

Vitamina D, immunità e infiammazione: l'esperienza della pandemia da SARS-CoV-2

VITAMIN D

UpDates

2021;4(3):52-56

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-6>

Pasquale Strazzullo

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Napoli Federico II

INTRODUZIONE

Il sistema biologico della vitamina D comprende metaboliti attivi, enzimi e recettori che danno luogo a effetti genomici e non genomici a livello sistemico. Oltre che impattare sulla salute e sulle proprietà del sistema muscolo-scheletrico, questo sistema si è dimostrato in grado di influenzare numerose funzioni fisiologiche a livello metabolico e cardiovascolare¹. Già da tempo sono stati anche riconosciuti importanti effetti della vitamina D e dei suoi metaboliti sul sistema immunitario e sulle reazioni infiammatorie da questo dipendenti². La recente esplosione della pandemia da COVID-19 ha visto impegnati numerosi centri di ricerca nel tentativo di evidenziare il possibile ruolo della vitamina D relativamente alla suscettibilità all'infezione, all'espressione clinica della malattia e al suo decorso clinico. Questa breve rassegna si propone di sintetizzare lo stato delle conoscenze riguardo il ruolo della vitamina D in relazione a immunità e infiammazione, con particolare attenzione a quanto abbiamo fin qui imparato in relazione al suo impatto sull'infezione da SARS-CoV-2, mentre, per mancanza di spazio, non ne sarà invece preso in considerazione l'impatto sulle patologie di tipo autoimmunitario.

VITAMINA D E RISPOSTA IMMUNITARIA ASPECIFICA (IMMUNITÀ NATURALE)

In corso di infezione, tutti gli elementi cellulari dell'immunità innata, in primis macrofagi e monociti, esprimono in misura rilevante il fattore CYP27B1, che converte la 25(OH)D in 1,25(OH)₂D: quest'ultimo incrementa l'attività antimicrobica di macrofagi e monociti in modo autocrino attraverso il segnale VDR-RXR, che a sua volta stimola la produzione dell'agente antimicrobico catelicidina LL-37. Quest'ultima agisce contro i batteri e i miceti invasori, destabilizzandone la membrana plasmatica ed esercita un'attività antivirale diretta verso numerosi virus respiratori, distrug-

gendone il rivestimento proteico e alterando la vitalità delle cellule bersaglio (Fig. 1). La produzione macrofagica di catelicidina LL-37 è tale che questa, lasciando l'ambiente cellulare, può anche influenzare la funzione dei linfociti circostanti². L'1,25(OH)₂D modula inoltre la differenziazione e la funzione delle cellule APC (*Antigen Presenting Cells*), in primis cellule dendritiche e macrofagi, rendendole più immature e immuno-tolleranti, la qual cosa si traduce in una riduzione della presentazione dell'antigene nonché della produzione dell'interleuchina infiammatoria IL-12 e viceversa un aumento della produzione di IL-10. L'1,25(OH)₂D sopprime inoltre l'espressione dei recettori TLR (*Toll-Like Receptors*) sui monociti e inibisce la produzione di altre citochine infiammatorie, quali IL-2, IL-6 e IL-17. Studi sperimentali hanno inoltre suggerito che la differenziazione dei linfociti NK (*Natural Killer*) possa essere modulata dalla stessa 1,25(OH)₂D^{3,4}.

VITAMINA D E RISPOSTA IMMUNITARIA SPECIFICA (IMMUNITÀ ACQUISITA)

I linfociti T, una volta attivati, sono anch'essi in grado di esprimere il CYP27B1, e quindi la conversione di 25(OH)D a 1,25(OH)₂D, nonché il recettore della vitamina D (VDR). D'altra parte, l'1,25(OH)₂D prodotto da monociti e macrofagi è protagonista di un netto viraggio del sistema verso una condizione di maggiore tolleranza immunitaria, attraverso un'azione sulla proliferazione e la differenziazione degli stessi linfociti T, nel senso di una ridotta formazione di cellule T_H1 e T_H17 e un incremento di cellule T_H2. Ciò si associa a una ridotta espressione di citochine pro-infiammatorie e, viceversa, a un incremento nella produzione di citochine ad azione antagonista^{2,5}. Altri meccanismi di modulazione della flogosi sono l'inibizione dell'espressione di COX-2 e la promozione della differenziazione delle cellule T regolatorie (*Treg*), sia direttamente che indi-

Corrispondenza

Pasquale Strazzullo

pasquale.strazzullo@unina.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

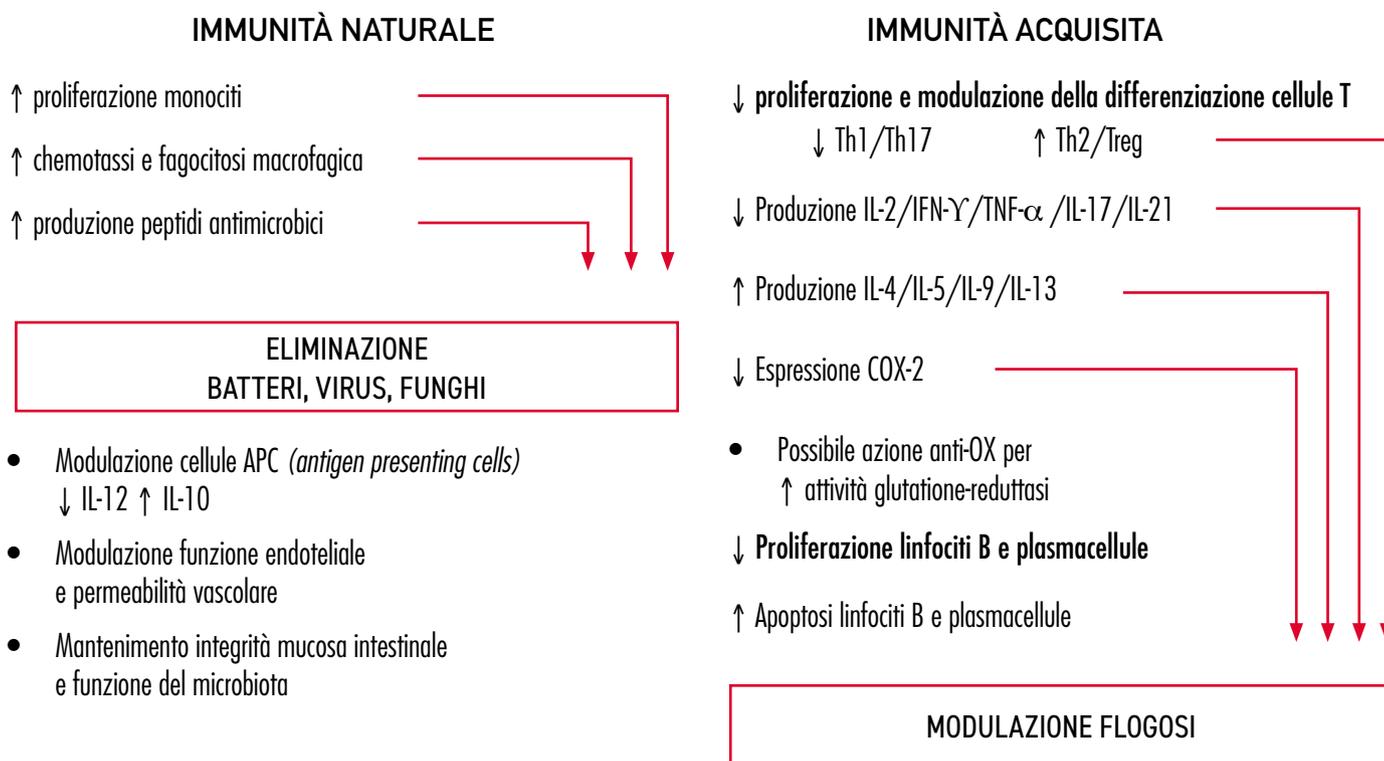
How to cite this article: Strazzullo P. Vitamina D, immunità e infiammazione: l'esperienza della pandemia da SARS-CoV-2. *Vitamin D – Updates* 2021;4(3):52-56. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-6>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

**FIGURA 1.**

Vitamina D e sistema immunitario. La figura sintetizza lo stato attuale delle conoscenze circa gli effetti principali della vitamina D sul sistema immunitario.

rettamente, attraverso l'interazione con le cellule APC ⁶. L'1,25(OH)₂D eserciterebbe inoltre un'azione anti-ossidativa nei confronti dei monociti, incrementando l'attività della glutatione-reduttasi, con conseguente riduzione della formazione di radicali liberi dell'ossigeno ⁷ (Fig. 1).

È stato dimostrato che l'1,25(OH)₂D modula l'attività, oltre che dei linfociti T, anche dei linfociti B. In presenza di un'attivazione del sistema, l'1,25(OH)₂D riduce la formazione delle plasmacellule e induce apoptosi sia dei linfociti B attivati, che delle plasmacellule stesse. Inoltre, inibisce l'attivazione dei linfociti B mediata dalle citochine, agendo sui linfociti *T Helper*, e promuove direttamente la produzione di citochine antinfiammatorie IL-10 e CCR10 da parte dei linfociti B. Infine, sopprime la differenziazione dei linfociti B maturi in plasmacellule e cellule della memoria immunologica (*Memory B Cells*). Si ritiene che queste azioni possano ridurre la probabilità di risposte di tipo autoimmunitario spesso presenti nelle condizioni di risposta infiammatoria accentuata da un agente esterno ⁸.

VITAMINA D E INFEZIONI: LE EVIDENZE CLINICHE

In molti Paesi in via di sviluppo è ancora frequente una forma latente di tubercolosi caratterizzata dalla formazione di un granuloma che circonda il micobatterio nel tentativo di controllarne la proliferazione: allorché quest'azione di contenimento fallisce, il paziente diventa sintomatico e viene formulata la diagnosi di TBC attiva ⁹. In questa condizione la vitamina D sembra giocare un ruolo importante nel combattere l'infezione grazie all'attivazione di macrofagi e monociti e alla produzione di catelicidina. Una metanalisi di 7 studi osservazionali ha mostrato che, in presenza di un deficit di vitamina D, la probabilità di contrarre la TBC è significativamente più alta ¹⁰. Numerosi studi osservazionali hanno anche riportato l'associazione tra bassi livelli di vitamina D circolante e il rischio di sepsi, così come di aumentata morbilità, mortalità e permanenza in terapia intensiva da parte di pazienti settici: questa relazione potrebbe essere spiegata dall'effetto di modulazione da parte dell'1,25(OH)₂D sull'eccessiva espressione di citochine in-

fiammatorie nel paziente critico e anche dalle azioni di tipo non-genomico sull'endotelio vasale orientate a contenere l'aumento della permeabilità vascolare, fattore importante nella patogenesi dello shock settico ². D'altra parte è anche possibile un meccanismo di *reverse-causality*, per il quale i bassi livelli di vitamina D circolante nella sepsi potrebbero essere invece spiegati dalla traslocazione extravascolare di *vitamin D binding protein* e da un incremento dell'attività della 25(OH)D-24 idrossilasi in relazione all'infiammazione sistemica. Purtroppo i trial clinici controllati condotti in corso di sepsi hanno fornito risultati eterogenei, pur se la maggioranza degli studi hanno riscontrato effetti positivi in termini di permanenza in terapia intensiva e di mortalità intra-ospedaliera ¹¹.

Molti studi depongono a favore di un'associazione indipendente tra bassi livelli di vitamina D e incidenza o gravità delle infezioni del tratto respiratorio in bambini e adulti. I virus respiratori penetrano l'epitelio delle vie aeree e causano danno cellulare e tissutale, stimolando la risposta immunitaria con esito di infiammazione delle vie

respiratorie e, nei casi più severi, anche di sindrome da distress respiratorio acuto. L'1,25(OH)₂D esercita un'attività antivirale, favorendo la produzione di agenti antimicrobici, quali la catelicidina, modulando l'espressione dei recettori toll-like dei linfociti, così come la funzione delle cellule NK, e controllando l'eccessiva espressione di citochine pro-infiammatorie. Una recente metanalisi di 25 trial controllati e randomizzati ha dimostrato che la supplementazione di vitamina D₂ e D₃ protegge significativamente verso lo sviluppo di infezioni acute del tratto respiratorio in confronto con il placebo¹².

VITAMINA D E INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Un'intensa reazione infiammatoria è l'elemento chiave dell'impegno polmonare nella patologia virale delle vie respiratorie. Sebbene la produzione di citochine pro-infiammatorie sia un fattore importante nella

risposta all'infezione, una risposta infiammatoria intensa e prolungata è causa di danno tissutale e, nei casi più gravi, può condurre alla sindrome da stress respiratorio acuto e contribuire a un esito fatale. Questa sequenza di eventi è stata ben documentata per l'infezione da SARS-CoV-2 e ha condotto all'uso di farmaci idonei a placare la tempesta citochinica e a ridurre il livello di flogosi nei casi più gravi¹³. L'impatto accertato della vitamina D sulla risposta immunitaria in varie malattie dell'apparato respiratorio, quali la tubercolosi, l'influenza e altre patologie virali, è a supporto di un suo ruolo significativo anche nella risposta immune all'infezione da SARS-CoV-2, nella quale una risposta infiammatoria eccessiva è considerata un fattore responsabile di grave e, a volte irreversibile, danno polmonare, ma anche cardiaco, renale ed epatico nel decorso della malattia¹⁴. A ciò si aggiunge il fatto che il SARS-CoV-2 si lega al recettore

dell'ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina) presente sulla superficie delle cellule epiteliali della mucosa respiratoria, delle cellule alveolari del polmone, delle cellule dell'endotelio vasale e dei macrofagi¹⁵. L'infezione da coronavirus deprime l'espressione del recettore ACE2, induce così un accumulo di angiotensina II a livello multiorgano, incrementando la tempesta citochinica¹⁶. Viceversa, la vitamina D promuove l'espressione del gene del recettore ACE2, oltre a ridurre l'espressione del gene della renina, modulando quindi complessivamente l'attività del sistema renina-angiotensina in senso inibitorio¹⁷. Infine, un ulteriore importante elemento patogenetico è dato dall'attivazione della cascata emocoagulativa con aumento dei valori circolanti di D-dimero e di fibrinogeno e fenomeni tromboembolici diffusi¹⁸. Meccanismo centrale degli eventi trombotici è la generazione di trombina mediata dalla liberazione massiva di *Tissue*

TABELLA I. Rassegna degli studi clinici su vitamina D e infezione da SARS-CoV-2.

Autore	Tipo di studio	Risultati essenziali
Ilie et al. Aging Clin Exp Res 2020	Ecologico	In un confronto tra Paesi europei: a) correlazione inversa tra livello medio di vitamina D circolante e numero di casi di COVID-19 per milione di abitanti ($r = -0,44$; $p = 0,050$); b) correlazione inversa tra livello medio di vitamina D circolante e numero di morti per COVID-19 ($r = -0,43$; $p = 0,050$)
Butler-Laporte et al. PLoS Med 2021	Randomizzazione mendeliana	In uno studio di randomizzazione mendeliana basato su oltre 14.000 casi di COVID-19 e circa 1.300.000 partecipanti senza la malattia, la predisposizione genetica a livelli più alti vs livelli più bassi di 25(OH)D non è risultata associata al rischio di malattia (OR = 0,95; IC 95%: 0,84, 1,08), di ospedalizzazione (OR = 1,09; IC 95%: 0,89, 1,33; $p = 0,41$) e di malattia grave (OR = 0,97; IC 95%: 0,77, 1,22; $p = 0,77$)
Petrelli et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2020	Rassegna sistematica e metanalisi di studi osservazionali	Include 43 studi di tipo trasversale, caso-controllo e di coorte (retrospettivi o prospettici), con oltre 600.000 pazienti complessivi: suggerisce che la deficienza di vitamina D sia associata a una maggiore gravità della malattia da COVID-19 (OR = 2,6; IC 95%: 1,84-3,67; $p < 0,01$) e a una più elevata mortalità (OR = 1,22; IC 95%: 1,04-1,43; $p < 0,01$) rispetto a livelli normali. Qualità degli studi mediamente bassa, elevata eterogeneità e livello di bias elevato relativamente a criteri di selezione dei pazienti, valori soglia utilizzati e fattori di confondimento
Bassetne et al. Metab Clin Exp 2021	Rassegna sistematica e metanalisi di studi osservazionali	Rispetto all'altra rassegna sistematica ha preso in considerazione soltanto 31 studi in quanto pubblicati su riviste soggette a peer-review e ha rilevato a sua volta la tendenza a una più elevata mortalità e a un maggior rischio di ricovero in terapia intensiva e di necessità di ventilazione assistita per i pazienti con valori di 25(OH)D < 20 ng/mL rispetto a quelli con valori più alti: tuttavia questa tendenza non raggiungeva la significatività statistica, anche a causa del minor numero di studi disponibili per ciascun tipo di outcome e, peraltro, la qualità degli studi era generalmente bassa e il livello di eterogeneità cospicuo con elevato rischio di bias
Entrenas Castillo et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2020	Trial clinico	Tra 76 pazienti ospedalizzati per COVID-19 (di cui solo 50 aveva ricevuto un trattamento che comprendeva calcifediolo), solo per 1 paziente trattato con calcifediolo è stato necessario il ricorso alla terapia intensiva contro la metà dei pazienti non trattati ($p < 0,001$)
Rastogi et al. J Postgrad Med 2020	Trial clinico	In un trial su pazienti COVID-19 con valori di 25(OH)D < 20 ng/mL, randomizzati a trattamento con colecalciferolo ($n = 16$) o placebo ($n = 24$), dopo 2 settimane il 62,5% dei trattati risultava negativo a SARS-CoV-2 vs 20,8% dei controlli. Nel primo gruppo si è avuta riduzione del fibrinogeno ma non di CRP, procalcitonina, ferritina e D-dimero sierici
Murai et al. JAMA 2021	Trial clinico	In un trial su 240 pazienti COVID-19, randomizzati per metà a una singola dose orale di 200.000 UI di vitamina D ₃ e per l'altra metà a placebo, non sono state rilevate differenze nella durata del ricovero, ricorso alla terapia intensiva o alla ventilazione assistita e mortalità

Factor (TF) secondaria al danno vascolare infiammatorio. A tale riguardo, i metaboliti della vitamina D hanno mostrato la capacità di regolare la cascata emocoagulativa, riducendo l'espressione e l'attività del TF e, viceversa, aumentando l'espressione della trombomodulina (TM) ¹⁹.

All'evidenza degli studi di patologia clinica si aggiungono, purtroppo in direzione non univoca, i risultati della ricerca clinica ed epidemiologica. Uno studio ecologico condotto in 20 Paesi europei ha riportato una correlazione inversa tra il livello medio di vitamina D circolante in ciascun Paese e la rispettiva incidenza di COVID-19, così come tra livello medio di vitamina D e numero di morti da COVID-19 ²⁰.

Sono state pubblicate due rassegne sistematiche e relative meta-analisi di studi osservazionali sulla relazione tra vitamina D e infezione da SARS-CoV-2: entrambe hanno incluso osservazioni trasversali (*cross-sectional*), confronti caso-controllo, studi di coorte retrospettivi o prospettici. La meta-analisi di Petrelli et al. ha incluso 43 studi con oltre 600.000 pazienti complessivi e ha suggerito che la deficienza di vitamina D sia associata a una maggiore gravità della malattia da COVID-19 (OR = 2,6; IC 95%: 1,84-3,67; $p < 0,01$) e a una più elevata mortalità (OR = 1,22; IC 95%: 1,04-1,43; $p < 0,01$) rispetto a livelli normali ²¹. La seconda, di Bassatne et al., ha preso in considerazione soltanto 31 studi in quanto pubblicati su riviste soggette a peer-review e ha rilevato a sua volta la tendenza a una più elevata mortalità e a un maggior rischio di ricovero in terapia intensiva e di necessità di ventilazione assistita per i pazienti con valori di 25(OH)D < 20 ng/mL rispetto a quelli con valori più alti: tuttavia questa tendenza non raggiungeva la significatività statistica, anche a causa del minor numero di studi disponibili per ciascun tipo di outcome e, peraltro, la qualità degli studi era generalmente bassa e il livello di eterogeneità riscontrato nell'analisi molto elevato ²².

Sempre nell'ambito degli studi osservazionali, si è aggiunto recentemente uno studio di randomizzazione mendeliana che, contrapponendo soggetti con predisposizione genetica a valori plasmatici più bassi o più alti di 25(OH)D, non ha riscontrato differenze relativamente a suscettibilità a contrarre l'infezione da SARS-CoV-2, necessità di ricovero ospedaliero e severità della malat-

tia ²³. Un limite importante di questo lavoro è però che esso non includeva soggetti con valori di 25(OH)D < 20 ng/mL.

Sono tre al momento i trial clinici completati e disponibili. Il primo, su 76 pazienti ospedalizzati per COVID-19, di cui 50 in trattamento con calcifediolo e 26 utilizzati come controlli, solo per 1 paziente trattato su 50 si è reso necessario il ricovero in terapia intensiva a confronto del 50% dei pazienti non trattati ²⁴. In un secondo piccolo trial in India di pazienti COVID-19 con valori di 25(OH)D < 20 ng/mL, randomizzati a trattamento con colecalciferolo ($n = 16$) o placebo ($n = 24$), dopo due settimane circa, due terzi dei partecipanti trattati risultavano negativi a SARS-CoV-2 vs circa un quinto dei controlli. Inoltre, nel gruppo in trattamento si sono ridotti i livelli plasmatici di fibrinogeno (ma non quelli di CRP, procalcitonina, ferritina e D-dimero) ²⁵. In un trial con 240 pazienti COVID-19 randomizzati per metà a una singola dose orale di 200.000 UI di vitamina D₃ e per l'altra metà a placebo, non sono state rilevate differenze nei diversi outcome clinici analizzati ²⁶. Tutti e tre i trial finora pubblicati presentano un rischio di bias significativo legato soprattutto ai metodi di selezione dei pazienti e alle modalità di randomizzazione.

In conclusione, l'evidenza fornita dagli studi sperimentali circa il ruolo fisiologico della vitamina D nella regolazione delle funzioni del sistema immunitario è ampia e robusta. Sembra inoltre accertato a livello clinico-epidemiologico il beneficio derivante dal mantenimento di adeguati livelli di vitamina D nella prevenzione delle infezioni acute delle vie respiratorie. Per quanto riguarda il paziente con infezione da SARS-CoV-2, esistono numerosi segnali secondo i quali la vitamina D potrebbe esercitare un'efficace azione protettiva attraverso la modulazione della risposta immunologica, l'attenuazione della tempesta citochinica e della risposta infiammatoria, la conservazione dell'integrità della barriera epiteliale polmonare e l'azione antitrombotica a sua volta correlata all'azione antinfiammatoria e di modulazione del sistema renina-angiotensina. Non è tuttavia ancora disponibile un'evidenza conclusiva circa gli effetti della supplementazione nel paziente COVID-19, in quanto i risultati dei diversi studi osservazionali e dei pochi trial clinici oggi disponibili non sono univoci, pur manifestando nel complesso la tendenza a un effetto favore-

vole. Le discrepanze tra i diversi studi sono spiegabili in base al contributo di numerosi fattori: le piccole dimensioni di molti degli studi condotti, l'eterogeneità nella selezione dei pazienti e nello stadio di malattia, le diversità nel cut-off utilizzato per definire la carenza di vitamina D ovvero nelle dosi e nelle modalità di somministrazione della vitamina, la possibilità che il livello di 25(OH)D circolante non rifletta la reale biodisponibilità della vitamina e dei suoi metaboliti nell'organismo e, ancora, la possibilità di un'ampia variabilità inter-individuale nella risposta alla supplementazione per effetto di fattori genetici e/o acquisiti (ad es. la presenza di obesità).

Resta dunque chiara la necessità di attendere i risultati degli ulteriori trial tuttora in corso ²², alcuni dei quali di notevoli dimensioni.

Bibliografia

- Zittermann A. Vitamin D status, supplementation and cardiovascular disease. *Anticancer Res* 2018;38:1179-1186. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12338>
- Baek F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
- Aranow, C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med* 2011;59:881-886. <https://doi.org/10.2311/JIM.0b013e31821b8755>
- Bscheider M, Butcher EC. Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. *Immunology* 2016;148:227-236. <https://doi.org/10.1111/imm.12610>
- Kongsbak M, Levring TB, Geisler C, et al. The vitamin d receptor and T cell function. *Front Immunol* 2013;4:148. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00148>
- Wang Q, He Y, Shen Y, et al. Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. *J Biol Chem* 2014;289:11681-11694. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.517581>
- Jain SK, Micinski D. Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;437: 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.06.004>
- Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃

- on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179:1634-1647. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1634>
- 9 Sasindran SJ, Torrelles JB. Mycobacterium Tuberculosis infection and inflammation: what is beneficial for the host and for the bacterium? *Front Microbiol* 2011;2:2. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00002>
 - 10 Aibana O, Huang CC, Aboud S, et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: a nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002907. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002907>
 - 11 Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of Vitamin D on human health and disease. *Nutrients* 2020;12:2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
 - 12 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. *Br Med J* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
 - 13 Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, et al. COVID-19: immunology and treatment options. *Clin Immunol* 2020;215:108448. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>
 - 14 Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20:269-270. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>
 - 15 Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
 - 16 Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
 - 17 Giménez VMM, Sanz RL, Marón FJM, et al. Vitamin D-RAAS connection: an integrative standpoint into cardiovascular and neuroinflammatory disorders. *Curr Protein Pept Sci* 2020;21:948-954. <https://doi.org/10.2174/1389203721666200606220719>
 - 18 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
 - 19 Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of Tumor Necrosis Factor and oxidized LDL. *Circulation* 2000;102:2867-2872. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.23.2867>
 - 20 Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:1195-1198. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
 - 21 Petrelli F, Luciani A, Peregó 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105883>
 - 22 Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, et al. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): a systematic review and meta-analysis. *Metab Clin Exper* 2021;119:154753. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154753>
 - 23 Butler-Laporte G, Nakanishi T, Mooser V, et al. Vitamin D and COVID-19 susceptibility and severity in the COVID-19 Host Genetics Initiative: a Mendelian randomization study. *PLoS Med* 2021;18:e1003605. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003605>
 - 24 Entrenas Castillo M, Entrenas Costa IM, Vaquero Barrios JM, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;203:105751. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
 - 25 Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J* 2020. <https://doi.org/10.1136/postgrad-medj-2020-139065>
 - 26 Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. 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* 2021;17:2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848>