

El rol de la suplementación con vitamina D en la infección por COVID-19

The role of vitamin D supplementation on COVID-19 infection

Olivia María Capalbo^a, Pedro Pisula^a

Resumen

La Vitamina D es un micronutriente esencial que obtenemos a partir de la síntesis dérmica tras la radiación solar ultravioleta. Diferentes estudios han evidenciado que la vitamina D tiene diversos efectos a nivel del sistema inmune, y cumple un rol esencial en la respuesta ante infecciones virales respiratorias. A partir de un caso clínico real, en contexto de la actual pandemia de COVID-19, revisamos la evidencia disponible y encontramos que no existen pruebas que respaldan la suplementación con vitamina D para prevenir la infección o los desenlaces adversos de esta enfermedad.

Abstract

Vitamin D is an essential micronutrient that we obtain from dermal synthesis following solar ultraviolet radiation. Different studies have shown that vitamin D has various effects on the immune system and plays an essential role in the response to respiratory viral infections. Based on a real clinical case, in the context of the current COVID-19 pandemic, we reviewed the available evidence and found that there is no proof to support vitamin D supplementation to prevent the infection or the adverse outcomes of this disease.

Palabras clave: COVID-19, Vitamina D, Suplementos Dietéticos. Keywords: COVID-19, Vitamin D, Dietary Supplements.

Pisula P, Capalbo OM. El rol de la suplementación con vitamina D en la infección por COVID-19. Evid Actual Pract Ambul. 2021;24(2):e002135. Available from: <https://dx.doi.org/0.51987/EVIDENCIA.V24I3.6934>.

Escenario clínico

Una mujer de 67 años se presenta en el consultorio angustiada porque aún no recibió la primera dosis de la vacuna contra el COVID-19. Consulta sobre alternativas preventivas, entre las cuales menciona la suplementación con vitamina D. El médico de familia decidió buscar evidencia que respaldara, o no, la relación entre la suplementación con esta vitamina y la protección contra la infección por SARS-CoV-2 y/o una mejor evolución clínica.

Pregunta que generó el caso

¿Los adultos que reciben suplementos de vitamina D presentan menor riesgo de infección y/o mejor pronóstico ante la infección por COVID-19?

- Población: adultos (con o sin COVID-19);
- Intervención: suplementación con vitamina D;
- Comparación: ninguna intervención o placebo;
- Desenlaces: infección, morbilidad y mortalidad por COVID-19.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de datos en PubMed el 28 de junio de 2021. Los términos utilizados fueron: ("vitamin d"[All Fields]) AND (COVID-19"[All Fields]) obteniendo un total de 671 resultados. Utilizamos el filtro de revisión sistemática, lo que redujo los registros obtenidos a 27 resultados, de los cuales 15 constituyeron revisiones sistemáticas que sintetizan evidencia sobre la relación entre los niveles séricos de vitamina D y la incidencia y/o la severidad de COVID-19 o sobre la eficacia de la suplementación con esta vitamina para el tratamiento de esta enfermedad. Entre estas últimas, seleccionamos cuatro por considerarlas la evidencia más pertinente para responder a la pregunta de la paciente y ayudar a la toma de decisiones en el consultorio de atención primaria¹⁻⁵.

Algunas consideraciones sobre la vitamina D y el sistema inmunológico

La vitamina D, micronutriente liposoluble esencial, se encuentra en alimentos como el aceite de pescado y el huevo. No obstante, la principal vía de obtención es la síntesis dérmica tras la radiación ultravioleta (UVB), que representa el 90% de la reposición de vitamina D. Ésta primero es hidroxilada en el hígado y posteriormente por la enzima CYP27B1 a su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D, también llamada colecálciferol⁶. La asociación entre la vitamina D y el sistema inmune se basa en la expresión de esta enzima y del receptor VDR en células dendríticas y macrófagos, las cuales desencadenan señalizaciones intracelulares. Este mecanismo fue estudiado en primer lugar en la tuberculosis, y posteriormente en infecciones virales como la influenza, el VIH y el citomegalovirus, entre otros⁷.

A través de diferentes estudios se ha evidenciado que la vitamina D tiene diversos efectos a nivel del sistema inmune. Para comenzar, estimula la diferenciación de los monocitos a macrófagos maduros, capaces de llevar a cabo una buena respuesta ante los patógenos^{8,9}. A su vez, hay proteínas antimicrobianas esenciales cuya inducción depende de la vitamina D. Entre ellas encontramos a la catelicidina y la β -defensina 2, ambas inductoras de la producción de citocinas proinflamatorias y la quimiotaxis¹⁰. Además, promueven la autofagia al inhibir la vía mTOR y promover la expresión de las enzimas implicadas, encapsulando partículas virales para su degradación en los lisosomas y la subsecuente presentación de antígenos. Otro mecanismo de la vitamina D incluye la limitación de la disponibilidad de hierro intracelular, necesario para el crecimiento de virus y bacterias, a través de la supresión del transportador hepcidina¹¹. Por último, la vitamina D modula la respuesta inflamatoria al aumentar la cantidad de linfocitos T regulatorios, esenciales para controlar y evitar una respuesta de citocinas excesiva y desregulada¹².

Varios estudios observacionales evidenciaron la asociación entre la deficiencia de vitamina D y las infecciones virales del tracto respiratorio^{7,13}. Teniendo en cuenta los diversos mecanismos

^a Carrera de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires. olivia.capalbo@hospitalitaliano.org.ar, pedro.pisula@hospitalitaliano.org.ar



de acción sobre el sistema inmunológico, se postuló un efecto beneficioso de la vitamina D frente al virus SARS-CoV-2¹⁴ que fue difundido de manera masiva en los medios de comunicación.

Si bien existe consenso en la comunidad científica acerca de que no se ha establecido una clara relación causal entre los valores de vitamina D y el COVID-19^{15,16}, el interés creciente en este tema se refleja en los hallazgos de nuestra estrategia de búsqueda, mediante la cual encontramos numerosas revisiones sistemáticas publicadas en los primeros meses de este año dirigidas a evaluar las infecciones por SARS-CoV-2 en relación con los niveles séricos de esta vitamina¹⁷⁻²⁸. A pesar de que la mayoría de ellas concluye que niveles bajos de esta biomolécula podrían estar asociados con un mayor riesgo de COVID-19 o con el desarrollo de formas más severas de la enfermedad, la confianza en esta evidencia es muy baja, por provenir de estudios observacionales, con alta heterogeneidad clínica y metodológica y riesgo de sesgo de publicación significativo, por lo que no es suficiente para avalar un efecto terapéutico o preventivo de la administración de suplementos de esta vitamina. Por ese motivo nos propusimos como objetivo principal analizar la evidencia disponible que soporte, o no, el beneficio de la suplementación con vitamina D para prevenir la infección por COVID-19 y/o sus consecuencias.

Resumen de la evidencia

En esta investigación se analizaron los resultados de cuatro revisiones sistemáticas, una de ellas sobre la suplementación con vitamina D y el riesgo de infecciones respiratorias^{1,2}, y tres dirigidas a evaluar específicamente el riesgo de las infecciones por SARS-CoV-2³⁻⁵.

Jolliffe DA, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. medRxiv [Preprint]. 2020 Nov 25:2020.07.14.20152728. Update in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(5):276-292.

Para la realización de esta revisión sistemática² (posteriormente publicada¹), se llevó a cabo una búsqueda de artículos hasta el mes de mayo de 2020 en las plataformas MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science y el sitio ClinicalTrials.gov. Allí se identificaron un total de 1.528 estudios, de los cuales se seleccionaron 45 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con un total de 73.384 participantes. Los estudios eran elegibles si estaban diseñados a doble ciego, evaluaban la suplementación con vitamina D o calcidiol, de cualquier duración, estaban aprobados por un comité de ética, y si la incidencia de infección respiratoria aguda se recogía prospectivamente y estaba pre-especificada como un desenlace de eficacia.

Resultados principales. Se meta-analizaron los datos obtenidos de 46.331 (98,0%) de los 47.262 participantes en 42 estudios, con edades entre 0 y 95 años. En la comparación primaria de la vitamina D frente al control con placebo, la administración de suplementos dio lugar a una reducción estadísticamente significativa de la proporción de participantes que experimentaron al menos una infección respiratoria aguda (odds ratio [OR] 0,91, intervalo de confianza [IC] del 95% 0,84 a 0,99; 44.009 participantes y 36 estudios). Por otro lado, no se observó un efecto estadísticamente significativo de la vitamina D para ninguno de los subgrupos definidos por la concentración inicial de 25(OH) vitamina D. Sin embargo, en cuanto a la frecuencia, se observaron efectos protectores en los ensayos en los que la vitamina D se administró mediante un régimen de dosis diario (OR 0,75; IC 95% 0,61 a 0,93); en dosis diarias equivalentes a 400 a 1000 UI (OR 0,70; IC 95% 0,55 a 0,89); y durante una duración menor

o igual a 12 meses (OR 0,82; IC 95% 0,72 a 0,93). Además, la vitamina D no influyó en la proporción de participantes que experimentaron al menos un evento adverso grave (OR 0,97; IC 95% 0,86 a 1,09).

El riesgo de sesgo dentro de los estudios individuales se evaluó como bajo para todos los estudios, excepto en tres de ellos. Hubo heterogeneidad del efecto entre los ensayos y riesgo de sesgo de publicación derivado de la omisión de estudios pequeños que muestran efectos no protectores de la vitamina D en el meta-análisis, por lo que la certeza de la evidencia para el resultado primario y los principales resultados secundarios se degradó a moderada. Además, a pesar del gran número de ensayos, relativamente pocos compararon los efectos de la vitamina D en dosis más bajas versus más altas.

Conclusiones de los autores. La administración de suplementos de vitamina D fue segura y probablemente redujo el riesgo de infección respiratoria aguda. La protección se asoció a la administración de dosis diarias entre 400 y 1000 UI de vitamina D durante un máximo de 12 meses. No obstante, se desconoce la aplicabilidad de estos hallazgos para la prevención de COVID-19.

Pal R, et al. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest. 2021 Jun 24:1-16. Online ahead of print.

Esta revisión sistemática y meta-análisis³, cuyo protocolo estuvo registrado en PROSPERO, realizó una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science hasta junio de 2021, para identificar estudios observacionales y ECA que reporten desenlaces clínicos adversos (admisión en unidades de cuidados intensivos [UCI] y/o mortalidad) en pacientes con COVID-19 que recibieron suplementación con vitamina D vs. quienes no la recibieron. Se consideró tanto el uso de vitamina D previo como posterior al diagnóstico de COVID-19.

Resultados principales. Se identificaron 13 estudios (10 observacionales, 3 ECA) con datos de 2.933 pacientes con COVID-19. El análisis de datos no ajustados mostró que el uso de vitamina D en COVID-19 estuviera asociado con menor admisión a UCI o mortalidad (OR 0,41, IC 95% 0,20 a 0,81, heterogeneidad estimada por $I^2 = 66\%$, modelo de efectos aleatorios). De manera similar, en los análisis ajustados, la vitamina D redujo el riesgo de desenlaces adversos (OR 0,27, IC 95% 0,08 a 0,91, $I^2 = 80\%$, modelo de efectos aleatorios). El análisis de subgrupos mostró que la suplementación con vitamina D se asoció con mejores desenlaces clínicos sólo en pacientes que recibieron la droga luego del diagnóstico de COVID-19 y no en quienes la recibieron antes de ese diagnóstico.

Conclusiones de los autores. La suplementación con vitamina D podría asociarse con mejores desenlaces clínicos, en especial cuando es administrada luego del diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, queda pendiente determinar, mediante futuras investigaciones, cuál es la dosis apropiada, la duración del tratamiento y el modo de administración de esta vitamina.

Grove A, et al. Association between vitamin D supplementation or serum vitamin D level and susceptibility to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 including clinical course, morbidity and mortality outcomes? A systematic review. BMJ Open. 2021 May 28;11(5):e043737.

Para esta revisión sistemática⁴ se realizó una búsqueda en MEDLINE (OVID), Embase (OVID), el Registro Central de Ensayos Controlados Cochrane, las bases de datos de prepublicaciones MedRxiv and BioRxiv, además de las bases de datos de COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Cochrane, CEBM Oxford y Bern University, hasta junio de 2020.

Se seleccionaron estudios que evaluaron la suplementación con vitamina D y/o los niveles séricos bajos de vitamina D en

pacientes agudamente enfermos con o en riesgo de desarrollar infección severa por betacoronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2).

Dos autores extrajeron los datos de manera independiente utilizando un formulario prediseñado y evaluaron el riesgo de sesgo utilizando la lista de cotejo para evaluación de calidad de Downs y Black.

Resultados principales. Se recuperaron 449 documentos por las estrategias de búsqueda, de los cuales se evaluaron a texto completo 59 estudios y cumplieron los criterios de elegibilidad 4 de ellos: un estudio de corte transversal con 107 participantes, que sugirió una asociación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y SARS-CoV-2; un estudio de cohorte retrospectiva (348.598 participantes, 449 casos) en el cual el análisis univariado mostró que la vitamina D protege frente al COVID-19; un estudio ecológico de nivel nacional que mostró una correlación negativa entre la vitamina D y la incidencia y mortalidad por COVID-19; y un estudio de casos y controles con 1.486 participantes, que mostró que los casos con COVID-19 confirmado/probable informaron menor suplementación con vitamina D. Todos los estudios presentaron riesgo de sesgo alto o incierto.

Conclusiones de los autores. No hay evidencia sólida de una asociación negativa entre la vitamina D y el COVID-19. No se identificaron ECA relevantes y no hay evidencia publicada robusta, con revisión de pares, de la asociación entre los niveles de vitamina D y la severidad de los síntomas o la mortalidad debida al COVID-19. Los generadores de guías de práctica clínica deberían conocer que los beneficios de la suplementación con vitamina D en COVID-19 no han sido probados a pesar del creciente interés en esta intervención.

Stroehlein JK, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 24;5:CD015043.

Para la realización de esta revisión sistemática Cochrane⁵ se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane de Estudios de COVID-19, en Web of Science y en la literatura mundial de la OMS sobre COVID-19 para identificar estudios finalizados y en curso, sin restricciones de idioma, hasta marzo de 2021. Para la selección de los estudios se siguió la metodología estándar de Cochrane, incluyendo ECA que evaluaron la administración de suplementos de vitamina D en personas con COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad, la edad, el sexo o el origen étnico. Se excluyeron los estudios que investigaron los efectos preventivos o los estudios que incluían poblaciones con otras enfermedades por coronavirus. Para evaluar el sesgo en los estudios incluidos se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (ROB 2) para ECA. La certeza de la evidencia se calificó mediante el método GRADE para las siguientes categorías de desenlaces priorizados: para personas con COVID-19 moderada o grave: mortalidad por todas las causas, estado clínico, calidad de vida, eventos adversos, eventos adversos graves; y para las personas con enfermedad asintomática o leve: mortalidad por todas las causas, aparición de síntomas clínicos graves de COVID-19, calidad de vida, eventos adversos, eventos adversos graves.

Resultados principales. Se identificaron tres ECA con 356 participantes, de los cuales 183 recibieron vitamina D. De acuerdo con la escala de progresión clínica de la OMS, dos estudios investigaron a participantes con enfermedad moderada o grave, y un estudio a personas con enfermedad leve o asintomática. Los grupos control consistieron en el tratamiento con placebo o en atención estándar sola.

- **Efectividad de la administración de suplementos de vitamina D en personas con COVID-19 y enfermedad**

de moderada a grave. Debido a la considerable diversidad clínica y metodológica de los dos estudios incluidos, no fue posible agrupar los datos. En un estudio se desconocía el estado de la vitamina D, mientras que el otro estudio informó datos de participantes con deficiencia de vitamina D. En un estudio se administraron múltiples dosis de calcifediol oral en los días uno, tres y siete, mientras que en el otro estudio se administró una única dosis alta de colecalciferol oral al inicio. Un estudio se consideró con bajo riesgo de sesgo para los desenlaces de efectividad, y en el otro hubo algunas preocupaciones con respecto a la asignación al azar y el informe selectivo. Ambos estudios proporcionaron datos sobre la mortalidad por todas las causas; uno de ellos no notificó ninguna muerte en 50 participantes cuando se administró vitamina D, en comparación con dos muertes en 26 participantes del grupo control (razón de riesgos [RR] 0,11; IC 95% 0,01 a 2,13), mientras que el otro estudio informó nueve muertes en 119 individuos del grupo de vitamina D, y seis muertes de 118 participantes en el grupo placebo (RR 1,49; IC 95% 0,55 a 4,04). No hay certeza de que la vitamina D tenga un efecto sobre la mortalidad por todas las causas al alta hospitalaria (evidencia de certeza muy baja). Un estudio informó que nueve de 119 participantes tratados con vitamina D necesitaron ventilación mecánica invasiva en comparación con 17 de 118 participantes del grupo placebo (RR 0,52; IC 95% 0,24 a 1,13). La administración de suplementos de vitamina D podría disminuir la necesidad de ventilación mecánica invasiva, pero la evidencia es incierta (evidencia de certeza baja). No se encontraron datos sobre la calidad de vida. Con respecto a la seguridad de la intervención evaluada, no se incluyeron los datos de un estudio porque no se describió la evaluación de los eventos adversos graves y preocupa que los datos se puedan haber medido de forma inconsistente. Otro estudio informó de vómitos en uno de los 119 participantes inmediatamente después de la ingesta de vitamina D (RR 2,98; IC 95% 0,12 a 72,30). No se sabe si los suplementos de vitamina D se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos (certeza muy baja).

- **Efectividad y seguridad de la administración de suplementos de vitamina D en personas con COVID-19 y enfermedad asintomática o leve.** Se encontró un estudio con 40 personas que no informó sobre los desenlaces prioritarios de esta revisión, sino sobre los datos de eliminación del virus, marcadores inflamatorios y niveles séricos de vitamina D. Los autores informaron que no hubo eventos de hipercalcemia, pero el registro y la evaluación de otros eventos adversos no están claros. Los autores administraron colecalciferol oral en dosis diarias durante al menos 14 días y continuaron con dosis semanales si los niveles sanguíneos de vitamina D eran mayores de 50 ng/ml.

Conclusiones de los autores. Actualmente no hay evidencia suficiente para determinar los efectos beneficiosos ni perjudiciales de la administración de suplementos de vitamina D como tratamiento de la COVID-19. La evidencia de su efectividad es muy incierta y se encontró información limitada sobre la seguridad. Se observó heterogeneidad considerable entre los estudios incluidos, principalmente debido a las diferentes estrategias de administración de suplementos, formulaciones, estado de la vitamina D de los participantes y desenlaces informados. Se necesitan con urgencia ECA bien diseñados y con potencia estadística suficiente, con un procedimiento de asignación al azar apropiado,

comparabilidad de los grupos de estudio y, preferiblemente, doble ciego. Se identificaron 21 estudios en curso y tres completados sin resultados publicados, lo que indica que estas necesidades se abordarán y que los hallazgos de esta revisión están sujetos a cambios en el futuro. Debido al enfoque continuo de este trabajo, la revisión se actualizará periódicamente.

Conclusiones y recomendaciones

A partir del análisis crítico de la información recabada, concluimos que la evidencia es insuficiente para avalar la suplementación con vitamina D con fines preventivos o terapéuticos frente a la posibilidad de infección por el SARS-CoV-2 en el contexto de la actual pandemia de COVID-19. Existe un cuerpo creciente de evidencia de baja confianza que respalda que los niveles séricos adecuados de vitamina D podrían asociarse con menos infecciones y mejores resultados en esta enfermedad, pero no es clara la existencia de una relación causal, a pesar de que existe plausibilidad biológica y evidencia indirecta de un posible rol protector de la vitamina D ante virus respiratorios. Por otro lado, esta vitamina es esencial para la absorción de calcio y fósforo, contribuyendo a la salud ósea y la prevención de osteoporosis, osteomalacia y raquitismo.

Si bien en la práctica clínica se prescriben suplementos de vitamina D en los casos de deficiencia, hay que tener presente que esta biomolécula es de fácil obtención a través de la exposición

al sol y una dieta rica en pescados grasos y huevos. Bastaría con exponerse al sol sin protección durante 10 minutos en verano y durante 20 a 30 minutos en invierno, en los horarios comprendidos entre las 10 am y las 16 pm, con una frecuencia mínima de 3 veces por semana, para lograr niveles adecuados de esta vitamina. Es necesario tener en cuenta que una sobreexposición a la radiación ultravioleta es considerado un factor de riesgo importante para la mayoría de los cánceres de piel. Por otro lado, con la suplementación existe el riesgo de hipervitaminosis D, que puede conducir a calcificaciones cardíacas. Por lo tanto, en cuanto a la relación entre el riesgo y el beneficio, obtenerla de forma natural otorgaría una mayor seguridad.

En conclusión, consideramos que la evidencia analizada es insuficiente para mostrar un beneficio de la suplementación con vitamina D con fines preventivos frente a la infección por COVID-19. Esta intervención debiera reservarse especialmente para casos de deficiencia severa de vitamina D o la imposibilidad de obtenerla naturalmente a través del sol y la dieta. De esta manera se minimizarían los riesgos y se mantendrían niveles adecuados de este micronutriente esencial para el funcionamiento correcto del organismo.

Recibido el 28/05/2021 Aceptado el 28/06/2021
y Publicado el 30/06/2021.

Referencias

- Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):276–292. Available from: 10.1016/s2213-8587(21)00051-6.
- Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *MedRxiv.* 2020; Available from: 10.1101/2020.07.14.20152728.
- Pal R, Banerjee M, Bhadada SK, et al. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2021;1(16). Available from: 10.1007/s40618-021-01614-4.
- Grove A, Osokogu O, Al-Khudairy L, et al. Association between vitamin D supplementation or serum vitamin D level and susceptibility to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 including clinical course, morbidity and mortality outcomes? A systematic review. *BMJ Open.* 2021;11(5):e043737. Available from: 10.1136/bmjopen-2020-043737.
- Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5:CD015043. Available from: 10.1002/14651858.CD015043.
- Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):237–281. Available from: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
- MTeymoori-Rad, Shokri F, Salimi V, et al. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol.* 2019;29(2):e2032–e2032. Available from: 10.1002/rmv.2032;https://dx.doi.org/10.1002/rmv.2032.
- Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;321(2):103–111. Available from: 10.1016/j.mce.2010.02.013;https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2010.02.013.
- Greiller CL, Martineau A. Modulation of the Immune Response to Respiratory Viruses by Vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(6):4240–4270. Available from: 10.3390/nu7064240;https://dx.doi.org/10.3390/nu7064240.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. Available from: 10.1136/bmj.i6583.
- Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(5):R133–R147. Available from: 10.1530/eje-20-0665;https://dx.doi.org/10.1530/eje-20-0665.
- Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222313. Available from: 10.1371/journal.pone.0222313;https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0222313.
- Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011;50(3):194–200. Available from: 10.1016/j.jcv.2010.12.006;https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2010.12.006.
- Kenneth-Weir E, Thenappan T, Bhargava M, et al. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Lond).* 2020;20(4):e107–e108. Available from: 10.7861/clinmed.2020-0301;https://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2020-0301.
- Pérez-Castrillón JL, Casado E, Corral-Gudino L, et al. COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2020;12(4):155–159. Available from: 10.4321/s1889-836x202000400009;https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X202000400009.
- NICE guideline [NG187]. COVID-19 rapid guideline: vitamin D; 2020. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng187 [Last access: 2021-06-28].
- Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, et al. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021;Volume 14:31–38. Available from: 10.2147/rmhp.s291584;https://dx.doi.org/10.2147/rmhp.s291584.
- Teshome A, Adane A, Girma B. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers Media SA;* 2021. Available from: 10.3389/fpubh.2021.624559;https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2021.624559.
- Liu N, Sun J, Wang X, et al. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;104:58–64. Available from: 10.1016/j.ijid.2020.12.077.
- Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, et al. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2021;119:154753–154753. Available from: 10.1016/j.metabol.2021.154753;https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154753.
- Crafa A, Cannarella R, Condorelli RA, et al. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine.* 2021;37:100967. Available from: 10.1016/j.eclinm.2021.100967.

22. Wang Z, Joshi A, Leopold K, et al. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021; Available from: 10.1111/cen.14540.
23. Dramé M, Cofais C, Hentzien M, et al. Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(4):1339. Available from: 10.3390/nu13041339.
24. Akbar MR, Wibowo A, Pranata R, et al. Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated With Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021;8:660420. Available from: 10.3389/fnut.2021.660420.
25. Petrelli F, Luciani A, Perego G, et al. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;211:105883. Available from: 10.1016/j.jsbmb.2021.105883.
26. Kazemi A, Mohammadi V, Aghababae SK, et al. Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr*. 2021;p. nmab012. Available from: 10.1093/advances/nmab012.
27. Wang Z, Joshi A, Leopold K. Association of Vitamin D Deficiency with COVID-19 Infection Severity: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2021; PMID:34160843–34160843.
28. Pereira M, Dantas-Damascena A, Galvão-Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;p. 1–9. Available from: 10.1080/10408398.2020.1841090.

