παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF-α και IFN-γ . Η ενεργή αναπαραγωγή του ιού στους πνεύμονες, εκτός από τα αναπνευστικά συμπτώματα, οδηγεί σε πυρετό, μυϊκό πόνο και πονοκέφαλο. Τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών συσχετίζονται με σοβαρή πνευμονία και αυξημένες [επιδράσεις](#) εδάφους στους πνεύμονες . Το ίδιο το φαινόμενο του εσμουρισμένου

γαλιού εμφανίζεται λόγω της μερικής πλήρωσης των κυψελίδων με υγρά, κυτταρικά υπολείμματα, υαλώδεις μεμβράνες και φλεγμονώδη κύτταρα , με αποτέλεσμα, λόγω της μετατόπισης του αέρα στις κυψελίδες, να παρατηρείται θολότητα στους πνεύμονες, αλλά οι βρόγχοι και τα αγγεία να παραμένουν ευδιάκριτα .

Εκτός από διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν νευρολογικές, καρδιαγγειακές, εντερικές διαταραχές, καθώς και διαταραχές των νεφρών. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για την παθογένεση προς αυτές τις κατευθύνσεις .

Υψηλό επίπεδο αποβολής ιού στον φάρυγγα παρατηρείται την πρώτη εβδομάδα από την έναρξη των συμπτωμάτων, φθάνοντας στο υψηλότερο επίπεδο την 4η ημέρα, υποδηλώνοντας ενεργή αναπαραγωγή του ιού στην ανώτερη αναπνευστική οδό. Η διάρκεια αποβολής του ιού μετά την εξαφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου υπολογίζεται σε 8-20 ημέρες . Ωστόσο, η ανίχνευση ιικού RNA μετά την ανάκτηση δεν συνεπάγεται την παρουσία βιώσιμου ιού.



(Colin D. Funk, Craig Laferrière και Ali Ardakani. Γραφικό του Ian Dennis - <http://www.iandennisgraphics.com> - Funk CD, Laferrière C y Ardakani A (2020) Una instantánea de la carrera mundial de vacunas dirigidas contra el SARS-CoV-2 και της πανδημίας COVID-19. Parte delantera. Pharmacol. 11:937. Funk CD, Laferrière C και Ardakani A (2020) Στιγμιότυπο από τον Παγκόσμιο αγώνα για εμβόλια που στοχεύουν τον SARS-CoV-2 και την πανδημία COVID-19. Εμπρός. Pharmacol. 11:937. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00937>).

Στην παραπάνω εικόνα εμφανίζεται μια απλοποιημένη απεικόνιση του κύκλου ζωής του ιού μαζί με πιθανές ανοσοαποκρίσεις που προκαλούνται. Φαίνεται η μετάδοση και ο κύκλος της ζωής του SARS-CoV-2 που προκαλεί ο COVID-19. Ο SARS-CoV-2 μεταδίδεται μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων μολυσμένων περιπτώσεων σε κύτταρα του στοματικού και αναπνευστικού βλεννογόνου. Ο ιός, που διαθέτει ένα γονιδίωμα μονόκλωνου RNA τυλιγμένο σε πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου (N) και τρεις κύριες επιφανειακές πρωτεΐνες: μεμβράνη (M), φάκελο (E) και Spike, αναδιπλασιάζεται και περνά στους κατώτερους αεραγωγούς που πιθανώς οδηγεί σε σοβαρή πνευμονία. Η πύλη για την είσοδο του κυττάρου ξενιστή (μεγεθυνόμενη όψη) είναι μέσω της αλληλεπίδρασης του μετατρεπτικού ενζύμου ακίδας 2 (ACE2) με τη διάσπαση του Spike σε κατάσταση πρόγχυσης από τις πρωτεάσες TMPRSS-2/φουρίνη.

2. Ο ρόλος της Βιταμίνης D

Η βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη) παράγεται στο δέρμα από την 7-δεϋδροχοληστερόλη, μέσω μιας διαδικασίας 2 σταδίων: με ακτινοβολία UV-B από τον ήλιο, για να σχηματιστεί πρώτα η πρόδρομη μορφή της D3, η οποία στη συνέχεια ισομερίζεται σε βιταμίνη D3 με μια μη ενζυματική διαδικασία. Ο ρυθμός παραγωγής βιταμίνης D3 στο δέρμα ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες, όπως το επίπεδο μελάγχρωσης από μελανίνη και την ένταση της UVB (αυτή καθορίζεται από την εποχική γωνία του ήλιου, το γεωγραφικό πλάτος, τα ρούχα και τη χρήση αντηλιακού). Η βιταμίνη D μπορεί επίσης να ληφθεί από διατροφικές πηγές με τη μορφή βιταμίνης D3 ή χοληκαλσιφερόλης (από ζωικές πηγές όπως λιπαρά ψάρια) και με τη μορφή βιταμίνης D2 ή εργοκαλσιφερόλης (από φυτικές πηγές όπως τα μανιτάρια) (Kalia et al., 2021).

Η βιταμίνη D, εκτός από τη λειτουργία της στον μεταβολισμό των οστών και των μετάλλων, έχει μια βασική ανοσοτροποποιητική λειτουργία στις έμφυτες και προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις σε ιογενείς λοιμώξεις. Οι αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες της βιταμίνης D περιλαμβάνουν τη ρύθμιση του μικροβιώματος του εντέρου και τη διατήρηση της μικροβιακής ποικιλότητας. Επιπρόσθετα, προάγει την ανάπτυξη των φιλικών προς το έντερο, μη παθογόνων στελεχών των ειδών *Bifida* και *Fermicutus*. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης καθώς και του υποδοχέα της (VDR, vitamin D receptor) έχει ως αποτέλεσμα τη δυσβίωση, το σύνδρομο διαρροής του εντέρου, με αποτέλεσμα χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή στο γαστρεντερικό σωλήνα, η οποία εμπλέκεται ως αιτιολογία στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Cantorna et al., 2019).

Δεν μπορούμε να παραλείψουμε τον ρόλο που παίζει στην αρχική αντιική και στην επακόλουθη αντιφλεγμονώδη (ανοσολογική ανοχή) φάση, όπως και στη σήψη κατά τη νόσηση από COVID-19.

Η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για την εξασθένιση της καταγίδας κυτοκινών, μειώνοντας τη δραστηριότητα των TNF- α /NF κ B και IFN- γ , IL-6 και επίσης ρυθμίζοντας την προσαρμοστική ανοσία, καταστέλλοντας την απόκριση των βοηθητικών T κυττάρων τύπου 1 και προάγοντας τη ρυθμιστική λειτουργία των T κυττάρων. Σε καταστάσεις έλλειψης βιταμίνης D, υπάρχει αυξημένη αναλογία κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων και μειωμένα Treg λεμφοκύτταρα (Shenoy, 2022).

Η οικογένεια ενζύμων οξειδάσης μικτής λειτουργίας του κυτοχρώματος P450 στο ενδοπλασματικό δίκτυο και τα μιτοχόνδρια, καταλύει στη συνέχεια τη μετατροπή της βιταμίνης D3 σε 25-υδροξυβιταμίνη D [25(OH)D, επίσης γνωστή ως καλσιδιόλη], σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ. Η υδροξυλάση CYP27B1 στη συνέχεια μετατρέπει το 25(OH)D στη βιοδραστική μορφή 1,25-διυδροξυβιταμίνης D [1,25(OH)2D, επίσης γνωστή ως καλσιτριόλη], κυρίως στα νεφρά (Kalia et al., 2021).

Το φυσιολογικό επίπεδο των ενεργών μορφών των επιπέδων της βιταμίνης D εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την 1 α -υδροξυλάση (CYP27B1), ένα ένζυμο του μιτοχονδριακού κυτοχρώματος

P450 που καταλύει τη μετατροπή του ανενεργού προδρόμου της βιταμίνης D σε ενεργό μεταβολίτη 1,25(OH)₂D₃. Αυτή η ενζυματική δραστηριότητα της 1-υδροξυλάσης εντοπίζεται στις μιτοχονδριακές εσωτερικές μεμβράνες και μπορεί να μειωθεί στα κύτταρα που έχουν υποστεί μια ανοσιακή γήρανση (immune-senescent cells). Εκτός από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, το ένζυμο 1α-υδροξυλάση (CYP27B1) εκφράζεται επίσης στο επιθήλιο της αναπνευστικής και γαστρεντερικής οδού (Shenoy, 2022).

Η 1,25(OH)₂D εμπλέκεται σε μια ποικιλία φυσιολογικών επιδράσεων, όπως η ομοίωση των οστών και του ασβεστίου, καθώς και η μεταγραφική ρύθμιση. Τα γονιδιακά ρυθμιστικά αποτελέσματα της 1,25(OH)₂D διαμεσολαβούνται σε μεγάλο βαθμό μέσω του μεταγραφικού παράγοντα υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) της οικογένειας πυρηνικών υποδοχέων στεροειδούς ορμόνης, δεσμεύοντας τα στοιχεία απόκρισης βιταμίνης D σε μεταγραφικές ρυθμιστικές γονιδιωματικές περιοχές. Οι γονιδιωματικές επιδράσεις του VDR ασκούνται στο πλαίσιο ενός ετεροδιμερούς εταίρου heterodimeric partner, του RXR, και μπορεί να διαφέρουν από τον έναν τύπο κυττάρου στον άλλο, ανάλογα με τους διακριτούς εταίρους δέσμευσης (Kalia et al., 2021).

Η ενεργή μορφή της βιταμίνης D και η έκφραση των υποδοχέων της, ρυθμίζονται κατά τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα και μπορεί να είναι κρίσιμης σημασίας για την αποτελεσματική λειτουργία των πρωταρχικών αντιγονοπαρουσιαστικών ανοσοκυττάρων, έναντι των παθογόνων που εισβάλλουν (Shenoy, 2022).

Η βιταμίνη D είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής για την έκφραση της ρενίνης και την παραγωγή της και αλληλεπιδρά με τον άξονα σηματοδότησης RAS/ACE/ACE-2. Η ανεπάρκεια της οδηγεί σε αυξανόμενη ρύθμιση της σηματοδότησης RAS/ACE και της προφλεγμονώδους δραστηριότητας. Αυτό μπορεί να ενισχύσει τη σοβαρότητα της σήψης κατά την COVID-19 με κλινικά χαρακτηριστικά ARDS, πνευμονικού οιδήματος, καρδιαγγειακής βλάβης και θρομβωτικών επεισοδίων (Shenoy, 2022).

Τα ανοσοκύτταρα διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη σύνθεση της δραστηρικής μορφής της βιταμίνης D και αποτελούν επίσης στόχο για τις επιδράσεις της. Ενεργοποιούν την ορμόνη και βοηθούν την τοπική ανοσολογική λειτουργία με αυτοκρινή ή παρακρινή τρόπο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC, antigen-presenting cells), όπως τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, συνθέτουν τη δραστηρική μορφή της D, την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D [1,25(OH)₂D] από την πρόδρομή της 25-υδροξυβιταμίνη D 25(OH)D, μέσω του ενζύμου 1α-υδροξυλάση (CYP27B1) (Bilezikian et al., 2020).

Επιπλέον, ρυθμίζει και τη μικροβιακή πολυπλοκότητα, διατηρεί τις διακυτταρικές στενές συνδέσεις και τη λειτουργία του εντερικού φραγμού, και τις ανοσολογικές αποκρίσεις του βλεννογόνου, για να εξασφαλίσει την εντερική ομοίωση. Η βιταμίνη D, μαζί με άλλους παράγοντες που λαμβάνονται ως θρεπτικά συστατικά, δρα σε συνέργεια για τη ρύθμιση των

πρωτεϊνών ZO-1 (Zonula Occludens-1), occludin και claudin. Αυτές είναι βασικές πρωτεΐνες, απαραίτητες για να παραμείνει ακέραιος και άθικτος ο εντερικός φραγμός (Shenoy, 2022).

Επομένως, έχει ουσιαστικό ρόλο στη σύνθετη αλληλεπίδραση για τη διατήρηση της ομοιόστασης του γαστρεντερικού συστήματος, του μικροβιώματος του εντέρου, της σηματοδότησης RAS/ACE/ACE-2, της διαφοροποίησης και της λειτουργίας των ανοσοκυττάρων και των εγγενών, χυμικών και κυτταρικών ανοσοαποκρίσεων.

Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της λήψης συμπληρώματος βιταμίνης D σε ιογενείς λοιμώξεις, δεν είναι οριστικά. Μια συγκεντρωτική μελέτη μετα-ανάλυσης 11.321 συμμετεχόντων από 25 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, έδειξε ότι η συμπλήρωση με βιταμίνη D προστατεύει από οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Η λήψη συμπληρωμάτων από το στόμα σε ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα (<25 nmol/L) συγκεντρώσεων 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό, αποδείχθηκε ασφαλής και προστατευμένη έναντι της οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού (Martineau et al., 2017).

Τα πρώτα στοιχεία λοιπόν δείχνουν ότι η 25(OH)D, ως μεταβολίτης της βιταμίνης D στην κυκλοφορία, διεγείρει την παραγωγή πεπτιδίου με προστατευτικό ρόλο, ως απόκριση σε οποιαδήποτε ιογενή ή βακτηριακή λοίμωξη. Αν όμως σημειώνεται ανεπάρκεια της βιταμίνης D, αυτός ο μηχανισμός παρεμποδίζεται και καθιστά τον ξενιστή ευαίσθητο σε έναν αριθμό λοιμώξεων, στις οποίες περιλαμβάνονται οι λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού. Στην περίπτωση αυτή, ίσως χρειαστεί η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D, καθώς η ευεργετική επίδρασή του διαπιστώνεται πλέον από πολλές μελέτες και θα περιγραφεί αναλυτικά στη συνέχεια (Shah et al., 2021).

2.1 Ανεπάρκεια και παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες κινδύνου που αναγνωρίζεται ότι οδηγούν σε σοβαρές μορφές COVID-19 με δραματικές πνευμονικές και συστηματικές επιπλοκές, περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ηλικία, την παρουσία συνοδών νοσημάτων όπως καρδιαγγειακή νόσο, διαβήτη και καρκίνο, το ανδρικό φύλο και την παχυσαρκία (Brandi et al., 2020). Επιπλέον, υπάρχουν ευρήματα που δείχνουν ότι υπάρχει ένας ενδοκρινής οστεο-μεταβολικός φαινότυπος, ο οποίος συγκεντρώνει ορισμένες πιθανότητες επιδείνωσης της COVID-19 και της έκβασής της. Αυτός ο φαινότυπος χαρακτηρίζεται από εκτεταμένο επιπολασμό οξείας υπασβεστιαϊμίας και χρόνιας υποβιταμίνωσης D και από υψηλό επιπολασμό καταγμάτων στη σπονδυλική στήλη (di Filippo et al., 2022).

Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιταμίνης D, που εκτιμάται σε συγκέντρωση ορού <20 ng/mL 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D], όπως ορίζεται από τις πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες της Ενδοκρινολογικής Εταιρίας για τη βιταμίνη D, ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, την περιοχή και την εθνότητα. Η έλλειψη της είναι σχετικά συχνή, ειδικά μεταξύ των ηλικιωμένων (Laird et al., 2018).

Σε μελέτη με τη συμμετοχή 191.779 ασθενών με ARDS, βρέθηκε μια ισχυρή αντίστροφη σχέση μεταξύ των ποσοστών θετικότητας και των συγκεντρώσεων 25(OH)D στον ορό, που καθορίστηκαν τους 12 μήνες που προηγήθηκαν της μελέτης (Kaufman et al., 2020). Σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό <20 ng/mL, όσοι είχαν συγκεντρώσεις 30-34 ng/mL διέτρεχαν χαμηλότερο κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 (12,5% έναντι 8,1% αντίστοιχα). Αυτή η σχέση παρέμεινε όταν συγκρίθηκαν φύλα, φυλές/εθνικότητες, γεωγραφικά πλάτη και ηλικίες και η μολυσματικότητα συνέχισε την πτωτική της τάση έως ότου η συγκέντρωση στον ορό ξεπέρασε τα 55 ng/mL.

Σε άλλη μελέτη με δείγμα 489 ατόμων, στα οποία είχαν μετρηθεί συγκεντρώσεις 25(OH)D το έτος πριν από την εξέταση που έδειξε νόσηση με COVID-19, διαπιστώθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος να νοσήσουν από COVID-19 ήταν 1,77 φορές μεγαλύτερος για εκείνους που είχαν έλλειψη βιταμίνης D, σε σχέση με εκείνους στους οποίους τα επίπεδα επαρκούσαν (Meltzer et al., 2020).

Σε αρκετές μελέτες έχει διερευνηθεί κατά πόσον η συμπλήρωση με βιταμίνη D θα μπορούσε να μειώσει την ευαισθησία ή τη σοβαρότητα της COVID-19. Σε μια πιλοτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT), με 76 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για COVID-19, η από του στόματος χορήγηση υψηλής δόσης καλσιφεδιόλης [25(OH)D₃, 0,532 mg την ημέρα εισαγωγής και 0,266 mg τις ημέρες 3η και 7η και μία εβδομαδιαία δόση στη συνέχεια], μείωσε τις εισαγωγές στη ΜΕΘ (Entrenas et al., 2020).

Σε μια άλλη μελέτη ασθενών, θετικών στον SARS-CoV-2 στην Ινδία, 10 (63%) συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης και 5 (21%) στην ομάδα μαρτύρων, μετατράπηκαν σε RNA-αρνητικούς στο SARS-CoV-2, μετά από λήψη συμπληρώματος 60.000 IU βιταμίνης D₃ (χοληκαλσιφερόλη) για 14 ημέρες (Rastogi et al., 2022).

Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η επάρκεια βιταμίνης D μπορεί να έχει προστατευτικά αποτελέσματα έναντι της COVID-19. Ωστόσο, με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Η μόλυνση SARS-CoV-2 προκαλεί κυτταρική και ιστική βλάβη και πυροδοτεί έμφυτες και προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Η βιταμίνη D σχετίζεται με ανοσολογικές δραστηριότητες, ρυθμίζοντας σε σημαντικό βαθμό συστατικά του έμφυτου και προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος και της φλεγμονής. Έτσι, έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για το ρόλο της βιταμίνης D στην COVID-19, που περιλαμβάνουν τη ρύθμιση των ανοσολογικών και φλεγμονωδών αποκρίσεων και τη ρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS). Με δεδομένες αυτές τις πλειοτροπικές επιδράσεις, η βιταμίνη D θα μπορούσε να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη και τη θεραπεία της COVID-19 (Bae et al., 2022).

2.2 Βιταμίνη D και καρδιαγγειακοί και θρομβοεμβολικοί κίνδυνοι

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με αύξηση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θρομβοεμβολικών κινδύνων (Ahmed et al., 2021; Lim et al., 2012).

Μελέτες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, υποδηλώνουν ότι οι συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό συσχετίζονται αντιστρόφως με τον επιπολασμό της υπέρτασης. Οι υψηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό θεωρείται ότι καταστέλλουν το σχηματισμό ρενίνης στα παρασπειραματικά κύτταρα. Οι Lim et al. (2012) βρήκαν ότι οι συμμετέχοντες στη μελέτη τους με χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D, βρισκότουσαν σε υψηλότερο κίνδυνο σημαντικής στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας σχετικό κίνδυνο (OR) 2,1 για συγκεντρώσεις 25(OH)D 15-29,9 ng/mL και 3,1 για <15 ng/mL, έναντι τουλάχιστον 30 ng/mL, αντίστοιχα]. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με ΣΔ και χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D, όπως ορίζονται από συγκέντρωση 25(OH)D <20 ng/mL, εμφάνισαν χειρότερη έκβαση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι Manson et al. (2019) διαπίστωσαν ότι τόσο η συνολική 25(OH)D όσο και οι μεταβολίτες της, συσχετίστηκαν με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2. Ωστόσο, στη μελέτη VITAL, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D δεν οδήγησε σε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, από ό,τι το εικονικό φάρμακο. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι μόνο το 12,7% των συμμετεχόντων στη μελέτη VITAL είχαν έλλειψη βιταμίνης D κατά την έναρξη της μελέτης (Manson et al., 2019).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η έλλειψη/ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Οι νευροπροστατευτικοί μηχανισμοί με τους οποίους λειτουργεί η βιταμίνη D για να μετριάσει την έναρξη και τα αποτελέσματα του ΑΕΕ, δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί. Ενδέχεται να εμπλέκονται διάφορες οδοί, όπως αυτές της παραγωγής ορισμένων νευροπροστατευτικών αυξητικών παραγόντων, της μείωσης της αρτηριακής πίεσης μέσω αγγειοδιαστολής και της αναστολής των ROS (Bae et al., 2022).

Οι θρομβωτικές επιπλοκές αποτελούν κύρια αιτία θανάτου των ασθενών με COVID-19. Είναι ενδιαφέρον ότι η βιταμίνη D συμμετέχει και στη ρύθμιση των θρομβωτικών οδών και η έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με αύξηση των θρομβωτικών επεισοδίων. Θα πρέπει λοιπόν να διερευνηθεί η προστατευτική επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη θρόμβωση.

3. Παθοφυσιολογικές σχέσεις μεταξύ βιταμίνης D και COVID-19

Η COVID-19 είναι μια ασθένεια του αναπνευστικού που σχετίζεται με φλεγμονή και ερεθισμό στην ανώτερη και κατώτερη αναπνευστική οδό. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η COVID-19 «ταξιδεύει» μέσα από τις κυψελίδες και ως απόκριση προκαλείται φλεγμονή στο αναπνευστικό σύστημα, η οποία μπορεί να απεικονιστεί στην ακτινογραφία θώρακος ή στην αξονική τομογραφία, ως μια εν μέρει αδιαφανής, «υαλώδης» όψη. Αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν ομοιότητες με λοιμώξεις του αναπνευστικού που έχουν αναφερθεί και παλαιότερα. Γι' αυτό διερευνήθηκαν θεραπείες που δημιούργησαν την προσδοκία ότι επιδρούν στη διαχείριση αυτών των λοιμώξεων, για την πιθανή χρήση τους κατά της COVID-19. Αρχικά, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D και COVID-19, είχαν χειρότερη έκβαση, με μεγαλύτερη παραμονή στη ΜΕΘ και είχαν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από τους ομολόγους τους (Shah et al., 2021).

Με πολυάριθμες προσπάθειες με τη μορφή συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-ανάλυσεων, αξιολογείται ο πιθανός ρόλος της ανεπάρκειας βιταμίνης D στη λοίμωξη, τη σοβαρότητα και τη θνησιμότητα από COVID-19. Ωστόσο, στην πλειονότητα των ανασκοπήσεων παρέμεινε ασαφής και τονίστηκε η ανάγκη για περισσότερες πρωτογενείς μελέτες με τη μορφή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών. Επίσης, σε αντίθεση με άλλες ασθένειες της αναπνευστικής οδού, τα στοιχεία που δείχνουν την επίδραση της από του στόματος χορήγησης συμπληρώματος βιταμίνης D στη βελτίωση της έκβασης της COVID-19 εξακολουθούν να περιορίζονται σε λίγες κλινικές δοκιμές με μικρότερο μέγεθος δείγματος.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της μπορούν να επηρεάσουν τη μόλυνση με SARS-CoV-2 και τη σοβαρότητα της COVID-19 με διάφορους τρόπους. Οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τις επιδράσεις της στο ανοσοποιητικό σύστημα, στη φλεγμονή, στην ίνωση, στο RAAS, στην οξεία πνευμονική βλάβη, στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Bae et al., 2022).

Έχει προταθεί ότι τα βέλτιστα επίπεδα στον ορό 25-υδροξυβιταμίνης D, μπορεί να έχουν ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και θα μπορούσαν ενδεχομένως να ωφελήσουν ασθενείς με COVID-19. Ωστόσο, τα οφέλη από τη συμπλήρωση με βιταμίνη D3 στους ασθενείς με COVID-19, παραμένουν χωρίς οριστική απόδειξη (Murai et al., 2021).

Γενικά, η ηλικία, ορισμένα γενετικά ή εθνικά υπόβαθρα και οι προϋπάρχουσες χρόνιες παθήσεις συνδέονται με δυσανάλογα επιδεινούμενη σοβαρότητα της αναπνευστικής νόσου στον COVID-19. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι επίσης έντονη στους ηλικιωμένους και στους Αφροαμερικανούς, λόγω της ανεπάρκειας της πρόσληψης, μεταβολισμού ή/και σηματοδότησης της βιταμίνης D. Ομοίως, οι χρόνιες παθήσεις όπως οι καρδιακές παθήσεις και ο διαβήτης συνδέονται επίσης με ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D, υποστηρίζοντας έτσι μια πιθανή έμμεση σχέση μεταξύ της

ανεπάρκειας βιταμίνης D και της σοβαρότητας της COVID-19. Προκαταρκτικές αναδρομικές αναλύσεις των επιπέδων βιταμίνης D ορού σε ασθενείς με COVID-19 της Νότιας Ασίας και της Ελβετίας αποκαλύπτουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της σοβαρότητας της αναπνευστικής νόσου. Μια παρόμοια έμμεση συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της σοβαρότητας του COVID-19 εμπλέκεται από πρόσφατες παρατηρήσεις αυξημένης θνησιμότητας στις βόρειες πολιτείες υψηλότερου γεωγραφικού πλάτους των ΗΠΑ που λαμβάνουν χαμηλότερη δόση UVB σε σύγκριση με τις νότιες πολιτείες. Παρομοίως, πρόχειρες συγχρονικές συνολικές αναλύσεις αν και δεν είναι ακόμη τόσο ολοκληρωμένες γιατί έχουν περάσει μόλις δύο χρόνια από το ξεκίνημα του προβλήματος, έχουν αποκαλύψει υψηλότερη θνησιμότητα λόγω COVID-19 σε χώρες με χαμηλότερη μέση κατάσταση βιταμίνης D (Kalia et al., 2021).

Η σύνδεση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και σοβαρότητας της COVID-19 είναι σύμφωνη με αρκετές ιστορικές, ανέκδοτες και κλινικές μελέτες που συνδέουν τα ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D με μια ποικιλία μολυσματικών, χρόνιων και αυτοάνοσων ασθενειών όπως ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV, respiratory syncytial virus), η φυματίωση (TB, tuberculosis), οι HIV, HBV, HSV, ο ιός του δάγγειου πυρετού, ελονοσία, λέπρα, καρκίνος, σκλήρυνση κατά πλάκας (MS, multiple sclerosis) και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD, inflammatory bowel disease). Είναι επίσης γνωστή η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης της βιταμίνης D και της συχνότητας των λοιμώξεων από εποχική γρίπη. Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C δείχνει επίσης μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και του ιικού φορτίου, της ηπατικής ίνωσης και των αποτελεσμάτων θεραπείας. Άμεσες μελέτες που χρησιμοποιούν μοντέλα ποντικών, με λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και λιστέρια, δείχνουν ότι η εξέλιξη της νόσου επιδεινώνεται σοβαρά όταν οι ποντικοί καθίστανται ανεπαρκείς σε βιταμίνη D. Δεδομένα από τις μελέτες των Kalia et al. (2021), χωρίς να έχουν δημοσιεύσει τις παρατηρήσεις τους, δείχνουν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D αποτελεί επίσης τη βάση της αυξημένης ευαισθησίας στο ιό της χρόνιας λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας (LCMV, lymphocytic choriomeningitis virus) σε ποντικούς. Συνολικά, υπογραμμίζεται ότι οι έρευνες για να βρεθούν κλινικές συσχετίσεις και να αναλυθεί πώς επιτυγχάνεται η κάθαρση από το παθογόνο αίτιο και η έκβαση της νόσου, ποια είναι η σύνδεση μεταξύ της βιταμίνης D και της σοβαρότητας της νόσου, ποιοι είναι οι εξαρτώμενοι από τη βιταμίνη D ανοσολογικοί μηχανισμοί ελέγχου της νόσου ή της ευαισθησίας σ' αυτή πρέπει να συνεχιστούν (Kalia et al., 2021).

3.1 Συσχέτιση βιταμίνης D με την ανοσιακή γήρανση και φλεγμονή

Η ανοσολογική γήρανση και η φλεγμονή, είναι φυσικό φαινόμενο που σχετίζεται με τη γήρανση και επηρεάζει την έκβαση της COVID-19. Με τη γήρανση του ανοσοποιητικού μειώνονται οι δυνατότητες των ανοσοκυττάρων. Η φλεγμονή είναι χρόνια, με αυξημένα επίπεδα κυτοκίνης, μιας

πρωτεΐνης που ενεργοποιεί την απόκριση του οργανισμού σε φλεγμονές). Τόσο η ανοσολογική γήρανση, όσο και η φλεγμονή, επηρεάζουν κύτταρα στην κυκλοφορία και το ανοσοποιητικό σύστημα των ιστών (πχ στους βλεννογόνους της αναπνευστικής και γαστρεντερικής οδού) με αποτέλεσμα αλλαγές, για παράδειγμα στο μικροβίωμα. Η γαστρεντερική οδός έχει ένα ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα που σε συνδυασμό με το μικροβίωμα, είναι ζωτικής σημασίας για την εκκίνηση, την ανάπτυξη και τη λειτουργία των ανοσοκυττάρων, τόσο τοπικά όσο και σε όλο το σύστημα. Αυτό μπορεί να επηρεάσει τη συνολική υγεία ενός οργανισμού. Το ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου σχετίζεται με τη σοβαρότητα των πνευμονικών λοιμώξεων, την πνευμονία και τη σήψη μέσω του άξονα πνεύμονα – εντέρου. Διαταραχή της συμβιωτικής αρμονίας μεταξύ μικροβίων και κυττάρων του βλεννογόνου (δυσβίωση) μπορεί να έχει επιβλαβείς συνέπειες και να οδηγήσει σε μείωση της ικανότητας του οργανισμού να αποκριθεί έναντι λοιμώξεων και εμβολιασμών. Αυτό αποδεικνύεται από εποχικούς ιούς της αναπνευστικής οδού που προκαλούν λοιμώξεις και για τους οποίους πρέπει να γίνονται εμβολιασμοί.

Φαίνεται ότι υπάρχει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου, της έκφρασης του ACE-2 (ανοσολογική απόκριση) και της βιταμίνης D στην παθογένεση της COVID-19. Αυτή η τριάδα μπορεί να παρέχει τον κρίσιμο κρίκο που λείπει στον προσδιορισμό των αποτελεσμάτων για την υγεία, από τη μόλυνση με SARS-CoV-2. Η υπόθεση που γίνεται είναι ότι η κατάσταση του μικροβιώματος του εντέρου, πριν από τη μόλυνση, καθορίζει την έκβαση που σχετίζεται με τη σήψη εξαιτίας της COVID-19

3.2 Η βιταμίνη D και το RAAS

Η απορρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (renin–angiotensin–aldosterone system, RAAS) προδιαθέτει τους ασθενείς σε σοβαρή COVID-19 μετά από μόλυνση από SARS-CoV2. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D στην κυκλοφορία προκαλούν ακατάλληλη ενεργοποίηση αυτού του συστήματος. Αυτό συνδέεται με την επιδείνωση του καρδιαγγειακού συστήματος, που είναι ο κύριος μηχανισμός θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19 (Bae et al., 2022).

Ο SARS-CoV-2 εισέρχεται στο ανθρώπινο σώμα δεσμευόμενος στο ένζυμο ACE2, το οποίο συμμετέχει στη ρύθμιση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (RAAS) και μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, απόπτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, αγγειακή δυσλειτουργία και καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση σε αυτούς τους ασθενείς. Σε μια μελέτη που διεξήχθη στη Γερμανία, οι χαμηλές συγκεντρώσεις στον ορό τόσο της 25(OH)D όσο και της 1,25(OH)₂D βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένη δραστηριότητα RAAS σε άτομα που παραπέμφθηκαν για στεφανιογραφία. Σε ποντικούς, η χρόνια ανεπάρκεια βιταμίνης D προκάλεσε

πνευμονική ίνωση μέσω της ενεργοποίησης του RAAS. Αντίθετα, η χορήγηση καλσιτριόλης (1,25(OH)₂D₃), του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D, ανακούφισε την οξεία πνευμονική βλάβη που προκαλείται από LPS (lipopolysaccharide, λιποπολυσακχαρίτη), ρυθμίζοντας το RAAS σε επίμυες. Αυτό αύξησε επίσης την έκφραση (παραγωγή) του ACE2. Αρχικά, υπήρχαν ανησυχίες για το εάν η αυξημένη έκφραση του ACE2 θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2. Ωστόσο, μελέτες υποστηρίζουν πλέον ότι η έκφραση του ACE2 ρυθμίζει ευεργετικά τον οξύ τραυματισμό των πνευμόνων και το ARDS κατά τη διάρκεια του COVID-19 (Bae et al., 2022). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η βελτίωση στα επίπεδα της 25(OH)D και της τοπικά παραγόμενης 1,25(OH)₂D μπορεί να έχει διαφορετικά αποτελέσματα ανάλογα με το στάδιο του COVID-19, αν και οι συνολικές επιδράσεις θεωρούνται ευεργετικές (Xiao et al., 2021). Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί ο ρόλος της βιταμίνης D στο RAAS μεταξύ ασθενών με COVID-19.

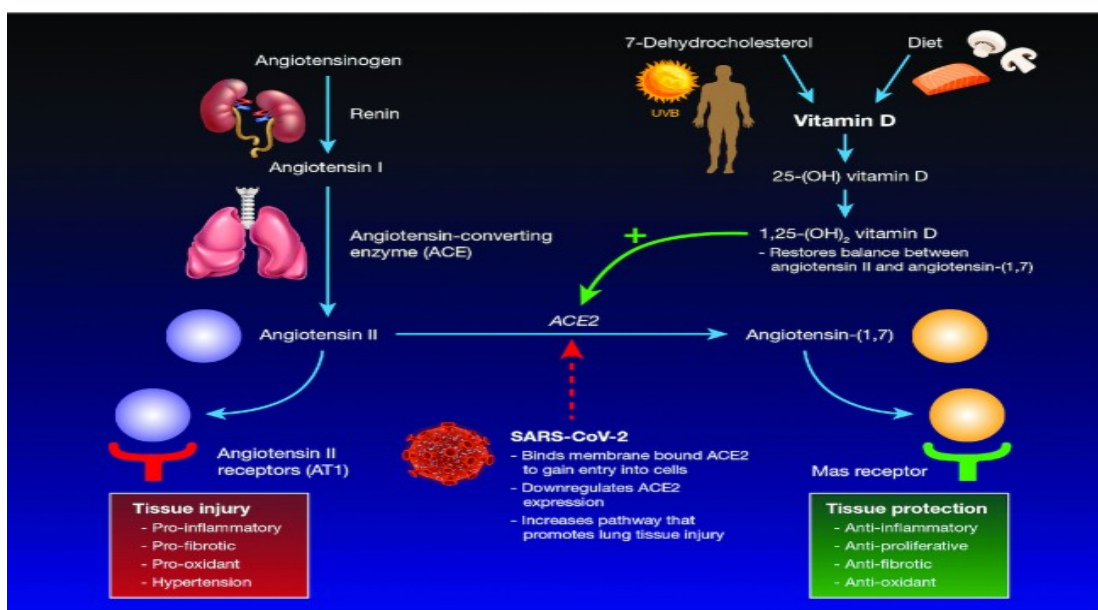
Το σχήμα που απεικονίζεται πιο κάτω συνοψίζει πώς η βιταμίνη D μπορεί να δράσει στο RAS για να προάγει την προστασία των ιστών από τη μόλυνση SARS-CoV-2. Το ACE2 είναι το πρωταρχικό σημείο εισόδου στα κύτταρα και ο SARS-CoV-2 μειώνει την έκφραση, προάγοντας τον τραυματισμό των ιστών. Η βιταμίνη D είναι ένας αρνητικός ενδοκρινικός ρυθμιστής RAS και μπορεί να αυξήσει την έκφραση και τη συγκέντρωση του ACE2, έχοντας δυνητικά προστατευτικό ρόλο έναντι τραυματισμού ιστών.

ACE2, ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2

RAS, σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

SARS-CoV-2, σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορονοϊός 2

Δράσεις βιταμίνης D στο RAS.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454737/bin/nxaa233fig1.jpg>

Vitamin D and COVID-19: Lessons from Spaceflight Analogs [Sara R Zwart](#), [Scott M Smith](#)

3.3 Σχέση βιταμίνης D και ομοιόστασης γλυκόζης

Έχει αναφερθεί αυξημένη σοβαρότητα της COVID-19 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) (Stefan et al., 2021). Οι ασθενείς με ΣΔ είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, πιθανόν λόγω του μειωμένου ηπατικού και νεφρικού μεταβολισμού της, μειωμένης πρόσληψής της από τη διατροφή και μειωμένης εντερικής απορρόφησης της VD λόγω διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας.

Σε αλληλεπίδραση με άλλους παράγοντες κινδύνου, η υπεργλυκαιμία μπορεί να ρυθμίσει τις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις, προδιαθέτοντας έτσι τους ασθενείς σε σοβαρή COVID-19 και πιθανές θανατηφόρες εκβάσεις. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D, που ορίζεται ως συγκέντρωση 25(OH)D 20-29 ng/mL, σχετίζεται με διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την COVID-19. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για τη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος και την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Bae et al., 2022). Η ενεργή μορφή της D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] και το ασβέστιο ρυθμίζουν τη δράση των υποδοχέων VDR και χαμηλά επίπεδά οδηγούν σε μείωση των ενδοκυτταρικών συγκεντρώσεων Ca^{2+} . Έτσι, η έλλειψη/ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι πιθανό να συμβάλλει σε εξασθενημένο γλυκαιμικό έλεγχο, διαταράσσοντας την ισορροπία του ασβεστίου. Σε ορισμένα πρότυπα πειράματα σε ποντικούς, η ανεπάρκεια βιταμίνης D αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία. Σαφώς, η βοηθητική ανάλυση από τη μελέτη “The Vitamin D and Omega-3 Trial” (VITAL) (Manson et al., 2012) και μελλοντικές κλινικές δοκιμές συμπληρωμάτων βιταμίνης D υψηλότερης δόσης δικαιολογούνται για να διεκρινιστούν τυχόν ευεργετικές επιδράσεις της βιταμίνης D στην πρωτογενή πρόληψη του ΣΔ τύπου 2. Αρκετές μελέτες ανέφεραν διαβητικούς ασθενείς σε υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας, σοβαρής πνευμονικής προσβολής και θνησιμότητας, σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα.

Μετεμμηνοπαυσιακές διαβητικές γυναίκες, σε συγχρονική μελέτη, αναφέρθηκε ότι είχαν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό σοβαρής υποβιταμίνωσης D, σε σύγκριση με μάρτυρες (39 έναντι 25%, αντίστοιχα). Προτάθηκε επίσης ότι, μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D στην κυκλοφορία, εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με τον διαβήτη ευθραυστότητας του σκελετού, η οποία είναι επίσης διαδεδομένη στους άνδρες και έχει μεγάλη σχέση με τους ασθενείς με COVID-19 (di Filippo et al., 2022) πρόσφατα.

Μία ομάδα ασθενών με ανεπάρκεια βιταμίνης D και υπεργλυκαιμία, χαρακτηρίστηκε από επιδείνωση των αναπνευστικών ανταλλαγών, υψηλότερη φλεγμονώδη απόκριση και επιδείνωση των εκβάσεων της νόσου, αν και η υπεργλυκαιμία από μόνη της φαίνεται να έχει πιο σοβαρές αρνητικές συνέπειες από την D υποβιταμίνωση μόνον, εν μέρει τουλάχιστον λόγω της μεγαλύτερης ηλικίας των ασθενών στην πρώτη ομάδα, έναντι αυτών στη δεύτερη. Δεδομένου ότι η χαμηλή τιμή βιταμίνης D

χαρακτηρίζει επίσης διαβητικούς ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια, μπορεί να υποτεθεί ότι η D υποβιταμίνωση μπορεί να επιδεινώσει την προδιάθεση των ασθενών με διαβήτη για μικροαγγειακή βλάβη, τυπική της COVID-19 (di Filippo et al., 2022).

Είναι ενδιαφέρον ότι η συμπλήρωση με βιταμίνη D στον διαβήτη, μπορεί να βελτιώσει τον γλυκο-μεταβολικό έλεγχο, όπως αξιολογείται από τη γλυκόζη νηστείας στο αίμα και από τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, πιθανότατα μέσω της μειωμένης αντίστασης στην ινσουλίνη και της διέγερσης της λειτουργίας βήτα κυττάρων (Hu et al., 2019; Krul-Poel et al., 2017), ιδιαίτερα σε ασθενείς με πρόβλημα στον γλυκαιμικό έλεγχο κατά την έναρξη των μετρήσεων σ' αυτές τις μελέτες. Ακόμη, η βιταμίνη V στον ορό συσχετίστηκε στατιστικά αντιστρόφως με το HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, δείκτης αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης), αλλά αυτή η συσχέτιση βρέθηκε μόνο στον γυναικείο πληθυσμό και όχι στους άνδρες. Αυτή η εξαρτώμενη από το φύλο συσχέτιση ερμηνεύεται μέσα από τις διαφορετικές επιδράσεις των στεροειδών ορμονών του φύλου στα βήτα κύτταρα του παγκρέατος και τη διαφορετική κατανομή και τις μεταβολικές επιδράσεις του λιπώδους ιστού, μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Με βάση τα ευρήματα της μελέτης των di Filippo et al. (2022), μπορεί να υποτεθεί για πρώτη φορά ότι η χαμηλή τιμή βιταμίνης D μπορεί να είναι ένας προδιαθεσικός επιζήμιος, ή ακόμη και αιτιολογικός παράγοντας, στην αμφίδρομη σχέση μεταξύ διαβήτη και COVID-19, αυξάνοντας συνεργικά την ευπάθεια των διαβητικών ασθενών στη μόλυνση, αλλά και διευκολύνοντας τη διαβητογόνο δράση της COVID-19.

Επιπλέον, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η τροποποιημένη σύσταση σώματος με αυξημένη παχυσαρκία, αναφέρονται ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου και κακή πρόγνωση σε ασθενείς με COVID-19. Συχνά αναφέρθηκαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε παχύσαρκους ασθενείς και ασθενείς με υπερβολικό βάρος, τα οποία σχετίζονται αντιστρόφως με το ΔΜΣ και τη παχυσαρκία, επηρεάζοντας αρνητικά την υγεία του σκελετού και των μυών με αποτέλεσμα αυξημένη προδιάθεση για παχύσαρκο οστεοσαρκοπενικό φαινόμενο.

4. Ο ρόλος της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα

Όπως προαναφέρθηκε η βιταμίνη D μπορεί να ενισχύσει την έμφυτη και την προσαρμοστική ανοσία. Επειδή τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να συνθέτουν 1,25-διυδροξυβιταμίνη D από 25-υδροξυβιταμίνη D, έχει υποτεθεί ότι η συμπλήρωση με βιταμίνη D3 θα μπορούσε να βελτιώσει τη λειτουργία των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων, βελτιώνοντας έτσι τη συνολική ανοσοαπόκριση (Murai et al., 2021).

Καθώς υπάρχει πλήθος κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που ρυθμίζονται από τη βιοδραστική μορφή της βιταμίνης D [1,25(OH)₂D], διατυπώθηκε η πρόταση ότι οι προστατευτικές επιδράσεις της βιταμίνης D διαμεσολαβούνται από μοναδικούς ανοσορυθμιστικούς μηχανισμούς, με έναν ειδικό για τη νόσο τρόπο. Αν και οι ακριβείς ανοσολογικοί μεσολαβητές που ρυθμίζονται από τη βιταμίνη D μπορεί να διαφέρουν σε κάθε ασθένεια, γενικά η βιταμίνη D προάγει την ανοσοπροστασία διατηρώντας μια υγιή ισορροπία της φλεγμονής και των αποκρίσεων τελεστή. Για παράδειγμα, σε μυκοβακτηριδιακή λοίμωξη, η βιταμίνη D αναστέλλει τους παθολογικούς φλεγμονώδεις μεσολαβητές και τα ένζυμα αποικοδόμησης της μήτρας, ενώ ενισχύει τα επαγόμενα από IFN- γ αντιμικροβιακά πεπτίδια για να μπλοκάρει την αντιγραφή των μυκοβακτηρίων. Στο μοντέλο της MS, η σηματοδότηση της βιταμίνης D στα κύτταρα TH1 ρυθμίζει τη μετανάστευσή τους ως απόκριση στους φλεγμονώδεις συνδέτες CXCR3 (C-X-C Motif Chemokine Receptor 3, υποδοχέας χημειοκίνης), και επίσης καταστέλλει τις παθολόγες αποκρίσεις των B κυττάρων. Στην περίπτωση της φλεγμονώδους νόσου Behcet που προκαλείται από τον HSV, η βιταμίνη D μεσολαβεί για να προκύψουν προστατευτικά, αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα μέσω της τάσης μείωσης της ρύθμισης των TLRs. Τα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα της βιταμίνης D εμπλέκονται επίσης στην επιτυχή μεταμόσχευση οργάνων. Στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) που προκαλείται από ενδοτοξίνες, το ανεπαρκές επίπεδο βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-1 β και ο TNF- α . Οι περιπτώσεις εξαρτώμενης από το πλαίσιο της νόσου ανοσορύθμισης από τη βιταμίνη D, υπογραμμίζουν τη σημασία της μελέτης της ρύθμισης της βιταμίνης D, των ανοσολογικών αποκρίσεων στον SARS-CoV2, για το σχεδιασμό νέων ανοσοθεραπειών και την έγκαιρη διερεύνηση της συμπλήρωσης με βιταμίνη D σε ευπαθείς πληθυσμούς (Kalia et al., 2021).

Πιστεύεται ότι η έκβαση για την υγεία μετά τον SARS-CoV-2, μπορεί να καθοριστεί από την έκταση της έλλειψης ισορροπίας στο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή (McGonagle et al., 2020).

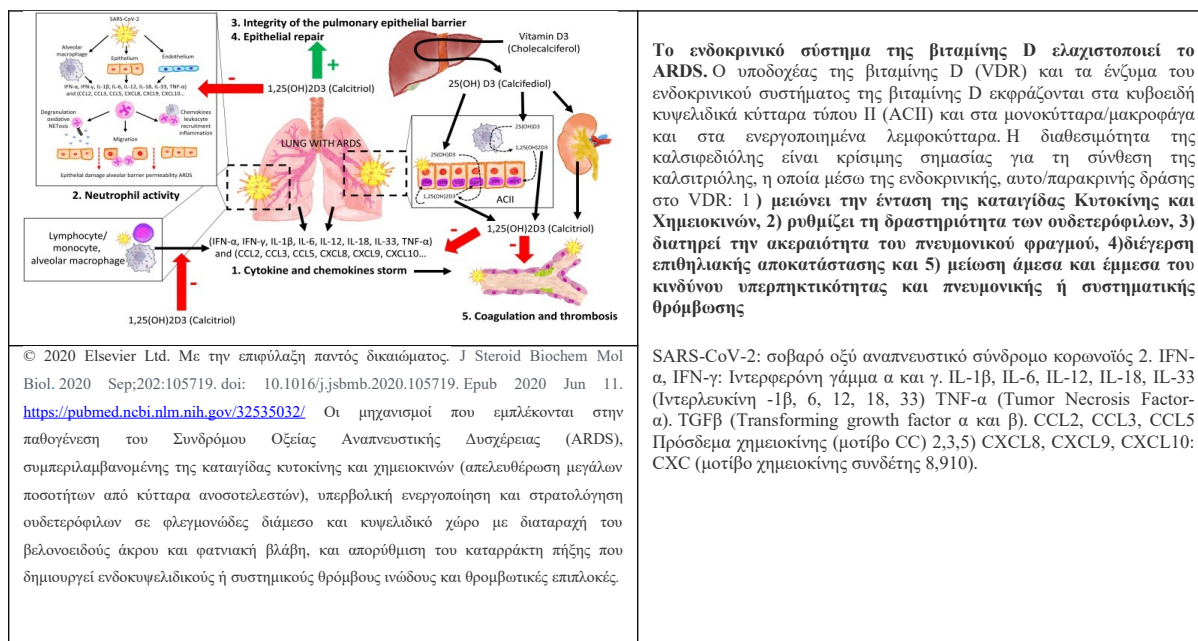
Ενώ η πρωτογενής ανοσοαπόκριση ασκεί θετική επίδραση έναντι της λοίμωξης, διευκολύνοντας την ιϊκή κάθαρση, η δευτερογενής ανοσοαπόκριση, τουλάχιστον σε ένα υποσύνολο ατόμων, μπορεί να είναι υπερβολική και να προκαλεί την ακεραιότητα των ιστών, οδηγώντας έτσι σε πολυοργανική ανεπάρκεια, ARDS και θάνατο (Sarzi-Puttini et al., 2020). Σε συμφωνία με αυτή την υπόθεση, μαζί με τη μεγαλύτερη ηλικία και την παρουσία σημαντικών συννοσηροτήτων (π.χ. διαβήτη, παχυσαρκία, υπέρταση και καρδιαγγειακές παθήσεις), οι προγνωστικοί παράγοντες θανάτου από COVID-19 περιλαμβάνουν κυρίως αυξημένα επίπεδα κυτοκίνης ή άλλους φλεγμονώδεις δείκτες, που υποδηλώνουν ότι η θνησιμότητα μπορεί να είναι σχετίζεται με κάποιο τρόπο με την καθοδηγούμενη από τον ιό υπερ-φλεγμονή, γνωστή ως «καταιγίδα κυτοκινών» (McGonagle et al., 2020) (Campi et al., 2021).

Σ' αυτή την έκτακτη ανάγκη που προκάλεσε η COVID-19, δεδομένης της περίπλοκης παθοφυσιολογίας αυτής της νόσου, τα μέσα ενημέρωσης έχουν μερικές φορές μεταδώσει ανακριβείς ή προκατειλημμένες πληροφορίες, βασισμένες σε ανέκδοτα ή ανεπαρκώς υποστηριζόμενα δεδομένα. Ένα από αυτά τα ζητήματα που συζητήθηκαν είναι ο ρόλος της βιταμίνης D στη ρύθμιση της σοβαρότητας της COVID-19, καθώς αυτή η βιταμίνη ασκεί γνωστές ανοσοτροποποιητικές λειτουργίες που εκτείνονται από τα έμφυτα έως τα προσαρμοστικά σκέλη του ανοσοποιητικού συστήματος και συμπεριλαμβανομένης της απορρύθμισης των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Πλήθος κλινικών και προκλινικών παρατηρήσεων υποδηλώνουν ότι τα ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να ευνοούν ιογενείς λοιμώξεις, ιδιαίτερα στην αναπνευστική οδό, καθώς και αυτοάνοσες διαταραχές (Bouillon et al., 2019).

Είναι γεγονός ότι η κλινική σύνδεση μεταξύ της βιταμίνης D και των λοιμώξεων προήλθε αρχικά από την αναγνώριση ότι το φως του ήλιου, όπως και η χρήση μουρουνέλαιου, ήταν ευεργετικά για τους ασθενείς που έπασχαν από φυματίωση. Στη συνέχεια, άλλες μελέτες έδειξαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D προστατεύει από λοιμώξεις του αναπνευστικού και ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης βιταμίνης D [δηλ. επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D (25OHD) ορού κάτω από 20 ng/mL] και αυξημένου κινδύνου επιδείνωσης και θανάτου από ιογενείς λοιμώξεις όπως του HIV, λόγω επίμονης ανοσιακής ενεργοποίησης, εντονότερης φλεγμονής και ενεργοποιημένων φαινοτύπων μονοκυττάρων. Αυτή η σχέση φαίνεται ανεξάρτητη από συννοσηρές παθήσεις, οι οποίες, όπως και στην COVID-19, αντιπροσωπεύουν γνωστούς καθοριστικούς παράγοντες της σοβαρότητας και της θνησιμότητας του HIV. Από την άποψη αυτή, με πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από την Επιστημονική Συμβουλευτική Επιτροπή Διατροφής της Κυβέρνησης του Ηνωμένου Βασιλείου (SACN, UK Government Scientific Advisory Committee on Nutrition) προτάθηκε ότι, αν και απαιτούνται ισχυρότερα στοιχεία, μπορεί να υπάρχει κάποιο όφελος από την καθημερινή, χαμηλή δόση με συμπληρώματα βιταμίνης D (μεταξύ 10 και 25 μg/ημέρα· 400 έως 1000 IU/ημέρα), για τη μείωση του κινδύνου πρόκλησης οξέων λοιμώξεων του αναπνευστικού (Campi et al., 2021).

Με βάση όλες τις παραπάνω υποθέσεις, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι τα μέσα ενημέρωσης, οι γιατροί, ακόμη και οι υγειονομικές αρχές συζητούν την πιθανότητα, η αναπλήρωση βιταμίνης D να αποτελεί μια χρήσιμη παρέμβαση για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος και μια βοήθεια στην καταπολέμηση της COVID-19. Μια τέτοια πιθανότητα υποστηρίζεται περαιτέρω από επιδημιολογικά δεδομένα που συγκεντρώνονται σε ανασκοπήσεις, υποδηλώνοντας μια πιθανή σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της COVID-19 και του επιπολασμού της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε έναν πληθυσμό, καθώς και από μικρής έκτασης αναφορές σε ασθενείς με ή χωρίς COVID-19. Ωστόσο, μένει ακόμη να αποδειχθεί, είτε η ανεπάρκεια βιταμίνης D, είτε τα χαμηλά επίπεδα 25OHD, όπως αξιολογήθηκαν κατά τη στιγμή της διάγνωσης, ότι σχετίζονται με τη σοβαρότητα της COVID-19, σε προοπτική βάση και λαμβάνοντας υπόψη πιθανούς συγχυτικούς

παράγοντες (π.χ. ηλικία, φύλο και μείζονες συννοσηρότητες). Η απόδειξη αυτή θα απαιτούνταν για να υποστηριχθεί στη συνέχεια ο σχεδιασμός κλινικών δοκιμών, με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2 (Campi et al., 2021).



4.1 Εγγενής Έμφυτη ανοσία

Τα ανοσοκύτταρα της εγγενούς ανοσίας μπορούν να αποτρέψουν τις λοιμώξεις παράγοντας αντιμικροβιακά πεπτίδια (AMPs, antimicrobial peptides), όπως οι καθελιδίνες και οι ντεφενσίνες για την αναγνώριση μοριακών προτύπων που σχετίζονται με παθογόνο. Ταυτοποιήθηκε συγκεκριμένη αλληλουχία στο DNA στις περιοχές που παράγονται τα πεπτίδια αυτά (καθελικιδίνη- β-ντεφενσίνη) και βρέθηκε ότι η σύνθεσή τους ευνοείται σε μεγάλο βαθμό από την ενεργή βιταμίνη D, αυξάνοντας την δράση σε μονοκύτταρα και μακροφάγα κατά των μυκοβακτηρίων. Σε μια προκαταρκτική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η από του στόματος χορήγηση καθελικιδίνης ανθρώπου, LL-37, βελτίωσε τα συστηματικά συμπτώματα σε 11 ασθενείς με ήπια COVID-19 (Zhang et al., 2020).

Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η βελτίωση της κατάστασης της βιταμίνης D, με την παροχή περισσότερου υποστρώματος [δηλαδή, 25(OH)D στα ανοσοκύτταρα που έχουν την ικανότητα να τη μετατρέψουν σε 1,25(OH)₂D], ίσως είναι ένα κρίσιμο συστατικό της πρώιμης άμυνας του ξενιστή έναντι της λοίμωξης από SARS-CoV-2, μέσω της παραγωγής AMPs (Bae et al., 2022).

4.2 Επίκτητη - Προσαρμοστική ανοσία

Το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα στο οποίο εμπλέκεται η βιταμίνη D μπορεί να λειτουργήσει ως «δίκιοπο μαχαίρι» σε ασθενείς με COVID-19. Μια κατάλληλη ανοσιακή απόκριση στη λοίμωξη SARS-CoV-2 είναι απαραίτητη για την κάθαρση του ιού και μετριάσει τις ανεπιθύμητες εκβάσεις σε ασθενείς με COVID-19. Ωστόσο, η υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών μπορεί να συμβάλει σε μια ανεξέλεγκτη υπερβολική ανοσοαπόκριση, γνωστή ως καταιγίδα κυτοκινών. Αυτή η δυσλειτουργική ανοσιακή απόκριση έχει επιζήμιες συνέπειες, όπως το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) και την πολυοργανική ανεπάρκεια (Bae et al., 2022).

Η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της σχετίζονται με την ανοσία των T και B κυττάρων.

(Τα T παράγονται αρχικά για αναγνώριση και δεν είναι εξειδικευμένα σε αντίθεση με τα B που είναι ειδικά για μία λοίμωξη)

Γενικά, οι αποκρίσεις των T κυττάρων αν δεν ρυθμίζονται σωστά, μπορεί να οδηγήσουν σε παθολογική απόκριση σε τέτοιες λοιμώξεις. Τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με σοβαρή COVID-19 χαρακτηρίζονται από τη λειτουργική εξάντληση των T κυττάρων και ότι αυτό βελτιώνεται, αυξάνοντας τα επίπεδα της βιταμίνης D. Η ενεργή της μορφή συνδέεται στον υποδοχέα VDR και μειώνει την ανεξέλεγκτη απόκριση των T λεμφοκυττάρων και δεν ευνοεί τη μετατροπή τους σε κυτταροτοξικά (τα κυτταροτοξικά σκοτώνουν όλο το κύτταρο που έχει προσβληθεί). (CD38, cluster of differentiation 38), και την ιντερλευκίνη-10 (IL-10, interleukin-10) (Chauss et al., 2022).

Αν και η δυναμική των T κυττάρων στην COVID-19 χρειάζεται περαιτέρω έρευνα, τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η βελτίωση των επιπέδων της βιταμίνης D μπορεί να είναι ευεργετική για τη μείωση των αποκρίσεων των T κυττάρων που δεν είναι σωστά ρυθμισμένες (Bae et al., 2022).

5. Συσχέτιση βιταμίνης D και λοίμωξης του αναπνευστικού - αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D

Η ισχυρή φλεγμονή του ξενιστή είναι η κύρια αιτία επιδείνωσης της πνευμονικής νόσου στη φυματίωση και τη γρίπη. Αν και η ταχεία επαγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών είναι βασικό μέρος της έγκαιρης ανάπτυξης ανοσιακής άμυνας κατά των ιών και είναι επίσης κρίσιμη για τη στρατολόγηση πρόσθετων κυττάρων του έμφυτου συστήματος (όπως π.χ. μονοκύτταρα και κύτταρα NK), καθώς και προσαρμοστικών ανοσοκυττάρων σε θέσεις αναπαραγωγής του ιού στον πνεύμονα, η υπερβολική και/ή η παρατεταμένη φλεγμονή στον πνεύμονα, προκαλεί σημαντική βλάβη στους πνεύμονες, ARDS και θνησιμότητα. Η θανατηφόρα έκβαση συσχετίστηκε με επιταχυνόμενη ενεργοποίηση προφλεγμονωδών γονιδίων που παρέμεινε αμείωτη μέχρι το θάνατο. Προτείνεται

λοιπόν ότι οι θεραπείες που στοχεύουν στη μείωση της καταγίδας κυτοκινών θα έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα σε σοβαρές περιπτώσεις γρίπης (Kalia et al., 2021).

Όπως και στην γρίπη, η λοίμωξη από SARS-CoV2 στους ανθρώπους σχετίζεται με την αναπαραγωγή του ιού στην κατώτερη αναπνευστική οδό, η οποία συνοδεύεται από σοβαρή φλεγμονή λόγω του αυξημένου εντοπισμού των φλεγμονωδών μακροφάγων στους αεραγωγούς των πνευμόνων. Η ανοσία σε μια ποικιλία παθήσεων του αναπνευστικού βλεννογόνου που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή (γρίπη, φυματίωση, σκλήρυνση κατά πλάκας), υποστηρίζει τη ρύθμιση, που εξαρτάται από τη βιταμίνη D, των έμφυτων και προσαρμοστικών φλεγμονωδών μεσολαβητών/ρυθμιστών της πνευμονικής ανοσοπαθολογίας και του ARDS, κατά τη διάρκεια της COVID-19. Η αυξημένη φλεγμονή εμπλέκεται ως η κύρια αιτία νοσηρότητας/θνησιμότητας σε ευάλωτους ασθενείς. Οι σοβαρότερες περιπτώσεις COVID-19 σχετίζονται με μεγαλύτερη φλεγμονώδη επαγωγή κυτοκινών και ανεπάρκεια βιταμίνης D. Άτυπες έμφυτες ανοσοαποκρίσεις που περιλαμβάνουν μειωμένη παραγωγή IFN τύπου I και αυξημένες φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-6, έχουν εντοπιστεί πρόσφατα στην COVID-19. Η 1,25(OH)₂D ασκεί κατασταλτικά αποτελέσματα στην παραγωγή της IL-6 από μονοκύτταρα του ανοσιακού συστήματος, αν και η επίδρασή της στις IFN τύπου I στο πλαίσιο ιογενών λοιμώξεων, δεν έχει ερευνηθεί ακόμη σε μεγάλη έκταση. Άλλοι ενδεχόμενοι στόχοι έμφυτων ανοσοκυττάρων που ρυθμίζονται από τη βιταμίνη D είναι τα ουδετερόφιλα, φλεγμονώδη μακροφάγα M1 και πλασματοκυττοειδή δένδριτικά κύτταρα. Άλλα ανοσοκύτταρα που εμπλέκονται στην προστασία από σοβαρό τραυματισμό του πνεύμονα και πνευμονική ίνωση σε αναπνευστικές λοιμώξεις όπως γρίπη, SARS, MERS και RSV, είναι τα λεμφοειδή κύτταρα 2 (ILC2, innate lymphoid cells 2), τα κύτταρα NKT (iNKT, invariant), τα μακροφάγα M2, και τα κατασταλτικά κύτταρα (MDJS, myeloid-derived suppressor cells). Θα χρειαστεί μια πολύ προσεκτική αξιολόγηση του ρόλου αυτών των τύπων κυττάρων στη ρύθμιση της ανοσοπαθολογίας των πνευμόνων στην COVID-19, με τρόπο που μπορεί να εξαρτάται από τη βιταμίνη D (Kalia et al., 2021).

Τα CD8 και CD4 T κύτταρα, μπορεί επίσης να λειτουργήσουν έτσι ώστε να επιδεινώσουν τη φλεγμονή σε πνευμονικές θέσεις, ως «όψιμοι» φλεγμονώδεις μεσολαβητές που προσελκύονται από τις αρχικές χημειοκίνες του εγγενούς ανοσιακού, σε διάφορες θέσεις στους πνεύμονες. Πράγματι, η εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D ρύθμιση της έκφρασης του υποδοχέα χημειοκίνης στα εκτελεστικά T κύτταρα και τα Tregs, οι αντιπολλαπλασιαστικές επιδράσεις της βιταμίνης D στα εκτελεστικά T κύτταρα και οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της βιταμίνης D, πιθανώς ρυθμίζουν τη συνολική κατάσταση επέκτασης, μετανάστευσης, διαφοροποίησης και λειτουργίας των T κυττάρων σε πνευμονικές θέσεις μόλυνσης από SARS-CoV2. Εκτός από τους ανοσολογικούς μεσολαβητές της φλεγμονής, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη τα επιθηλιακά/ενδοθηλιακά κύτταρα ως υποψήφιοι μεσολαβητές που ρυθμίζονται από τη βιταμίνη D για πνευμονική βλάβη και ARDS στην COVID-19. Τα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών εκκρίνουν μια ποικιλία

ανοσομεσολαβητών, όπως αντιμικροβιακά πεπτίδια, κυτοκίνες και χημειοκίνες, όπως IFN-I, IL-6, G-CSF και GM-CSF (Kalia et al., 2021).

Τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορεί να διαδραματίσουν ευεργετικό ρόλο στην καταπολέμηση των λοιμώξεων του αναπνευστικού. Σε παιδιά σχολικής ηλικίας, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά τη διάρκεια του χειμώνα έδειξε μείωση κατά 42% στη συχνότητα εμφάνισης της γρίπης A, με μείωση στις οξείες παροξύνσεις του άσθματος, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μια μετα-ανάλυση των RCT με δεδομένα μεμονωμένων συμμετεχόντων, διαπίστωσε ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D μείωσε τον κίνδυνο οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Martineau et al., 2017).

Αυτές οι προστατευτικές επιδράσεις ήταν μεγαλύτερες σε εκείνους με συγκεντρώσεις βιταμίνης D <25 nmol/L (10 ng/mL), από ό,τι σε εκείνους με >25 nmol/L. Η ίδια μετα-ανάλυση, διευρύνθηκε για να συμπεριλάβει 46 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) (75.541 συμμετέχοντες) και έδειξε επίσης προστατευτικά αποτελέσματα της χορήγησης βιταμίνης D, με ημερήσιες δόσεις 400-1000 IU, για έως και 12 μήνες, σε οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις (Jolliffe et al., 2021).

Σε ασθενείς με ενεργό πνευμονική φυματίωση, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D αύξησε τα ποσοστά μετατροπής της καλλιέργειας σε αρνητική και βελτίωσε τα ακτινογραφικά ευρήματα (Wu et al., 2018).

Σε μια άλλη μετα-ανάλυση, βρέθηκε ότι η χορήγηση βιταμίνης D προστατεύει από οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις, ιδιαίτερα σε άτομα με έλλειψη βιταμίνης D (Martineau et al., 2019).

Σε μια μετα-ανάλυση εννέα κλινικών δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν 435 παιδιά και 658 ενήλικες, η χορήγηση βιταμίνης D μείωσε τόσο τον κίνδυνο σοβαρής επιδείνωσης του άσθματος, όσο και τη χρήση υγειονομικής περίθαλψης (Martineau et al., 2016).

Ωστόσο, αρκετές RCTs έχουν αναφέρει αποτελέσματα που αντικρούουν τα προηγούμενα. Σε υγιή άτομα, η χορήγηση βιταμίνης D με 100.000 IU μηνιαίως, δεν μείωσε τη συχνότητα ή τη σοβαρότητα της λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού (Murdoch et al., 2012).

Γενικότερα, ένας μεγάλος αριθμός κλινικών δοκιμών για τα οφέλη της βιταμίνης D στην COVID-19 διεξάγεται σε πολλά διεθνή κέντρα (Shenoy, 2022).

Υπάρχουν επίσης κάποια αποδεικτικά στοιχεία ότι η βιταμίνη D μπορεί να έχει ωφέλιμη επίδραση σε απόκριση στον εμβολιασμό. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες που αναφέρουν τις ευνοϊκές επιδράσεις της βιταμίνης D στις αποκρίσεις στα εμβόλια, έχουν διερευνήσει τις αποκρίσεις στον εμβολιασμό κατά της γρίπης και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα (Shenoy, 2022). Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι υπόκεινται σε αιμοκάθαρση και λαμβάνουν παρεντερική θεραπεία καλσιτριόλης, μπορεί να αποκριθούν με υψηλότερες αποκρίσεις αντισωμάτων για τα εμβόλια γρίπης, ηπατίτιδας B και τετάνου (Zimmermann & Curtis, 2019).

5.1 Επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη λοίμωξη SARS-CoV-2

Σύμφωνα με την έρευνα National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), ενώ τεράστιες προσπάθειες για τον εμπλουτισμό του γάλακτος έχουν ουσιαστικά ελέγξει τη σοβαρή ανεπάρκεια που προκαλεί ραχίτιδα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι πολύ διαδεδομένη στις ΗΠΑ, καθώς και στην Ευρώπη. (Kalia et al., 2021).

Οι πιθανές ευεργετικές επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D υποστηρίζονται από την αποκατάσταση μειονεκτημάτων της αντιμυκοβακτηριδιακής ανοσίας, σε ορούς από ευαίσθητους στην φυματίωση Αφροαμερικανούς με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Επιπλέον, η βραβευμένη με Νόμπελ θεραπεία του Dr. Niels Finnsen για την επιδερμική φυματίωση μέσω του ηλιακού φωτός, υποστηρίζει αυτό το σκεπτικό. Η ανάλυση μεταδεδομένων μελετών που περιλάμβαναν μια μεγάλη ομάδα συμμετεχόντων (>11.000), βρήκε επίσης μια πολύ ελπιδοφόρα προστατευτική επίδραση των υψηλότερων επιπέδων βιταμίνης D στις οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις. Ακόμη και σε βακτηριακή σήψη, στο AIDS και παρασιτικές λοιμώξεις, η ανάλυση μεταδεδομένων ελεγχόμενων δοκιμών σε ανθρώπους, έχει δείξει βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα μετά τη λήψη συμπληρωμάτων. Τα ευρήματα έχουν αναζωογονήσει τις δοκιμές συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε εμβόλια κατά της γρίπης, μετά από ασαφή αποτελέσματα στο παρελθόν, λόγω συγχυτικών παραγόντων όπως η έλλειψη μετρήσεων βιταμίνης D πριν και μετά τη θεραπεία, η υψηλή αρχική τιμή της βιταμίνης D και η χρήση χαμηλών δόσεων βιταμίνης D. RCTs που δείχνουν αποτελεσματική αύξηση της βιοδιαθέσιμης βιταμίνης D και ρύθμιση των κυττάρων CD4T, φλεγμονής, και των κύτταρων Treg, υποστηρίζουν την πρόταση ότι οι προστατευτικές επιδράσεις της βιταμίνης D μπορεί να μεσολαβούν μέσω αναρρύθμισης (Kalia et al., 2021).156,157

Ομοίως, η επαγωγή των κυττάρων Treg και η ταυτόχρονη καταστολή της φλεγμονής σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων μέσω συμπληρωμάτων βιταμίνης D, ενισχύει περισσότερο τον ρυθμιστικό ρόλο της βιταμίνης D στη φλεγμονή. Επιπλέον, πρόσφατη βελτίωση της ΣΚΠ, του διαβήτη και της καρδιακής νόσου (με τη φλεγμονή ως βασικό υποκείμενο παράγοντα) μέσω της χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D ενισχύει την πρόταση για συμπλήρωση βιταμίνης D για τον μετριασμό της αναπνευστικής νόσου σε λοιμώξεις από SARS-CoV2. Προβλέπεται ότι η αύξηση των συνολικών επιπέδων βιταμίνης D στον πληθυσμό σε «επαρκή» επίπεδα θα μετριάσει τη σοβαρότητα της νόσου στον γενικό πληθυσμό και θα είναι ιδιαίτερα ευεργετική για τον περιορισμό της δυσανάλογης νοσηρότητας και θνησιμότητας από COVID-19 σε ευάλωτα υποσύνολα, μέσω άμεσης ρύθμισης του ανοσοποιητικού κυτταρική ενεργοποίηση, πολλαπλασιασμός και φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Αρκετά γονίδια-στόχοι του ανοσοποιητικού που ρυθμίζονται από τη βιταμίνη D (όπως MHC-I CCR10, FBP,

CAMP, RANKL, IL-6, IL-1 β , NFKBIA, CCL2, TNF- α και γονίδια εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου ATM p53, CDK6, CDKN2A) έχουν εντοπιστεί στα πρωτογενή λευκά αιμοσφαίρια, καθώς και στη μονοκυτταρική σειρά THP-1. Πρέπει να βρεθούν συσχετισμοί της κατάστασης της βιταμίνης D του ξενιστή με μοριακούς και κυτταρικούς μεσολαβητές της φλεγμονής και της σοβαρότητας της αναπνευστικής νόσου στην COVID-19, σε μεγάλες ομάδες ασθενών, καθώς και σε μοντέλα λοίμωξης από SARS-CoV2 ποντικών, για την προώθηση των προσπαθειών συμπλήρωσης με βιταμίνη D σε μια σταθερή βάση (Kalia et al., 2021).

Σε μια πιλοτική RCT, με τη συμμετοχή 76 ασθενών που νοσηλεύτηκαν για COVID-19, η από του στόματος χορήγηση υψηλής δόσης καλσιφεδιόλης μείωσε τις εισαγωγές στη ΜΕΘ. Έχουν δημιουργηθεί ανησυχίες σχετικά με τα οφέλη της χορήγησης καλσιφεδιόλης, λόγω της έρευνας που δεν είναι ακόμη επαρκής. Με μια RCT για την από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D3 (χοληκαλσιφερόλη, 60.000 IU ημερησίως), με θεραπευτικό στόχο 25(OH)D ορού >50 ng/mL, διαπιστώθηκε ότι προκλήθηκαν σημαντικές αρνητικές μετατροπές του RNA του SARS-CoV-2 και μείωση του ινωδογόνου (Rastogi et al., 2022).

Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά τη διάρκεια ή τον προηγούμενο μήνα από τις λοιμώξεις από SARS-CoV-2, συσχετίστηκε με μικρότερης σοβαρότητας έκβαση, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας, σε ευπαθείς ηλικιωμένους ασθενείς με COVID-19. Μια RCT στην οποία χορηγήθηκαν συμπληρώματα βιταμίνης D σε ασυμπτωματικούς ή ήπια συμπτωματικούς ασθενείς με COVID-19, έδειξε βελτίωση των συσχετιζόμενων συμπτωμάτων την 14^η ημέρα, αν και δεν μείωσε σημαντικά τον χρόνο για την αρνητική μετατροπή του RNA του SARS-CoV-2 (Sánchez-Zuno et al., 2021).

Σε άλλη RCT, μια μόνο υψηλή δόση βιταμίνης D (200.000 IU) δεν μείωσε τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, τη θνησιμότητα, τα ποσοστά εισαγωγής στη ΜΕΘ ή την ανάγκη για μηχανικό αερισμό, σε ασθενείς που νοσηλεύονταν για μέτρια έως σοβαρή COVID-19 (Murai et al., 2021).

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις 25(OH)D συσχετίστηκαν ασθενώς με τη σοβαρότητα της COVID-19, όταν το κατώφλι (όριο) της 25(OH)D ορίστηκε στα 20 ng/mL (Bassatine et al., 2021). Σ' αυτή τη μελέτη, η ενδεδειγμένη ανάλυση ευαισθησίας αποκάλυψε μια σύνδεση μεταξύ συγκέντρωσης 25(OH)D <30 ng/mL και αυξημένης θνησιμότητας από την COVID-19 (Bae et al., 2022).

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μετα-ανάλυση με δεδομένα από RCTs, βρέθηκε θετική επίδραση της συμπλήρωσης με βιταμίνη D στη θετικότητα του RNA του SARS-CoV-2, σε ασυμπτωματικούς ή ήπια συμπτωματικούς ασθενείς με COVID-19 (Sánchez-Zuno et al., 2021), αλλά όχι σε όλους, προκαλεί θνησιμότητα ή εισαγωγή στη ΜΕΘ, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή COVID-19 (Bae et al., 2022).

Επιπλέον, η βιταμίνη D προστάτευσε τον φραγμό αέρα-αίματος στους πνεύμονες από οξεία φλεγμονώδη βλάβη σε ποντικούς, στοχεύοντας τοπικά το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, του οποίου η απορρύθμιση έχει εμπλακεί στην ευνοϊκή είσοδο του SARS-CoV-2 στα κυψελιδικά κύτταρα, με μαζική ενεργοποίηση κυτοκίνης και ανάπτυξη του ARDS (Sarzi-Puttini et al., 2020). Επιπλέον θετικές επιδράσεις της βιταμίνης D στο επίπεδο των πνευμόνων περιλαμβάνουν επίσης τη διέγερση της σύνθεσης επιφανειοδραστικών ουσιών από κυψελιδικά κύτταρα τύπου II, βελτιώνοντας έτσι την επιφανειακή τάση των κυψελίδων και ασκώντας προστατευτικό ρόλο έναντι της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι μια κατάσταση επάρκειας της βιταμίνης D μπορεί να έχει δυναμικά ευνοϊκές επιπτώσεις στην κλινική έκβαση της COVID-19, βελτιώνοντας τον φραγμό και περιορίζοντας την καταγίδα κυτοκινών (Campi et al., 2021).

5.2 Ερμηνεία των δεδομένων για τη βιταμίνη D και την COVID-19

Ο ρόλος της βιταμίνης D στην πρόληψη και τη θεραπεία του COVID-19 παραμένει αμφιλεγόμενος. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη πολλά σημεία για να διευκρινιστεί αυτό το ζήτημα. Συσχετίσεις μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και του κινδύνου μόλυνσης από SARS-CoV-2 ή σοβαρής COVID-19 έχουν βρεθεί σε επιδημιολογικές μελέτες, αλλά αρκετές αναφορές έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια αναδρομική μελέτη από τη UK Biobank στη Βρετανία, έδειξε ότι τόσο οι συγκεντρώσεις 25(OH)D στην κυκλοφορία, όσο και η ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο της COVID-19 (Hastie et al., 2020).

Σε μια αναδρομική μελέτη περιπτώσεων ελέγχου, αν και το 82,2% των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D, δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων 25(OH) D στον ορό ή της ανεπάρκειας βιταμίνης D και των σοβαρών εκβάσεων (Hernández et al., 2021).

Μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης έδειξε ότι οι ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D (25(OH)D <10 mg/mL) που νοσηλεύονταν για μέτρια έως σοβαρή νόσο COVID-19 έτειναν να έχουν μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο, σε σύγκριση με ασθενείς με υψηλότερες συγκεντρώσεις 25(OH)D, χωρίς σημαντική συσχέτιση με επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή ποσοστά θνησιμότητας (Reis et al., 2021).

Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν ιστορικές μετρήσεις 25(OH)D ή δεν αξιολόγησαν την κατάσταση της βιταμίνης D τη στιγμή της μόλυνσης από SARS-CoV-2. Επιπλέον, οι συγχυτικοί παράγοντες που δε μετρήθηκαν ή είναι υπολειπόμενοι, μπορεί να επηρεάσουν την ανεπάρκεια βιταμίνης D, ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για COVID-19 (Bae et al., 2022).

Μια RCT έδειξε ότι η από του στόματος χορήγηση μιας μόνο υψηλής δόσης βιταμίνης D μετά τη διάγνωση της COVID-19, δε μείωσε τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, ούτε βελτίωσε τα

κλινικά αποτελέσματα σε νοσηλεύμενους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή COVID-19. Αυτή η παρατήρηση δεν είναι απροσδόκητη, επειδή ο ιός κυριαρχεί και προκαλεί τις καταστροφικές συνέπειές του στο αναπνευστικό επιθήλιο και μια υπερβολική ανοσολογική απόκριση, που οδηγεί σε καταγίδα κυτοκινών (Murai et al., 2021).

Μια πρόσφατη μελέτη Μεντελιανής τυχαιοποίησης, απέτυχε να δείξει τον προστατευτικό ρόλο της συμπλήρωσης με βιταμίνη D, όσον αφορά την ευαισθησία στην COVID-19 (Butler-Laporte et al., 2021). Η Μεντελιανή τυχαιοποίηση χρησιμοποιεί γενετικές παραλλαγές, για να προσδιοριστεί εάν μια συσχέτιση που παρατηρήθηκε μεταξύ ενός παράγοντα κινδύνου και ενός αποτελέσματος, παρουσιάζει συνέπεια με μια αιτιολογική επίδραση. Η κατάταξη των γενετικών παραλλαγών κατά τη διάρκεια της μείωσης λαμβάνεται υπόψη όπως γίνεται από τη φύση της, δηλαδή τυχαία, οπότε παράγεται μια τυχαία κατανομή γενετικών παραλλαγών σε έναν πληθυσμό (Emdin et al., 2017). Για μια ακόμη φορά φαίνεται ότι τα στοιχεία σχετικά με τον ρόλο της θεραπείας με βιταμίνη D και τον τρόπο με τον οποίο μπορεί να συμμετάσχει στην πρόληψη ή τον μετριασμό της ανάπτυξης της COVID-19 και των κλινικών της αποτελεσμάτων, δεν είναι αρκετά (Bae et al., 2022).

Μελέτες που συνδέουν την κατάσταση της βιταμίνης D με τον βαθμό μολυσματικότητας του SARS-CoV-2, έχουν προτείνει μια σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ τους, μαζί με τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αν και υπάρχουν ορισμένες αναφορές που δεν υποστηρίζουν τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D έναντι εικονικού φαρμάκου, θα ήταν λογικό να διορθωθεί η έλλειψη/ανεπάρκεια βιταμίνης D όχι μόνο σε ασθενείς με COVID-19, αλλά σε όλα τα άτομα, για να μειωθεί ο κίνδυνος για πολλές οξείες και χρόνιες ασθένειες (Bae et al., 2022). Παρά τις πιθανές συνεργατικές επιδράσεις στην ανοσορύθμιση και τον περιορισμό της φλεγμονής, η σχέση μεταξύ βιταμίνης D και θεραπειών για την COVID-19, όπως με τη ρεμδεσιβίρη, τα μονοκλωνικά αντισώματα (casirivimab/imdevimab, sotrovimab και bamlanivimab/etesevimab) και τους ανοσοτροποποιητές (baricitinib και tocilizumab), δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί (IDSA, 2022). Φάρμακα, όπως η δεξαμεθαζόνη, μπορούν να περιπλέξουν τα αποτελέσματα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Recovery Collaborative Group, 2020).

Το κατά πόσον η βελτίωση της κατάστασης της βιταμίνης D σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς με COVID-19 μειώνει τον κίνδυνο για μακροπρόθεσμα επακόλουθα από την COVID-19 (μακροχρόνια COVID ή σύνδρομο μετά από οξεία COVID), παραμένει επίσης άγνωστο (Bae et al., 2022).

Τα προγράμματα εμβολιασμού κατά της COVID-19 εφαρμόζονται πλέον σε όλο τον κόσμο. Είναι ενδιαφέρον ότι η συμπλήρωση με βιταμίνη D προώθησε τα επίπεδα του TGF- β , ως απόκριση στον εμβολιασμό κατά της γρίπης, σε ηλικιωμένα άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Αυτές οι επιδράσεις συνοδεύτηκαν από αλλαγές στον βαθμό πόλωσης των λεμφοκυττάρων (δηλ. κατεύθυνση της συμπεριφοράς τους) προς μια ανεκτική ανοσοαπόκριση. Η βελτίωση της κατάστασης της

βιταμίνης D μπορεί επίσης να ενισχύσει την ανοσία που σχετίζεται με τον εμβολιασμό. Έτσι, η κατάσταση της βιταμίνης D μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική απόκριση στα εμβόλια κατά της COVID-19. Είναι λοιπόν εύλογο ότι θα γίνουν περισσότερες μελέτες σχετικά με την κατάσταση της βιταμίνης D και την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού (Bae et al., 2022).

Οι Hernandez et al. (2021) αξιολόγησαν αναδρομικά τον ρόλο της συμπλήρωσης με βιταμίνη D σε 216 νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 στην Ισπανία. Παρατηρήθηκε ότι 19 ασθενείς που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D είχαν δραστικά χαμηλότερες απαιτήσεις φροντίδας στη ΜΕΘ, σε σύγκριση με τους ομολόγους τους (5,3% έναντι 25,4%). Ωστόσο, παρόμοια με άλλες μελέτες, δεν υπήρχε διαφορά στη θνησιμότητα (10,5% έναντι 10,4%) μεταξύ των δύο ομάδων. Η μελέτη συνέκρινε επίσης τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό, σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 και μάρτυρες, με βάση τον πληθυσμό παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλά επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D ορού σε σύγκριση με μάρτυρες βάσει πληθυσμού, ακόμη και με παρουσία κύριων συγχυτικών παραγόντων. Ένα σημαντικό εύρημα που προέκυψε από τη μελέτη ήταν ότι σε αντίθεση με άλλες αναφορές, δεν υπήρχε σχέση μεταξύ των επιπέδων 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό και των παραμέτρων της σοβαρότητας της COVID-19, όπως η εισαγωγή στη ΜΕΘ, η ανάγκη για μηχανικό αερισμό ή η θνησιμότητα. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μικρότερο αριθμό συμβάντων στις ομάδες. Υπογραμμίζεται επίσης η ανάγκη αξιολόγησης της επίδρασης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D με προοπτικό τρόπο, χρησιμοποιώντας το σχεδιασμό της RCT (Shah et al., 2021).

Με τη μελέτη SHADE (Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease), μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, αξιολογήθηκε η επίδραση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε υψηλή δόση των 60.000 IU χοληκαλσιφερόλης, με χορηγούμενα από του στόματος νανο-σταγονίδια υγρού στην 21^η ημέρα ανάρρωσης, σε ασθενείς με COVID-19. Οι Shah et al. (2021) διαπίστωσαν ότι μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων με ανεπάρκεια βιταμίνης D, με λοίμωξη από SARS-CoV-2, έγιναν αρνητικά για την COVID-19, με σημαντική μείωση του ινωδογόνου, σε υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων χοληκαλσιφερόλης. Δεν αξιολογήθηκαν ο ρόλος αυτής της συμπλήρωσης στις ανάγκες που αντιμετωπίζονται στη ΜΕΘ και στη θνησιμότητα.

Η λήψη υψηλών δόσεων βιταμίνης D δεν απέτρεψε οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας (Camargo et al., 2020) ή πνευμονία σε βρέφη. Το 2021, η Ειδική Ομάδα Προληπτικών Υπηρεσιών των ΗΠΑ ανέφερε ότι σε πληθυσμούς που κατοικούν στην κοινότητα, με χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D, η θεραπεία αυτή δεν έχει επίδραση στη θνησιμότητα ή τη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων, πτώσεων, κατάθλιψης, ΣΔ, καρδιαγγειακής νόσου, καρκίνου ή ανεπιθύμητων ενεργειών (Kahwati et al., 2021).

Συνολικά, τα περισσότερα αλλά όχι όλα τα δεδομένα, υποστηρίζουν τον ρόλο της συμπλήρωσης με βιταμίνη D για την πρόληψη οξέων λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος, ειδικά σε άτομα με συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό <10 ng/mL (Jolliffe et al., 2021).

Αν και είναι ελπιδοφόρα, τα αποδεικτικά στοιχεία για τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην οξεία λοίμωξη της COVID-19 δεν δείχνουν με συνέπεια ότι η πιθανότητα εισαγωγής στη ΜΕΘ, η πρόκληση φλεγμονής, η νοσηλεία και η προσβολή των πνευμόνων μειώνονται (Shenoy, 2022).

Σε μια μετα-ανάλυση των Kazemi et al. (2021) σε 39 αναδρομικές και προοπτικές μελέτες κοόρτης, συγχρονικές, περιπτώσεων-μαρτύρων και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της κατάστασης της 25D και της λοίμωξης από SARS-CoV-2, καθώς και της σοβαρότητας της COVID-19, συνολικά, οι ερευνητές παρατήρησαν μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 στην ομάδα με έλλειψη βιταμίνης D. Ωστόσο, οι μελέτες ήταν ετερογενείς ως προς τη μεθοδολογική και στατιστική προσέγγιση και με πολλές μεταβλητές που συνιστούν συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, η διατροφή, η ηλιοφάνεια, οι επιλογές τρόπου ζωής, και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε 240 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή COVID-19, μια εφάπαξ από του στόματος δόση 200.000 IU βιταμίνης D3, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, δεν μείωσε σημαντικά τη διάρκεια νοσηλείας και έτσι δεν υποστηρίζεται η χρήση υψηλής δόσης βιταμίνης D3 για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής λοίμωξης (Murai et al., 2021).

Παρά αυτή την ετερογένεια μεταξύ των μελετών, τα σωρευτικά ευρήματα της μετα-ανάλυσης ευνόησαν τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D για τη μείωση της σοβαρότητας του COVID-19. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές για να τεκμηριωθούν τα ευρήματα σχετικά με άλλα αποτελέσματα, ειδικά των κλινικών δοκιμών σε επίπεδο κοινότητας. Θα πρέπει επίσης να διεξαχθούν ενδονοσοκομειακές κλινικές δοκιμές σε αναπτυσσόμενες χώρες, για να αξιολογηθούν οι δυνατότητες συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη μείωση των αναγκών νοσηλείας, ΜΕΘ και μηχανικού αερισμού και των ποσοστών θνησιμότητας (Shah et al., 2021).

5.3 Πρακτικές εκτιμήσεις για τη λήψη συμπληρωμάτων και δόσεις βιταμίνης D κατά της COVID-19

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν συναινετικές οδηγίες που να υποδεικνύουν επαρκή συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό για την πρόληψη της COVID-19 ή για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που προκαλεί. Ωστόσο, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, καλό είναι να επιδιώκεται η επάρκεια βιταμίνης D με συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό τουλάχιστον 30 ng/mL, με προτιμώμενο

εύρος 40-60 ng/mL, όπως συνιστάται από τις οδηγίες πρακτικής της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας των ΗΠΑ για τη βιταμίνη D (Holick et al., 2011).

Στις σύγχρονες κοινωνίες, είναι δύσκολο να ληφθεί επαρκής ποσότητα βιταμίνης D από την έκθεση στον ήλιο καθημερινά. Έχει αναφερθεί ότι ένας ενήλικας κανονικού βάρους με μαγιά, που εκτίθεται σε μία ελάχιστη δόση ερυθρήματος (η οποία ορίζεται ως η ποσότητα του ηλιακού φωτός που προκαλεί ένα ελαφρύ ρόδινο χρώμα στο δέρμα σε 24 ώρες) παράγει μια ποσότητα βιταμίνης D που ισοδυναμεί με την κατάποση μεταξύ 10.000 και 20.000 IU. Η ώρα της ημέρας, η εποχή, το γεωγραφικό πλάτος, οι καιρικές συνθήκες, το υψόμετρο και η μελάγχρωση του δέρματος, επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του ήλιου.

Το κατάλληλο αντηλιακό με παράγοντα αντηλιακής προστασίας 30, μειώνει την αποτελεσματικότητα της έκθεσης στον ήλιο για παραγωγή βιταμίνης D στο δέρμα, κατά περισσότερο από 97%. Τα προληπτικά μέτρα κατά της επιδημίας COVID-19 που εφαρμόστηκαν σε πολλές χώρες, περιλαμβάνουν τη σύσταση κοινωνικής απόστασης, τηλεργασίας, διδασκαλία από απόσταση και κλείσιμο των γυμναστηρίων και γηπέδων. Αυτά τα μέτρα είναι πιθανό να συμβάλλουν στην έλλειψη/ανεπάρκεια βιταμίνης D στο ευρύ κοινό (Bae et al., 2022).

Για να αποτραπεί η ανεπάρκεια βιταμίνης D, προτείνεται η τήρηση των Οδηγιών πρακτικής της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας για τη βιταμίνη D (Holick et al., 2011). Για τη θεραπεία της ανεπάρκειας βιταμίνης D, 50.000 IU εβδομαδιαία (που ισοδυναμεί με ~6.600 IU ημερησίως) για 8 εβδομάδες, αποδείχθηκαν αποτελεσματικές για την αύξηση των συγκεντρώσεων 25(OH)D στον ορό πάνω από 30 ng/mL, χωρίς καμία ανεπιθύμητη τοξικότητα. Στη μελέτη SHADE, μια RCT στην οποία χορηγήθηκαν 60.000 IU από του στόματος βιταμίνης D3 στο σκέλος παρέμβασης, το 75% των ασθενών με COVID-19 πέτυχε συγκέντρωση 25(OH)D >50 ng/mL την 14^η ημέρα. Σ' αυτή τη μελέτη, τα επίπεδα ινωδογόνου σε ασθενείς που έφτασαν σ' αυτό το επίπεδο, ήταν σημαντικά χαμηλότερα από ό,τι σε εκείνους με ανεπάρκεια βιταμίνης D, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι επαρκείς συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό ενδέχεται να ασκούν αντιθρομβωτικά αποτελέσματα (Bae et al., 2022).

Για να διατηρηθεί η επάρκεια βιταμίνης D, η Ενδοκρινολογική Εταιρεία συνιστά 400-1.000, 600-1.000 και 1.500-2.000 IU βιταμίνης D2 ή βιταμίνης D3 ημερησίως, για βρέφη ηλικίας έως 1 έτους, παιδιά και ενήλικες ηλικίας >18 ετών, αντίστοιχα (Holick et al., 2011). Για εκείνους τους ασθενείς που νοσηλεύονται με μέτρια COVID-19, η ταχεία αύξηση με 25(OH)D είναι επιτακτική, όταν διαπιστωθεί ότι ο ασθενής έχει έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων βιταμίνης D στην περιοχή των 50.000-100.000 IU κατά την εισαγωγή. Έχει αποδειχθεί ότι 50.000 IU βιταμίνης D που χορηγούνται μία φορά κάθε 2 εβδομάδες (που ισοδυναμούν με περίπου 3.300 IU ημερησίως), είναι αποτελεσματικές για έως και 6 χρόνια, για τη διατήρηση των κυκλοφορούντων συγκεντρώσεων 25(OH)D στο προτιμώμενο εύρος των 40-60 ng/mL (Holick et al., 2011). Ωστόσο, οι παχύσαρκοι ενήλικες χρειάζονται 2-3 φορές περισσότερη

βιταμίνη D, λόγω της αραιωτικής επίδρασης στη λιποδιαλυτή βιταμίνη D, στη μεγάλη δεξαμενή λίπους στο σώμα. Υπό αυτές τις συνθήκες, υποστηρίζεται μια δόση φόρτωσης ή εφόδου των 10.000 IU, ακολουθούμενη από μια δόση συντήρησης 3.200-4.000 IU ημερησίως, όπως χρησιμοποιείται σε μια συνεχιζόμενη κλινική δοκιμή της βιταμίνης D για την COVID-19 (VIVID, The Vitamin D for COVID-19) (Wang et al., 2021).

Η από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D γενικά προτιμάται από την ενδομυϊκή ένεση. Η ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης D, συνήθως δεν συνιστάται λόγω μεταβλητής βιοδιαθεσιμότητας αλλά η παρεντερική χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να είναι απαραίτητη για ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση, που εισάγονται σε ΜΕΘ. Λαμβάνοντας υπόψη την ελάχιστη βλάβη και τα πιθανά οφέλη από τα συμπληρώματα βιταμίνης D, μια από του στόματος δόση 50.000 IU ημερησίως ή μια ενδομυϊκή δόση 100.000-200.000 IU ημερησίως, θα μπορούσε να αποδειχθεί επωφελής. Αυτή η σύσταση της από του στόματος χορηγούμενης δόσης, βασίζεται σε μια προοπτική μελέτη που έδειξε ότι η χορήγηση 50.000 IU βιταμίνης D για 10 ημέρες ομαλοποίησε αποτελεσματικά τις συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό, σε άτομα με έλλειψη βιταμίνης D, χωρίς αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες δράσεις (Melhem et al., 2015).

Προτάθηκε και η ποσότητα των 200.000-600.000 IU ως εφάπαξ από του στόματος δόση και ήταν αποτελεσματική για την αύξηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην κυκλοφορία, σε >30 ng/mL. Παροδική υπερασβεστιουρία παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν 600.000 IU, αλλά δεν παρατηρήθηκε άλλη ανεπιθύμητη τοξικότητα σε καμία από αυτές τις δόσεις (Kearns et al., 2014).

Οι Bae et al. (2022) δεν συνιστούν να δίνεται στους ασθενείς 1,25(OH)₂D₃ (καλσιτριόλη) για τη θεραπεία της ανεπάρκειας βιταμίνης D. Όχι μόνο αυτή η ορμόνη έχει πολύ μικρό χρόνο ημιζωής (~4 ώρες), αλλά μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου, με αποτέλεσμα παροδική υπερασβεστιουρία και υπερασβεστιαμία. Μελέτες σε ζώα έχουν επίσης δείξει ότι η 1,25(OH)₂D₃ μπορεί να προκαλέσει αγγειακή ασβεστοποίηση.

Με βάση τη δήλωση συναίνεσης του 2020 από τη 2η Διεθνή Διάσκεψη για τις Διαφωνίες στη Βιταμίνη D 25(OH)D (2nd International Conference on Controversies in Vitamin D 25(OH)D), οι συγκεντρώσεις στον ορό μεταξύ 50 nmol/L (20 ng/ml) και 125 nmol/L (50 ng/ml) φαίνεται να είναι ασφαλείς και επαρκούν για την υγεία του σκελετού στο γενικό πληθυσμό. Έχει αποδειχθεί σε πολυάριθμες μελέτες ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό σχετίζονται με μείωση και άλλων ασθενειών εκτός της ραχίτιδας και της οστεομαλακίας, για παράδειγμα με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και θνησιμότητας από αυτόν. Η δόση της βιταμίνης D που απαιτείται για να αυξηθεί η 25OHD στον ορό, σε άτομα που βρίσκονται στο ελάχιστο των 20 ng/ml (50 nmol/L), είναι περίπου 800 IU ημερησίως, ενώ αν αυξηθεί σε ένα ελάχιστο επίπεδο 30 ng/ml (75 nmol/L), απαιτούνται περίπου 4.000 IU ημερησίως. Ο πιθανός κίνδυνος τοξικότητας της

βιταμίνης D ορίζεται τυπικά με επίπεδο 25(OH)D >100 ng/ml (>250 nmol/ml) στους ενήλικες, δημιουργώντας έτσι ένα σημαντικό εύρος για τη διαμόρφωση δόσεων με συμπληρώματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε διάφορες ασθένειες, η Ενδοκρινολογική εταιρία των ΗΠΑ συνέστησε δόσεις 10.000 IU/ημέρα (250 ng/ημέρα) και σε ορισμένες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί ακόμη υψηλότερες δόσεις. Φαίνεται ότι η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με υψηλές δόσεις βιταμίνης D μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, όπως στους ασθενείς με COVID-19 που χρειάζονται παροχή οξυγόνου. Στο μέλλον, για να μεγιστοποιηθούν τα ευεργετικά αποτελέσματα των συμπληρωμάτων στο πλαίσιο της υγείας του ανοσοποιητικού, θα χρειαστεί συστηματική δοσοεξαρτώμενη ανάλυση κινδύνου, έναντι του οφέλους της συμπλήρωσης με βιταμίνη D, για τον ρόλο της στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού και στον μετριασμό της νόσου, πέρα από τη συμβολή της στην υγεία του σκελετού (Kalía et al., 2021).

Συζήτηση - Συμπεράσματα

Σε διάφορες μελέτες, έχει αναφερθεί εκτεταμένος επιπολασμός ανεπάρκειας βιταμίνης D σε ασθενείς με COVID-19. Καθώς η βιταμίνη D έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκεται στην ανοσιακή απόκριση και ικανότητα, η ανεπάρκειά της έχει υποτεθεί ότι προδιαθέτει για λοίμωξη από SARS-CoV-2 και αυξάνει τη σοβαρότητα της COVID-19, αν και δεν επιβεβαίωσαν όλες οι έρευνες αυτά τα ευρήματα (di Filippo et al., 2022).

Ο ρόλος της βιταμίνης D, είναι γνωστό ότι είναι κρίσιμος για τη σκελετική ομοιοστάση σε φυσιολογικές συνθήκες και σε νόσηση, αλλά έχει επίσης πολλές συστημικές εξωσκελετικές λειτουργίες, όπως η ανοσοτροποποίηση και η ανοσιακή ικανότητα, τόσο όσον αφορά την έμφυτη όσο και την προσαρμοστική ανοσία. Αυτός ο ανοσοτροποποιητικός ρόλος είναι συνεπής με πολλά ευρήματα που δείχνουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Έχουν εντοπιστεί συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της και της κλινικής σοβαρότητας, και των αποτελεσμάτων της νόσου (di Filippo et al., 2022).

Υπάρχουν πλέον ουσιαστικά στοιχεία που υποδηλώνουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης ή ανεπάρκειας βιταμίνης D και της ευαισθησίας στην COVID-19 και της σοβαρότητάς της. Αρκετές RCTs έχουν προτείνει τις ευεργετικές επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη βελτίωση των λοιμώξεων του αναπνευστικού και της COVID-19, αν και η αποτελεσματικότητά του ήταν μάλλον μέτρια (Bae et al., 2022).

Τα χαμηλά επίπεδα φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2, τη σοβαρότητα της COVID-19 και τη σχετιζόμενη θνησιμότητα, αν και αυτές οι αναλύσεις

διεξάγονται με αποδεικτικά στοιχεία που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης, σε μεγάλο βαθμό όχι υψηλής ποιότητας (Bassatne et al., 2021).

Παρατηρήθηκε ότι ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τη διάρκεια της κάθε μελέτης, η χορήγηση με βιταμίνη D μειώνει τον κίνδυνο οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος σε όλους τους ασθενείς. Τα οφέλη βρέθηκε επίσης ότι είναι δοσοεξαρτώμενα, σε άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D κατά την έναρξη της μελέτης των Shah et al. (2021).

Η υπόθεση ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D ευνοεί την αναπνευστική δυσλειτουργία που σχετίζεται με την COVID-19, υποστηρίζεται και από επιδημιολογικά δεδομένα που δείχνουν ότι το ποσοστό θνησιμότητας σε λοίμωξη από COVID-19 μεταξύ της έναρξης της πρώτης φάσης πανδημίας και της εποχής του καλοκαιριού ήταν υψηλότερο (> 10%) σε χώρες της Νότιας Ευρώπης (Ilie et al., 2020), όπως η Ιταλία και η Ισπανία, όπου η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι γνωστό ότι είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη τη χειμερινή περίοδο, πιθανότατα λόγω της έλλειψης πολιτικών προγραμμάτων ενίσχυσης και συμπληρωμάτων (Lips et al., 2019).

Πράγματι, μεταξύ Ιανουαρίου και Μαΐου 2020, η πανδημία έδειξε μεγαλύτερη διάχυση στο βόρειο ημισφαίριο κατά μήκος της ζώνης γεωγραφικού πλάτους 30-50°B, ενώ η θνησιμότητα που σχετίζεται με την COVID-19, ιδιαίτερα όσον αφορά άτομα της Καυκάσιας λευκής φυλής, μειώθηκε σημαντικά (περίπου 2-6%) στις περισσότερες χώρες κάτω από τον παράλληλο των 37°B (Johns Hopkins University, 2022), όπου η έκθεση στο ηλιακό φως επιτρέπει την παραγωγή επαρκών επιπέδων βιταμίνης D ακόμη και το φθινόπωρο και το χειμώνα (Bouillon et al., 2019). Ομοίως, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν χαμηλότερα (πολύ κάτω από 5%) σε άλλες χώρες με κατοίκους καυκάσιας καταγωγής από το νότιο ημισφαίριο, όπως η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία, παράλληλα με την τοπική καλοκαιρινή περίοδο. Πιο πρόσφατα κύματα της πανδημίας στο βόρειο ημισφαίριο επαλήθευσαν τις παραπάνω παρατηρήσεις, δείχνοντας προοδευτική αύξηση στα ποσοστά θνησιμότητας από τον Οκτώβριο έως το Νοέμβριο του 2020 και μετά. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, στις ΗΠΑ τα ποσοστά θνησιμότητας από COVID-19 ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερα (έως 4-5 φορές) μεταξύ των μαύρων Αμερικανών ασθενών, που γενικά έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις 25OHD από άλλες εθνοτικές ομάδες (Campi et al., 2021).

Στη μελέτη των Campi et al. (2021), παρ' όλο που δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως μια μεροληψία επιλογής, βρέθηκε μεγάλος αριθμός ατόμων που λαμβάνουν συμπληρώματα χοληκαλσιφερόλης (δηλαδή περίπου 79%) μεταξύ των ήπια συμπτωματικών περιπτώσεων COVID-19, ποσοστό πολύ υψηλότερο από αυτό που αναφέρεται στον υγιή πληθυσμό των Ιταλών (40,5 και 12% στις ενήλικες γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα).

Στην κοόρτη των (di Filippa et al., 2022) βρέθηκε πολύ υψηλός επιπολασμός υπερβολικού βάρους σώματος και υποβιταμίνωση D και αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών ΔΜΣ και βιταμίνης D σε ασθενείς με COVID-19. Επιπλέον, ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D βρέθηκε

υψηλότερος σε υπέρβαρους ασθενείς και εκείνοι που επηρεάζονταν και από τις δύο παθήσεις, παρουσίαζαν πιο συχνά μια σοβαρή νόσο με υψηλότερα επίπεδα IL-6 και χαμηλότερα επίπεδα αναλογίας PaO₂/FiO₂, σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ανεπάρκεια βιταμίνης D και χωρίς υπερβολικό βάρος, και σε αυτούς με μια από τις δύο παθήσεις. Σ' αυτές τις ομάδες βρέθηκε ότι οι ασθενείς με υποβιταμίνωση D μόνο, είχαν χειρότερες βιοχημικές φλεγμονώδεις παραμέτρους, σε σύγκριση με ασθενείς με υπερβολικό βάρος μόνο. Έτσι, η συνεργιστική αρνητική επίδραση της υποβιταμίνωσης D και του υπερβολικού βάρους, ως δυσμενούς προγνωστικού παράγοντα σε ασθενείς με COVID-19, υπογραμμίζεται περισσότερο (di Filippo et al., 2022).

Μπορεί να θεωρηθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε παχύσαρκα άτομα μπορεί να σχετίζονται με πιο σοβαρή COVID-19 και τελικά να επιδεινώσουν την πρόγνωση σε άτομα που εισάγονται στη ΜΕΘ, πιθανόν λόγω ενισχυμένης αρχικής φλεγμονώδους απόκρισης. Η βιταμίνη D μπορεί να ασκήσει προστατευτική δράση σε παχύσαρκα άτομα, μειώνοντας τη συστηματική φλεγμονή. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι παίζει ρόλο στη ρύθμιση της κατανομής και της δραστηριότητας του λίπους. Έτσι, η επάρκεια βιταμίνης D μπορεί να αποδειχθεί καθοριστική για τη διατήρηση της σύστασης του σώματος και κατά την ανάρρωση, μετά την COVID-19 (di Filippo et al., 2022).

Συνιστάται να αποφεύγεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό για να μεγιστοποιηθεί η έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία και να αποφευχθούν δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η λήψη ενός συμπληρώματος βιταμίνης D σε δόσεις που συνιστώνται από την Ενδοκρινολογική Εταιρία των ΗΠΑ για τη διατήρηση συγκέντρωσης 25(OH)D στον ορό τουλάχιστον 30 ng/mL, (προτιμώμενο εύρος 40-60 ng/mL), μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου από την COVID-19 και των σοβαρών της εκβάσεων, που περιλαμβάνουν τη θνησιμότητα. Αν και θα χρειαστεί να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες, φαίνεται ότι είναι εύλογο να προταθούν συμπληρώματα βιταμίνης D σε άτομα με ανεπάρκεια ή έλλειμμα βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες (Bae et al., 2022).

Η κύρια υπόθεση των Murai et al. (2021) ήταν ότι μια εφάπαξ δόση 200.000 IU βιταμίνης D3 θα αύξανε τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D και θα συντόμευε τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Όμως, στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή που πραγματοποίησαν, αυτή η υψηλή δόση βιταμίνης D3 δεν μείωσε σημαντικά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, ούτε βελτίωσε οποιαδήποτε άλλη κλινικά σχετική έκβαση της υγείας των νοσηλευόμενων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή COVID-19.

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι υψηλότερα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D σχετίζονται με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα σε αναπνευστικές ασθένειες. Επιπλέον, μια μικρή μη τυχαιοποιημένη δοκιμή έδειξε ότι η χορήγηση τακτικών βλωμών boluses βιταμίνης D3 πριν από τη λοίμωξη συσχετίστηκε με καλύτερη επιβίωση και λιγότερο σοβαρή νόσο στους ηλικιωμένους ευπαθείς ασθενείς με COVID-19 (Annweiler et al., 2020).

Επιπλέον, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D ενεργοποιείται τοπικά στους ιστούς των πνευμόνων και μπορεί να ασκήσει προληπτική επίδραση σε διάμεση πνευμονία, πάντα σε πειραματικές συνθήκες. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν όχι μόνο την καταστολή της προφλεγμονώδους παραγωγής κυτοκίνης, αλλά και τη ρύθμιση της δραστηριότητας των ουδετερόφιλων, μειώνοντας έτσι την υπερβολική ενεργοποίηση και στρατολόγησή τους στον φλεγμονώδη πνεύμονα, που είναι εν μέρει υπεύθυνη για τις βλάβες στις κυψελίδες (Pie et al., 2020).

Οι μελέτες που έχουν γίνει ως τώρα υπόκεινται σε περιορισμούς. Τα δείγματα περιπτώσεων COVID-19, τουλάχιστον στην αρχή της πανδημίας, ήταν μικρά και σε αρκετές περιπτώσεις επιλέγονται ομάδες ασθενών με ήπια συμπτωματολογία, οι οποίοι διαμένουν σε οίκους ευγηρίας ή είναι μέλη του προσωπικού και επομένως, είναι δημογραφικά διακριτοί από τους ασθενείς.

Άλλος ένας σημαντικός περιορισμός είναι το μεγάλο χρονικό διάστημα κατά το οποίο μετρώνται τα επίπεδα βιταμίνης D πριν από την ενδεχόμενη μόλυνση ή νοσηλεία και η έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τη θεραπεία με συμπληρώματα βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της περιόδου νοσηλείας (Israel et al., 2022).

Πάντως, το εύρημα ότι οι ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία και τα άτομα σε ομάδες μαρτύρων είχαν υψηλότερα και πιο συχνά φυσιολογικά επίπεδα 25(OH)D, σε σύγκριση με ασθενείς με COVID-19 που εμφάνιζαν αναπνευστική ανεπάρκεια, μπορεί να ενισχύσει την υπόθεση του αιτιολογικού ρόλου της βιταμίνης D στη ρύθμιση της εξέλιξης, από ήπια συμπτωματική COVID-19, προς μια κλινικά εμφανή νόσο COVID-19 με ποικίλη βαρύτητα.

Οι Li et al. (2021) διατυπώνουν μια σκέψη, δεδομένου ότι μετρώνται τα επίπεδα 25(OH)D κατά τη μόλυνση από SARS-CoV-2, ότι δεν γίνεται να αποκλειστεί εντελώς η πιθανότητα, τα ευρήματα να οφείλονται σε αντίστροφη αιτιότητα, δηλαδή ότι η οξεία ασθένεια θα μπορούσε να είχε οδηγήσει σε μείωση των συνολικών επιπέδων 25(OH)D, μέσω καταστολής της πρωτεΐνης δέσμευσης της βιταμίνης D ή με άλλους μηχανισμούς. Πράγματι, το εάν τα ελεύθερα επίπεδα 25(OH)D είναι ή όχι καλύτερος προγνωστικός δείκτης από τα συνολικά επίπεδα 25(OH)D για τα αποτελέσματα στην υγεία, εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενο. Καθώς μετρώνται τα επίπεδα 25(OH)D κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, η εύρεση χαμηλότερης 25(OH)D σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 μπορεί να αναμένεται, δεδομένου ότι η βιταμίνη D θεωρείται αντιδρώσα ουσία οξείας φάσης και μπορεί να μειωθεί σε περίπτωση σοβαρής οξείας λοίμωξης. Από αυτή την άποψη, ωστόσο, οι περισσότερες από τις μελέτες που αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων 25(OH)D που μετρήθηκαν πριν από τη μόλυνση από SARS-CoV-2, κατέδειξαν παρόμοια σχέση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της σοβαρότητας της νόσου COVID-19.

Αυτά περιλαμβάνουν μια πρόσφατη ενημέρωση από τη μεγάλη κοόρτη της Biobank της Βρετανίας (n = 353.299 συμμετέχοντες, με 1082 περιπτώσεις που προσβλήθηκαν από SARS-CoV-2) που δείχνει μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D (όπως

αξιολογήθηκε στην αρχική επίσκεψη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 2006 και 2010) και της νοσηλείας ή σοβαρότητας της COVID-19. Στην περίπτωση αυτή, η αντίστροφη αιτιότητα αποκλείεται (Campi et al., 2021).

Διαφορετικές μελέτες πρότειναν πιθανή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων 25(OH)D και της COVID-19 με βάση μόνο έμμεσα στοιχεία, όπως η σχέση μεταξύ του κινδύνου μόλυνσης από SARS-CoV-2 και του γεωγραφικού πλάτους (Garg et al., 2020), ή η εμφάνιση αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ των μέσων επιπέδων βιταμίνης D και του αριθμού των κρουσμάτων COVID-19 στις ευρωπαϊκές χώρες (Ilie et al., 2020).

Είναι ενδιαφέρον ότι άλλες μεγαλύτερες παρατηρήσεις, όπως οι μελέτες κοόρτης, ανέφεραν την παρουσία σημαντικά χαμηλότερων επιπέδων βιταμίνης D σε άτομα μολυσμένα με SARS-CoV-2, σε σύγκριση με ασθενείς αρνητικούς για SARS-CoV-2, υποδηλώνοντας έτσι μια σχέση μεταξύ ανεπαρκών επιπέδων βιταμίνης D και θετικότητας για SARS-Cov -2 (Kaufman et al., 2020).

Οι Campi et al. (2021) επομένως, συμφωνούν με τις περισσότερες από τις παραπάνω παρατηρήσεις, υποδηλώνοντας δυνητικά ότι τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να ευνοήσουν τη μόλυνση από SARS-Cov-2 και μπορεί να έχουν ρόλο στον κίνδυνο σοβαρής αναπνευστικής δυσλειτουργίας και θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από COVID-19. Η παρατηρούμενη αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της 25(OH)D στην κυκλοφορία και της IL-6, μιας κυτοκίνης που εμπλέκεται στη φλεγμονώδη απόκριση και στα αυτοάνοσα νοσήματα, συμβάλλει στον χαρακτηρισμό, τουλάχιστον εν μέρει, του πιθανού ρόλου που ασκεί η βιταμίνη D σ' αυτή την ασθένεια. Πράγματι, η IL-6 είναι ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης και τα αυξημένα επίπεδα IL-6 σε ασθενείς με COVID-19 έχουν επανειλημμένα συσχετιστεί με τη σοβαρότητα και την πρόγνωση αυτής της νόσου (McGonagle et al., 2020).

Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και της COVID-19, ιδιαίτερα σε όσους πάσχουν από σοβαρή ασθένεια (Teshome et al., 2021; Nimavat et al., 2021; Wang et al., 2022).

Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί μπορεί να εξηγήσουν την παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της επίπτωσης/συχνότητας εμφάνισης του SARS-CoV-2 και της σοβαρότητας της νόσου. Συγκεκριμένα, οι ιοί του αναπνευστικού διαταράσσουν την ακεραιότητα των συνδέσεων μεταξύ των κυτταρικών συνδέσεων, ενώ η βιταμίνη D διατηρεί αυτές τις κυτταρικές συνδέσεις και επιδεικνύει προστατευτικά αποτελέσματα έναντι της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και της θρόμβωσης. Επιπλέον, η βιταμίνη D ενισχύει την κυτταρική έμφυτη ανοσία, εν μέρει μέσω της επαγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων που μπορεί να παρεμποδίσουν την αντιγραφή του ιού (Israel et al., 2022).

Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και του ανδρικού φύλου, των επιπέδων GLU και του ΔΜΣ στην COVID-19. Δεδομένου ότι το ανδρικό φύλο, η υπεργλυκαιμία και

η παχυσαρκία αναγνωρίζονται σε μεγάλο βαθμό ως παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση της νόσου, η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να αναγνωριστεί ως ένας νέος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εμπλέκεται ως κοινός παρονομαστής του ενδοκρινικού φαινοτύπου, ο οποίος επηρεάζει αρνητικά τα αποτελέσματα για την υγεία των ασθενών με COVID-19 (di Filippo et al., 2022; Israel et al., 2022).

Είναι σημαντικό ότι τα χαμηλά επίπεδα 25OHD κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα IL-6 και προέβλεπαν τόσο τη σοβαρότητα της αναπνευστικής δυσχέρειας, όσο και τη θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ανεξάρτητα από άλλες συννοσηρότητες. Τα δεδομένα αξίζουν την προσοχή καθώς, ακόμη και χωρίς να ληφθεί υπόψη η πιθανή αιτιώδης σύνδεση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της κλινικής πορείας της COVID-19, η εύρεση χαμηλών επιπέδων 25(OH)D σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19, θα μπορούσε τουλάχιστον να θεωρηθεί ως χρήσιμος προγνωστικός δείκτης, με μεγαλύτερη προγνωστική ικανότητα από την IL-6 ή την CRP.

Επιπλέον, το βόρειο γεωγραφικό πλάτος (που σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D) βρέθηκε ότι σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό νοσηλείας για COVID-19, καθώς και με υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας, σε σύγκριση με τα νότια γεωγραφικά πλάτη (Rossetti et al., 2021).

Ωστόσο, υπάρχουν και κοόρτες ενηλίκων σε ηλικία εργασίας στις οποίες δεν βρέθηκαν στοιχεία για την ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και της οροθετικότητας του SARS-CoV-2 (Li et al., 2021) και πρόσφατη ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες που να καθοδηγούν τη χρήση της βιταμίνης D ως θεραπείας για την COVID-19, καθώς τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D για τη θεραπεία της COVID-19 είναι ακόμη αβέβια και υπάρχουν μόνο περιορισμένες πληροφορίες για την ασφαλή χρήση τους. (Wang et al., 2022).

Το εάν η βιταμίνη D παίζει αιτιολογικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της COVID-19 ή είναι απλώς ένας δείκτης προβλημάτων υγείας, δεν είναι γνωστό και τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευθούν προσεκτικά, καθώς οι ασθενείς που είναι θετικοί για SARS-CoV-2 και με σοβαρή COVID-19, έχουν υψηλότερο αριθμό συννοσηροτήτων (Israel et al., 2022).

Θα χρειαστούν περισσότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για τον καθορισμό της αιτιότητας των παρατηρούμενων στατιστικών συσχετισμών και της μείωσης της συχνότητα εμφάνισης της COVID-19 και τη σοβαρότητάς της με λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Μικρές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα και άλλες μεγαλύτερες δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη. Στο πλαίσιο μιας πανδημίας που εξακολουθεί να προκαλεί υψηλό ποσοστό απωλειών, τα στοιχεία δείχνουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο σε ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D αφενός, και τη σχετική ασφάλεια της ημερήσιας πρόσληψης βιταμίνης D στις συνιστώμενες δόσεις, αφετέρου. Μπορεί να υποστηριχθεί η διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων της βιταμίνης D ως μέτρο πρόληψης, ιδίως για τους πληθυσμούς που διατρέχουν κίνδυνο (Israel et al., 2022).

Οι παρατηρήσεις που συγκεντρώνονται από έρευνες σε όλο τον κόσμο, μαζί με το χαμηλό κόστος της λήψης και την απουσία ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια της λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης D, υποστηρίζουν την ανάγκη για ενισχυμένες και καλά σχεδιασμένες δοκιμές παρέμβασης που στοχεύουν στη διερεύνηση της θεραπείας υποκατάστασης και της δυνατότητας αποτροπής του κινδύνου αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με λοίμωξη SARS-CoV-2, όπως προτείνεται από ορισμένες, αλλά όχι ακόμη όλες, τις προκαταρκτικές παρατηρήσεις. Οι μελέτες συνεχίζονται και θα πρέπει να παρέχουν πειστικές πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην πρόληψη και τη θεραπεία της COVID-19.

Συμπερασματικά η βιταμίνη D παίζει βασικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα. Παρόλα αυτά, η επίπτωση του στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου και στην πορεία της λοίμωξης SARS-CoV-2 δεν είναι ακόμη πλήρως ξεκάθαρη. Μέχρι στιγμής, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις όσο αναφορά τον ρόλο της βιταμίνης D στη θεραπεία του COVID-19, ωστόσο σίγουρα, η σωστή τιμή συγκέντρωσής της στο αίμα βοηθάει σε μια λιγότερο περίπλοκη πορεία της νόσου. Τα μέτρα που λήφθηκαν κατά την διάρκεια της πανδημίας, όπως ο περιορισμός κατ οίκον (απομόνωση), διατάραξαν τις φυσικές πηγές της βιταμίνης D, με αποτέλεσμα να επηρεαστούν οι τιμές της στο αίμα και να προταθούν ειδικά συμπληρώματα. Ωστόσο κανένα συμπλήρωμα δε πρέπει να υποκαθιστά μια υγιή και ισορροπημένη διατροφή και ζωή.

Βιβλιογραφία

Ahmed, L., Butler, A. E., Dargham, S. R., Latif, A., Ahmed, E. A., Hassan, A., & Atkin, S. L. (2021). Relationship between total vitamin D metabolites and complications in patients with type 2 diabetes. *Biomedical reports*, 14(1), 18.

Annweiler, G., Corvaisier, M., Gautier, J., Dubée, V., Legrand, E., Sacco, G., & Annweiler, C. (2020). Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients*, 12(11), 3377.

Bae, J. H., Choe, H. J., Holick, M. F., & Lim, S. (2022). Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity: Vitamin D and COVID-19: a narrative review. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 1–21. Advance online publication.

Bassatne, A., Basbous, M., Chakhtoura, M., El Zein, O., Rahme, M., & El-Hajj Fuleihan, G. (2021). The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*, 119, 154753.

Bouillon, R., Marocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J. H., Dawson-Hughes, B., Lips, P., Munns, C. F., Lazaretti-Castro, M., Giustina, A., & Bilezikian, J. (2019). Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine reviews*, 40(4), 1109–1151.

Brandi, M. L., & Giustina, A. (2020). Sexual Dimorphism of Coronavirus 19 Morbidity and Lethality. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 31(12), 918–927.

Butler-Laporte, G., Nakanishi, T., Mooser, V., Morrison, D. R., Abdullah, T., Adeleye, O., Mamlouk, N., Kimchi, N., Afrasiabi, Z., Rezk, N., Giliberti, A., Renieri, A., Chen, Y., Zhou, S., Forgetta, V., & Richards, J. B. (2021). Vitamin D and COVID-19 susceptibility and severity in the COVID-19 Host Genetics Initiative: A Mendelian randomization study. *PLoS medicine*, 18(6), e1003605.

Bilezikian, J. P., Bikle, D., Hewison, M., Lazaretti-Castro, M., Formenti, A. M., Gupta, A., Madhavan, M. V., Nair, N., Babalyan, V., Hutchings, N., Napoli, N., Accili, D., Binkley, N., Landry, D. W., & Giustina, A. (2020). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *European journal of endocrinology*, 183(5), R133–R147.

Calton, E. K., Keane, K. N., Newsholme, P., & Soares, M. J. (2015). The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. *PloS one*, 10(11), e0141770.

Camargo, C. A., Sluyter, J., Stewart, A. W., Khaw, K. T., Lawes, C., Toop, L., Waayer, D., & Scragg, R. (2020). Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Acute Respiratory Infections in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(2), 311–317.

Campi, I., Gennari, L., Merlotti, D., Mingiano, C., Frosali, A., Giovanelli, L., Torlasco, C., Pengo, M. F., Heilbron, F., Soranna, D., Zambon, A., Di Stefano, M., Aresta, C., Bonomi, M., Cangiano, B., Favero, V., Fatti, L., Perego, G. B., Chiodini, I., Parati, G., ... Persani, L. (2021). Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC infectious diseases*, 21(1), 566.

Cantorna, M. T., Snyder, L., & Arora, J. (2019). Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 54(2), 184–192.

Chauss, D., Freiwald, T., McGregor, R., Yan, B., Wang, L., Nova-Lamperti, E., Kumar, D., Zhang, Z., Teague, H., West, E. E., Vannella, K. M., Ramos-Benitez, M. J., Bibby, J., Kelly, A., Malik, A., Freeman, A. F., Schwartz, D. M., Portilla, D., Chertow, D. S., John, S., ... Afzali, B. (2022). Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of TH1 cells. *Nature immunology*, 23(1), 62–74.

Costela-Ruiz, V. J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J. M., Ruiz, C., & Melguizo-Rodríguez, L. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine & growth factor reviews*, 54, 62–75.

De Smet, D., De Smet, K., Herroelen, P., Gryspeerdt, S., & Martens, G. A. (2021). Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *American journal of clinical pathology*, 155(3), 381–388.

di Filippo, L., Allora, A., Doga, M., Formenti, A. M., Locatelli, M., Rovere Querini, P., Frara, S., & Giustina, A. (2022). Vitamin D Levels Are Associated With Blood Glucose and BMI in COVID-19 Patients, Predicting Disease Severity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 107(1), e348–e360.

Emdin, C. A., Khera, A. V., & Kathiresan, S. (2017). Mendelian Randomization. *JAMA*, 318(19), 1925–1926.

Entrenas Castillo, M., Entrenas Costa, L. M., Vaquero Barrios, J. M., Alcalá Díaz, J. F., López Miranda, J., Bouillon, R., & Quesada Gomez, J. M. (2020). "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*, 203, 105751.

Garg, M., Al-Ani, A., Mitchell, H., Hendy, P., & Christensen, B. (2020). Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North-supports vitamin D as a factor determining severity. Authors' reply. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 51(12), 1438–1439.

Girgis, C. M., Clifton-Bligh, R. J., Hamrick, M. W., Holick, M. F., & Gunton, J. E. (2013). The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine reviews*, 34(1), 33–83.

Hastie, C. E., Mackay, D. F., Ho, F., Celis-Morales, C. A., Katikireddi, S. V., Niedzwiedz, C. L., Jani, B. D., Welsh, P., Mair, F. S., Gray, S. R., O'Donnell, C. A., Gill, J. M., Sattar, N., & Pell, J. P. (2020). Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 561–565.

Hernández, J. L., Nan, D., Fernandez-Ayala, M., García-Unzueta, M., Hernández-Hernández, M. A., López-Hoyos, M., Muñoz-Cacho, P., Olmos, J. M., Gutiérrez-Cuadra, M., Ruiz-Cubillán, J. J., Crespo, J., & Martínez-Taboada, V. M. (2021). Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(3), e1343–e1353.

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(7), 1911–1930.

Hu, Z., Chen, J., Sun, X., Wang, L., & Wang, A. (2019). Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of interventional studies. *Medicine*, 98(14), e14970.

IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published by IDSA on 4/11/2020. Last updated, 3/23/2022. Available at: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

Ilie, P. C., Stefanescu, S., & Smith, L. (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging clinical and experimental research*, 32(7), 1195–1198.

Isaia, G., Giorgino, R., & Adami, S. (2001). High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes care*, 24(8), 1496.

Israel, A., Cicurel, A., Feldhamer, I., Stern, F., Dror, Y., Givon, S. M., Gillis, D., Strich, D., & Lavie, G. (2022). Vitamin D deficiency is associated with higher risks for SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: a retrospective case-control study. *Internal and emergency medicine*, 1–11. Advance online publication.

Jain, A., Chaurasia, R., Sengar, N. S., Singh, M., Mahor, S., & Narain, S. (2020). Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Scientific reports*, 10(1), 20191.

Johns Hopkins University & Medicine (2022). *COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University*. Last; Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Jolliffe, D. A., Camargo, C. A., Jr, Sluyter, J. D., Aglipay, M., Aloia, J. F., Ganmaa, D., Bergman, P., Bischoff-Ferrari, H. A., Borzutzky, A., Damsgaard, C. T., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Gilham, C., Ginde, A. A., Golan-Tripto, I., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Hibbs, A. M., Janssens, W., ... Martineau, A. R. (2021). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 9(5), 276–292.

Kahwati, L. C., LeBlanc, E., Weber, R. P., Giger, K., Clark, R., Suvada, K., Guisinger, A., & Viswanathan, M. (2021). Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 325(14), 1443–1463.

Kalia, V., Studzinski, G. P., & Sarkar, S. (2021). Role of vitamin D in regulating COVID-19 severity-An immunological perspective. *Journal of leukocyte biology*, 110(4), 809–819.

Kaufman, H. W., Niles, J. K., Kroll, M. H., Bi, C., & Holick, M. F. (2020). SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PloS one*, 15(9), e0239252.

Kazemi, A., Mohammadi, V., Aghababae, S. K., Golzarand, M., Clark, C., & Babajafari, S. (2021). Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 12(5), 1636–1658.

Kearns, M. D., Alvarez, J. A., & Tangpricha, V. (2014). Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in adult populations: a systematic review. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 20(4), 341–351.

Krul-Poel, Y. H., Ter Wee, M. M., Lips, P., & Simsek, S. (2017). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients

with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*, 176(1), R1–R14.

Laird, E., O'Halloran, A. M., Carey, D., Healy, M., O'Connor, D., Moore, P., Shannon, T., Molloy, A. M., & Kenny, R. A. (2018). The Prevalence of Vitamin D Deficiency and the Determinants of 25(OH)D Concentration in Older Irish Adults: Data From The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73(4), 519–525.

Li, Y., Tong, C. H., Bare, L. A., & Devlin, J. J. (2021). Assessment of the Association of Vitamin D Level With SARS-CoV-2 Seropositivity Among Working-Age Adults. *JAMA network open*, 4(5), e2111634.

Li, S., Cao, Z., Yang, H., Zhang, Y., Xu, F., & Wang, Y. (2021). Metabolic Healthy Obesity, Vitamin D Status, and Risk of COVID-19. *Aging and disease*, 12(1), 61–71.

Lim, S., Shin, H., Kim, M. J., Ahn, H. Y., Kang, S. M., Yoon, J. W., Choi, S. H., Kim, K. W., Song, J. H., Choi, S. I., Chun, E. J., Shin, C. S., Park, K. S., & Jang, H. C. (2012). Vitamin D inadequacy is associated with significant coronary artery stenosis in a community-based elderly cohort: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(1), 169–178.

Lips, P., Cashman, K. D., Lamberg-Allardt, C., Bischoff-Ferrari, H. A., Obermayer-Pietsch, B., Bianchi, M. L., Stepan, J., El-Hajj Fuleihan, G., & Bouillon, R. (2019). Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European journal of endocrinology*, 180(4), P23–P54.

Manson, J. E., Bassuk, S. S., Lee, I. M., Cook, N. R., Albert, M. A., Gordon, D., Zaharris, E., Macfadyen, J. G., Danielson, E., Lin, J., Zhang, S. M., & Buring, J. E. (2012). The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemporary clinical trials*, 33(1), 159–171.

Manson, J. E., Cook, N. R., Lee, I. M., Christen, W., Bassuk, S. S., Mora, S., Gibson, H., Gordon, D., Copeland, T., D'Agostino, D., Friedenberg, G., Ridge, C., Bubes, V., Giovannucci, E. L., Willett, W. C., Buring, J. E., & VITAL Research Group (2019). Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*, 380(1), 33–44.

Martineau, A. R., Cates, C. J., Urashima, M., Jensen, M., Griffiths, A. P., Nurmatov, U., Sheikh, A., & Griffiths, C. J. (2016). Vitamin D for the management of asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD011511.

Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Janssens, W., Jensen, M. E., Kerley, C. P., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., Rees, J. R., ... Hooper, R. L. (2019). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 23(2), 1–44.

Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., Rees, J. R., ... Camargo, C. A., Jr (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ (Clinical research ed.)*, 356, i6583.

Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., Rees, J. R., ... Camargo, C. A., Jr (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ (Clinical research ed.)*, 356, i6583.

McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews*, 19(6), 102537.

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033–1034.

Melhem, S. J., Aiedeh, K. M., & Hadidi, K. A. (2015). Effects of a 10-day course of a high dose calciferol versus a single mega dose of ergocalciferol in correcting vitamin D deficiency. *Annals of Saudi medicine*, 35(1), 13–18.

Meltzer, D. O., Best, T. J., Zhang, H., Vokes, T., Arora, V., & Solway, J. (2020). Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA network open*, 3(9), e2019722.

Murai, I. H., Fernandes, A. L., Sales, L. P., Pinto, A. J., Goessler, K. F., Duran, C., Silva, C., Franco, A. S., Macedo, M. B., Dalmolin, H., Baggio, J., Balbi, G., Reis, B. Z., Antonangelo, L., Caparbo, V. F., Gualano, B., & Pereira, R. (2021). Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(11), 1053–1060.

Murdoch, D. R., Slow, S., Chambers, S. T., Jennings, L. C., Stewart, A. W., Priest, P. C., Florkowski, C. M., Livesey, J. H., Camargo, C. A., & Scragg, R. (2012). Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. *JAMA*, 308(13), 1333–1339.

Nimavat, N., Singh, S., Singh, P., Singh, S. K., & Sinha, N. (2021). Vitamin D deficiency and COVID-19: A case-control study at a tertiary care hospital in India. *Annals of medicine and surgery* (2012), 68, 102661.

Ponti, G., Maccaferri, M., Ruini, C., Tomasi, A., & Ozben, T. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 57(6), 389–399.

Rastogi, A., Bhansali, A., Khare, N., Suri, V., Yaddanapudi, N., Sachdeva, N., Puri, G. D., & Malhotra, P. (2022). Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate medical journal*, 98(1156), 87–90.

Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.

Reis, B. Z., Fernandes, A. L., Sales, L. P., Santos, M. D., Dos Santos, C. C., Pinto, A. J., Goessler, K. F., Franco, A. S., Duran, C., Silva, C., Macêdo, M. B., Dalmolin, H., Baggio, J., Balbi, G., Antonangelo, L., Caparbo, V. F., Gualano, B., Murai, I. H., & Pereira, R. (2021). Influence of vitamin D status on hospital length of stay and prognosis in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19: a multicenter prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 114(2), 598–604.

Rossetti, M., Martucci, G., Starchl, C., & Amrein, K. (2021). Micronutrients in Sepsis and COVID-19: A Narrative Review on What We Have Learned and What We Want to Know in Future Trials. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), 419.

Sánchez-Zuno, G. A., González-Estevez, G., Matuz-Flores, M. G., Macedo-Ojeda, G., Hernández-Bello, J., Mora-Mora, J. C., Pérez-Guerrero, E. E., García-Chagollán, M., Vega-Magaña, N., Turrubiates-Hernández, F. J., Machado-Sulbaran, A. C., & Muñoz-Valle, J. F. (2021). Vitamin D

Levels in COVID-19 Outpatients from Western Mexico: Clinical Correlation and Effect of Its Supplementation. *Journal of clinical medicine*, 10(11), 2378.

Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Sirotti, S., Marotto, D., Ardizzone, S., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?. *Clinical and experimental rheumatology*, 38(2), 337–342.

Shah, K., Saxena, D., & Mavalankar, D. (2021). Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 114(3), 175–181.

Shenoy, S. (2022). Gut microbiome, Vitamin D, ACE2 interactions are critical factors in immune-senescence and inflammaging: key for vaccine response and severity of COVID-19 infection. *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 71(1), 13–26.

Stefan, N., Birkenfeld, A. L., & Schulze, M. B. (2021). Global pandemics interconnected - obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nature reviews. Endocrinology*, 17(3), 135–149.

Taheri, M., Rad, L. M., Hussien, B. M., Nicknafs, F., Sayad, A., & Ghafouri-Fard, S. (2021). Evaluation of expression of VDR-associated lncRNAs in COVID-19 patients. *BMC infectious diseases*, 21(1), 588.

Teshome, A., Adane, A., Girma, B., & Mekonnen, Z. A. (2021). The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in public health*, 9, 624559.

Wang, R., DeGruttola, V., Lei, Q., Mayer, K. H., Redline, S., Hazra, A., Mora, S., Willett, W. C., Ganmaa, D., & Manson, J. E. (2021). The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemporary clinical trials*, 100, 106176.

Wang, Z., Joshi, A., Leopold, K., Jackson, S., Christensen, S., Nayfeh, T., Mohammed, K., Creo, A., Tebben, P., & Kumar, S. (2022). Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*, 96(3), 281–287.

Weitzmann, M. N., & Ofotokun, I. (2016). Physiological and pathophysiological bone turnover - role of the immune system. *Nature reviews. Endocrinology*, 12(9), 518–532.

Wöbke, T. K., Sorg, B. L., & Steinhilber, D. (2014). Vitamin D in inflammatory diseases. *Frontiers in physiology*, 5, 244.

Wu, H. X., Xiong, X. F., Zhu, M., Wei, J., Zhuo, K. Q., & Cheng, D. Y. (2018). Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*, 18(1), 108.

Xiao, D., Li, X., Su, X., Mu, D., & Qu, Y. (2021). Could SARS-CoV-2-induced lung injury be attenuated by vitamin D?. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 102, 196–202.

<https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>

Zhang, Y., Leung, D. Y., Richers, B. N., Liu, Y., Remigio, L. K., Riches, D. W., & Goleva, E. (2012). Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 188(5), 2127–2135.

Wikimedia Commons

Zhang H, Zhao Y, Jiang X, Zhao Y, Li Y, Li C, et al. Preliminary evaluation of the safety and efficacy of oral human antimicrobial peptide LL-37 in the treatment of patients of COVID-19, a small-scale, single-arm, exploratory safety study. *medRxiv*. 2020:2020.05.11.20064584.

Zimmermann, P., & Curtis, N. (2019). Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clinical microbiology reviews*, 32(2), e00084-18.

Steroid Biochem Mol Biol. 2020 Sep;202:105719. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105719. Epub 2020 Jun 11.

