

Vitamina D, rischio di infezione da SARS-CoV-2 e severità COVID-19: dubbi, possibilità ed evidenze

Giovanni Lombardi

Laboratorio di Biochimica Sperimentale e Biologia Molecolare, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, Italia; Dipartimento di Atletica e Riabilitazione Motoria, Università di Scienze Motorie di Poznań, Poznań, Polonia; Coordinatore del Gruppo di Studio inter-societario SIBioC-SIOMMMS "Biochimica Clinica e Metabolismo del Tessuto Osseo e del Tessuto Muscolare"; Membro del Working Group IFCC "Bone Markers"

INTRODUZIONE

Vitamina D è un regolatore chiave di sviluppo e maturazione di tutti i *lineages* immunitari. La supplementazione, in caso di carenza, ha mostrato effetti positivi verso le infezioni respiratorie acute, sebbene non riduca l'incidenza di eventi seri.

Molti report, basati sulle osservazioni effettuate durante la prima ondata pandemica in Italia, hanno suggerito l'associazione tra carenza di vitamina D, rischio di infezione da SARS-CoV-2, incidenza e severità di COVID-19, mortalità. Osservazioni speculative, che mettevano in relazione la più alta prevalenza di ipovitaminosi D tra i paesi europei e l'altissima prevalenza di infezioni SARS-CoV-2 e COVID-19 in Italia, e soprattutto nelle regioni settentrionali, hanno definito l'associazione tra i due eventi senza verificarne il nesso di causalità e senza escluderne la casualità. Status vitaminico D, rischio di infezione e sviluppo di forme gravi della patologia sono fenomeni complessi dipendenti da innumerevoli variabili la cui complessa relazione di interdipendenza non può essere descritta dalla loro mera sommatoria. Pertanto, solo studi svolti in ampie coorti e non prescinderenti da variabili fondamentali possono assumere una rilevanza epidemiologica ¹.

RUOLO DELLA VITAMINA D NELLE RISPOSTE IMMUNITARIE INNATA E ADATTATIVA

La vitamina D ha ruoli rilevanti in ambito di immunità innata, attraverso l'azione antimicrobica [regolazione di metabolismo marziale, autofagia e funzione barriera degli epitelii, stress ossidativo, espressione di composti ad attività antimicrobica (defensine, catelicidine) e *toll-like receptors*], di modulazione della risposta adattativa e induzione di tolleranza ¹.

Più nello specifico, l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ svolge, di per sé, attività antimicrobica in quanto in grado di indurre l'espressione di catelicidina e β -defensina 2, proteine con efficacia antimicrobica sia diretta che indiretta (attraverso la stimolazione della chemiotassi delle cellule del sistema immunitario, inducendo l'espressione di citochine pro-infiammatorie e determinando la rimozione di cellule infette nel tratto respiratorio). L'espressione di β -defensina 2 è stimolata dalla vitamina D anche attraverso l'induzione di *nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein* (NOD2) ². Inoltre, l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inibisce l'espressione di epcidina e determina, pertanto, l'eliminazione del blocco epcidina-mediato dell'esportazione di ferro dipendente da ferroportina: il risultato netto è l'aumentato efflusso di ferro dalla cellula infettata e, conseguentemente, la riduzione della disponibilità di questo elemento per la crescita microbica ³. A onore del vero, gli effetti antimicrobici della vitamina D sono molteplici e includono, anche, la stimolazione della funzione barriera degli epitelii intestinale ⁴ e alveolare ⁵, della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) ⁶, della funzione neutrofilica ⁷ e delle attività fagocitiche e autofagocitiche (attraverso l'induzione degli effettori chiave dell'autofagia: LC3, beclina 1 e PI3K γ 3) dei macrofagi ⁸. Sia l'induzione di catelicidina e defensine, sia la stimolazione delle vie pro-autofagiche in cellule presentanti l'antigene hanno un importante effetto anti-virale e, rispettivamente, di inibizione della replicazione dei virus ⁹ e di aiuto nella *clearance* delle particelle virali ¹⁰. In ambito di immunità adattativa, il calcitriolo limita l'attivazione dei linfociti T ¹¹ e induce l'espressione di fenotipi regolatori (Treg) che mediano la tolleranza immunitaria e limitano risposte immuni abnormi e lo *shift* fenotipico

Corrispondenza

Giovanni Lombardi

giovanni.lombardi@grupposandonato.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Lombardi G. Vitamina D, rischio di infezione da SARS-CoV-2 e severità COVID-19: dubbi, possibilità ed evidenze. *Vitamin D – Updates* 2022;5(3):83-89. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2022-6>

© 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>

da T helper Th1/Th17 a Th2 (da pro-infiammatorio a regolatorio)¹².

L'efficacia dell'azione della vitamina D è funzione dell'attività del suo recettore, VDR. Infatti, polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) nel gene VDR hanno effetti sulla responsività della proteina e sono stati associati a numerose disfunzioni immunitarie: rispetto ai genotipi CT e CC, il genotipo TT del polimorfismo FokI, ad esempio, è stato associato a un maggior rischio di infezioni da virus respiratorio sinciziale (SCV)¹³.

VITAMINA D E RISCHIO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2

L'ipotesi di un ruolo della vitamina D nella suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 deriva, in parte, dall'osservazione dell'alta prevalenza di ipocalcemia (50%) tra i pazienti ospedalizzati durante le epidemie di Ebola (2016) e SARS (2003). Fino all'80% dei pazienti COVID-19 ospedalizzati in Italia, durante la prima ondata, riportava $[Ca^{2+}] < 1,18$ mmol/L. Il calcio libero è necessario per interazione virus-cellula (via proteina spike e ACE2), replicazione virale e risposta infiammatoria all'infezione. L'associazione tra status vitaminico D e rischio di infezione potrebbe essere, almeno in parte, conseguente alla deregolazione dell'omeostasi (fosfo)calcica¹⁴. Che il calcio sia fondamentale nel processo di infezione è dimostrato, tra le altre cose, dal fatto che il blocco farmacologico dei canali del calcio *L-type* rallenta la velocità di replicazione del deltacoronavirus suino¹⁵.

Il calcio libero intracellulare è richiesto durante la risposta a SARS mediata dal complesso dell'inflammasoma NOD-, LRR- e *pyrin domain-containing protein 3* (NLRP3)^{16,17}. Durante l'infezione da coronavirus, incluso SARS-CoV-2, il calcio media la fusione dell'*envelope* virale con la membrana della cellula ospite: le subunità S1/S2 della proteina virale di fusione spike (S) interagiscono in maniera calcio-dipendente con il macchinario endocitico della cellula ospite e/o con il dominio transmembrana di ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*), il designato recettore di SARS-CoV-2 espresso dalle cellule degli epitelii alveolare, intestinale e tubulare renale, da cardiomiociti e cellule endoteliali^{18,19}.

Numerosi sono gli articoli pubblicati a supporto dell'ipotesi dell'esistenza di una associazione tra status vitaminico D e rischio di infezione da SARS-CoV-2. Tra i primi studi in questo senso, una ricerca statunitense, che

ha preso in analisi 191.779 soggetti, nel trimestre compreso tra metà marzo e metà giugno 2020, ha evidenziato una forte associazione anche dopo aggiustamento per fattori demografici (quali latitudine, etnia, genere, età)²⁰.

Una recentissima revisione sistematica identifica una relazione inversa tra basse temperature, indice UV, *cloud-free vitamin D UV dose* (UVDVF) e prevalenza di COVID-19, in Europa²¹. Di contro, un nostro studio (2021), condotto su 101.035 soggetti dell'area di Milano, che ha posto in relazione il periodo pre-pandemico (2019) e i periodi comprendenti le cosiddette "prima" (gen-ago 2020) e "seconda ondata" (giu-nov 2020), non ha evidenziato alcuna relazione diretta tra indici di esposizione solare, livelli di 25(OH)D e infezione da SARS-CoV-2. Inoltre, non ha identificato alcuna relazione tra 25(OH)D e confinamento domestico durante i lockdown presupponendo all'esistenza di altre variabili non considerabili²².

Rilevanti sono gli studi effettuati sulle casistiche da biobanca: in 348.598 partecipanti alla *UK Biobank* (37-73 anni), l'associazione tra 25(OH)D e rischio di infezione viene persa dopo aggiustamento per fattori confondenti e provenienza etnica^{23,24}. Fattore rilevante, ma spesso non riportato negli studi, è la supplementazione.

Data la grande quantità (e varietà) di studi sull'argomento, è necessario il supporto delle metanalisi. Buona parte di esse identifica un'associazione inversa tra deficienza di vitamina D e rischio di infezione da SARS-CoV-2 (Tab. I). Alcuni di questi report, però, evidenziano la forte dipendenza di questa associazione da altre variabili come l'età avanzata, comorbidità (es. diabete, ipertensione, adiposità) e, eventualmente, l'appartenenza al genere maschile. Emerge, pertanto, l'impossibilità di stabilire se la carenza vitaminica rappresenti una causa dell'aumentato rischio di infezione o, piuttosto, rifletta (o sia conseguente a) una condizione fisiopatologica che di per sé aumenta il rischio di infezione.

VITAMINA D E SEVERITÀ COVID-19

Lo scenario attuale suggerisce l'associazione tra ipovitaminosi D e severità di COVID-19 ma è altresì evidente che comorbidità ed età hanno un ruolo decisamente più rilevante. Ciononostante, l'ipovitaminosi D cronica può predisporre allo sviluppo di comorbidità ed essere, pertanto, determinante più o meno indiretto della severità della malattia: difatti, età avanzata e sovrappeso

sono associati sia a decorso COVID-19 più severo sia a ipovitaminosi D³⁶.

Per la vitamina D è stato ipotizzato un ruolo in *acute respiratory distress syndromes* (ARDS). ACE2, che come riportato in precedenza funge da sito di attracco per la proteina virale S, è un enzima che converte angiotensina II (Ang-II) in angiotensina 1-7 [Ang(1-7)]. Quest'ultima ha azione vasodilatatrice, antinfiammatoria e di protezione dal danno d'organo³⁷. A seguito del legame con la proteina S, il complesso ACE2-particella virale viene internalizzato e, pertanto, l'attività enzimatica di ACE2 risulta down-regolata. La down-regolazione di ACE2 è associata a una risposta infiammatoria abnorme che può causare danno tissutale che determina, a sua volta, ulteriore down-regolazione di ACE2. Questo processo può esitare nella sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS)^{38,39}. La vitamina D ha un ruolo protettivo verso ARDS data la capacità di inibire l'espressione di renina e dell'attività dell'asse ACE/Ang-II/AT1R e di stimolare, invece, l'asse ACE2/Ang(1-7)/MasG (recettore Mas associato a proteina G). Pertanto, la vitamina D agisce da modulatore endocrino negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)^{40,41}. Proprio la risposta infiammatoria abnorme (tempesta citochinica), conseguente all'infezione da SARS-CoV-2, è responsabile dello sviluppo di COVID-19 e, in alcuni casi, di manifestazioni di severità crescente⁴².

La cosiddetta "tempesta citochinica", caratterizzata dal massivo e sostenuto rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF α , IFN γ), è responsabile dei sintomi e del danno d'organo (a carico, soprattutto, di polmoni e cuore). Di queste citochine, IL-6 è risultata associata a prognosi e mortalità in casi COVID-19 severi (livelli circolanti 2,9 volte quelli registrati nei casi meno gravi). I dati disponibili supportano il ruolo della vitamina D nel mitigare la tempesta citochinica attraverso l'induzione di mediatori antinfiammatori (IL-10, IL-4, TGF β). Inoltre, come descritto in precedenza, l'induzione da parte di 1,25(OH)₂D dell'espressione dei fenotipi a funzione più propriamente antinfiammatoria e regolatoria Th2 e T-reg, a spese di quelli pro-infiammatori Th1/Th17 e più prominentemente coinvolti nello *storm* citochinico, potrebbe avere un effetto nel mitigare la risposta iperinfiammatoria e, pertanto, le manifestazioni di COVID-19¹⁴.

Uno studio Iraniano, basato su dati raccolti durante la prima ondata (fino a maggio 2020), riporta che dei pazienti ospedalizzati

TABELLA I.

Sommario dei risultati ottenuti da metanalisi relative all'associazione tra livelli circolanti di 25(OH)D e rischio di infezione da SARS-CoV-2.

N. studi inclusi Disegno degli studi	Pazienti	Associazione con rischio di infezione	Data analisi	Ref.
8 CS, Re-Co	≤ 18 anni Europa, Nord America	Sì (deficienza)	06-2021	25
13 Co, RCT	49-69 anni (età media) Asia, Australia, Europa, Nord America, Sud America	No (insufficienza, deficienza)	06-2021	26
72 CC, CS, Os, Pr-Co, Re-Co, RCT	/ Asia, Europa, nord Africa, Nord America, sud America	Sì	05-2021	27
49 Pr, Re	35-85 anni (età media/mediana) Asia, Europa, Nord America, Sud America, Nord Africa	Sì (deficienza grave, deficienza, insufficienza)	03-2021	28
43 CC, CS, Os, Pop, Pr, Pr-Co, Re, Re-CC, Reg	35-90 anni (mediana età) Asia, Europa, Nord Africa, Nord America	Sì (deficienza)	01-2021	29
21 CC, CS-Co	47-81 anni (età media) Asia, Europa, Nord America	Sì	12-2020	30
23 Re	35-77 anni (età media/mediana) Asia, Europa, Nord America	Sì (deficienza)	12-2020	31
14 CS, Pr-Os, Re-Os	46-81 anni (età media/mediana) /	Sì	12-2020	32
34 CC, Co, CS, RCT	42-88 anni (età media) Europa, Asia, Nord America	No	12-2020	33
14 CC, Co, CS	/ Asia, Europa, Nord America	Sì (insufficienza)	12-2020	34
10 CC	Asia, Europa, Nord America	Sì (deficienza, insufficienza)	9-2020	35

CC: studio caso-controllo; Co: studio di coorte; CS: studio *cross-sectional*; Os: studio osservazionale; Pop: studio di popolazione; Pr: studio prospettico; RCT: trial randomizzato controllato; Re: studio retrospettivo; Reg: registro di popolazione.

per COVID-19, il 74% presentava una malattia severa e, di questi, il 32,8% presentava uno status vitaminico D adeguato. Livelli sufficienti di vitamina D associavano con una condizione clinica meno severa, riduzione della mortalità, livelli di CRP più bassi e una conta relativa di linfociti più elevata. Dei pazienti deceduti, di età superiore ai 40 anni, solo il 9,7% presentava livelli sufficienti di vitamina D contro il 20% che, invece, presentava livelli < 30 ng/mL⁴³. Dello stesso periodo è uno studio Italiano che ha preso in considerazione 61 pazienti ospedalizzati per COVID-19 evidenziando che il 72,1% di essi presentava livelli di 25(OH)D < 20 ng/mL (di cui il 57,4% addirittura inferiori a 15 ng/mL). I valori di pressione parziale di ossigeno arterioso e CRP, come pure la severità della patologia, sono risultati associati allo status vitaminico D⁴⁴.

Anche l'ipocalcemia conseguente a ipovitaminosi D è stata associata a una prognosi peggiore. L'ipocalcemia è risultata più

frequente in maschi e anziani e i livelli di calcio sono risultati inversamente associati a CRP, LDH e rischio di ricovero in terapia intensiva (ICU). Inoltre $[Ca^{2+}] < 2,00$ mmol/L all'ammissione associavano con condizioni cliniche peggiori, incidenza di danno d'organo e shock settico e mortalità a 28 giorni. La concentrazione di calcio sierico ha, effettivamente, un valore prognostico definito da una AUC di 0,73¹.

Come si evince dalla raccolta di metanalisi (Tab. II), se livelli bassi di vitamina D sembrano associare con una sintomatologia più severa e un maggior rischio di ospedalizzazione, meno definita è, invece, l'associazione con altri outcome, e in particolare con rischio di ricorso alla ventilazione meccanica, ammissione a ICU e mortalità. In una delle revisioni sistematiche più recenti, che include 20 studi e 12.806 pazienti di età compresa tra 42 e 81 anni, non è stata riscontrata alcuna differenza tra soggetti ipo- e normovitaminosi in fatto di mortalità, ammissione a ICU,

supporto alla ventilazione e durata dell'ospedalizzazione⁴⁵. Similmente, l'analisi di 6 studi e 1.424 pazienti, non evidenzia alcuna differenza nei livelli di 25(OH)D tra pazienti COVID-19 severi e non severi, come pure nessuna associazione con la mortalità⁴⁶.

È evidente l'ampia varietà, e la discrepanza, di risultati tra i vari studi e i relativi bias. Uno fra tutti è la relazione temporale tra dosaggio di vitamina D e diagnosi di COVID-19 che, nei diversi studi, varia dai 12 mesi antecedenti alla valutazione contestuale.

Riguardo l'utilità della supplementazione con vitamina D, una metanalisi di 6 RCT e 551 pazienti COVID-19 supporta l'efficacia dell'intervento in termini di accesso a ICU, mortalità e positività al test PCR⁴⁹. Risultati simili emergono da una metanalisi di revisioni sistematiche⁵⁰. Dalle metanalisi pubblicate (a giugno 2022) emerge, invece, che l'intervento di supplementazione ha una efficacia limitata (Tab. III). Anche in questo caso, la grande varietà nel disegno

TABELLA II.

Sommario dei risultati ottenuti da metanalisi relative all'associazione tra livelli circolanti di 25(OH)D e outcome clinici di COVID-19.

N. studi inclusi Disegno degli studi	Pazienti	Associazione inversa con outcome					Data analisi	Ref.
		Severità/ ospedalizzazione	Durata malattia/ ospedalizzazione	Ventilazione meccanica	Ammissione ICU	Mortalità		
13 Co, RCT	49-69 anni (media) Asia, Australia, Europa, Nord America	/	/	/	No	No	06-2021	26
8 CS, Re-Co	≤ 18 anni Europa, Nord America	Si	/	/	/	/	06-2021	25
72 CC, CS, Os, Pr-Co, Re-Co, RCT	Asia, Europa, Nord Africa, Nord America, Sud America	Si	/	/	/	Si	05-2021	27
49 Pr, Re	35-85 anni (media/mediana) Asia, Europa, Nord America, Sud America, Nord Africa	Si	/	/	Si	Si	03-2021	28
8 Po	/ Asia, Europa, Nord America	/	/	/	/	Si	03-2021	47
43 Co, CS, Os, Os-CC, Pr, Re, Re-CC, Reg	35-90 anni (mediana) Asia, Europa, Nord Africa, Nord America	Si	/	/	/	Si	01-2021	29
21 CC, CS	47-81 anni (media) Asia, Europa, Nord America	Si	/	/	/	No	12-2020	30
23 Re	35-77 anni (media/mediana) Asia, Europa, Nord America	Si	/	/	/	No	12-2020	31
17 Os	/ Europa, Asia, Medio Oriente, Nord America	Si	Si	/	No	Si	12-2020	48
14 CS, Pr-Os, Re-Os	46-81 anni (media/mediana) /	Si	/	/	/	Si (σ, diabete, ipertensione)	12-2020	32
34 CC, Co, CS, RCT	42-88 anni (media) Europa, Asia, Nord America	No	No	No	No	No	12-2020	33

CC: studio caso-controllo; Co: studio di coorte; CS: studio *cross-sectional*; Os: studio osservazionale; Pop: studio di popolazione; Pr: studio prospettico; RCT: trial randomizzato controllato; Re: studio retrospettivo; Reg: registro di popolazione.

degli studi e delle coorti considerate rende difficile trarre delle conclusioni generali. Dal punto di vista fisiologico, merita attenzione *vitamin D binding protein* (VDBP) che, oltre a legare ad alta affinità l'1,25(OH)₂D, interviene nella regolazione della risposta immunitaria innata e neutralizza G-actina libera, rilasciata in grandi quantità a seguito di morte cellulare in ARDS e stimola potente risposta infiammatoria, coagulazione intravascolare, degranolazione vescicolare, chemotrazione leucocitaria⁵¹.

VITAMINA D ED EFFICACIA VACCINALE

L'introduzione di trattamenti efficaci nel prevenire le forme COVID-19 severe, e

in particolare i vaccini, è stata il punto di svolta. A oggi mancano report sull'associazione tra livelli di vitamina D (ed eventuale supplementazione) e l'efficacia vaccinale. L'associazione positiva tra 25(OH)D e titolo anticorpale è stata rilevata in uno studio britannico dopo 8 settimane dalla prima dose di BNT162b2⁵⁸ ma non in una popolazione greca dopo seconda dose⁵⁹.

CONCLUSIONI

Nonostante le numerose osservazioni, l'associazione causa-effetto tra status vitaminico D, rischio di infezione da SARS-CoV-2 e severità di COVID-19 non è stata stabilita. È ragionevole supporre che uno status vitaminico

D adeguato rispecchi una omeostasi bilanciata e, pertanto, favorisca una risposta più efficace all'infezione¹⁴. A supporto, una recente revisione sistematica identifica la deficienza di micronutrienti, inclusi calcio e vitamina D, come variabile rilevante per rischio di ammissione a ICU, intubazione e morte⁶⁰. Altri Autori sostengono che, data la comprovata sicurezza della supplementazione con vitamina D, la sola possibilità di una associazione giustifica l'implementazione di protocolli di trattamento.

Un aspetto poco considerato, ma meritevole di approfondimento in termini preventivi di eventuali future epidemie, è rappresentato dall'effetto di insufficienza/deficienza croni-

TABELLA III.

Sommario dei risultati ottenuti da metanalisi relative agli effetti della supplementazione con vitamina D su rischio di infezione da SARS-CoV-2 e outcome clinici di COVID-19.

N. studi inclusi	Disegno degli studi	Pazienti e intervento	Associazione inversa con outcome					Mortalità	Data analisi	Ref.
			Rischio infezione	Severità/ ospedalizzazione	Durata malattia/ ospedalizzazione	Ventilazione meccanica	Ammissione ICU			
23	Co, Pr-Co, Re, Re-CC, Re-Co, RCT	15-103 anni Asia, Europa, Nord America, Sud America							01-2022	33
		Prevenzione primaria	No	No	/	/	/	/		
		Prevenzione secondaria	/	n.d.	/	/	/	/		
		Prevenzione terziaria	/	/	/	/	Si	Si		
8	Os, RCT	53-88 anni (media) Asia, Europa, Sud America	/	/	/	Si	Si	No	07-2021	52
2	RCT	49-69 anni (età media) Europa, Sud America	/	/	/	/	No	No	06-2021	26
13	CC, Co, CS, Os, Pr, Re, RCT	45-90 anni (media, mediana) Asia, Europa, Sud America	/	/	/	/	Si	Si	06-2021	53
		Supplementazione pre-diagnosi e/o post-diagnosi								
4	CC, CS, EKO, Re-Co	49-74 anni (mediana) Europa	/	No	/	/	/	No	06-2021	54
5	Os, RCT	53-88 anni (media) Asia, Europa, Sud America	/	/	/	No	No	No	05-2021	55
		Supplementazione dopo diagnosi								
10	Co, CS, Os, Pr-CS, Re, Re-CC, Re-Os, RCT	53-88 anni (media) Europa, Asia, Sud America							03-2021	56
		Supplementazione post-diagnosi								
		• Alte dosi • Basse dosi	/	/	/	/	No Si	No Si		
3	Re-CC, RCT	Europa, Sud America	/	/	/	/	Si	No	12-2020	57

CC: studio caso-controllo; Co: studio di coorte; CS: studio *cross-sectional*; EKO: studio ecologico; Os: studio osservazionale; Pr: studio prospettico; RCT: trial randomizzato controllato; Re: studio retrospettivo.

ca che potrebbe rappresentare una causa, o concausa, più plausibile della carenza attuale, delle disfunzioni alla base dell'aumentato rischio di eventi avversi.

Ringraziamenti

Questo studio è supportato e finanziato dal Ministero della Salute - "Ricerca Corrente".

Bibliografia

- Ferrari D, Locatelli M, Briguglio M, et al. Is there a link between vitamin D status, SARS-CoV-2 infection risk and COVID-19 severity? *Cell Biochem Funct* 2021;39:35-47. <https://doi.org/10.1002/cbf.3597>
- Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem* 2010;285:2227-2231. <https://doi.org/10.1074/jbc.C109.071225>
- Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:564-572. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013040355>
- Kong J, Zhang Z, Musch MW, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G208-G216. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00398.2007>
- Shi YY, Liu TJ, Fu JH, et al. Vitamin D/VDR signaling attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by maintaining the integrity of the pulmonary epithelial barrier. *Mol Med Rep* 2016;13:1186-1194. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4685>
- Gough ME, Graviss EA, May EE. The dynamic immunomodulatory effects of vitamin D3 during *Mycobacterium* infection. *Innate Immun* 2017;23:506-523. <https://doi.org/10.1177/1753425917719143>
- Subramanian K, Bergman P, Henriques-Normark B. Vitamin D promotes pneumococcal killing and modulates inflammatory responses in primary human Neutrophils. *J Innate Immun* 2017;9:375-386. <https://doi.org/10.1159/000455969>
- Mushegian AA. Autophagy and vitamin D. *Sci Signal* 2017;10:eaan2526. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aan2526>
- Ahmed A, Siman-Tov G, Hall G, et al. Human Antimicrobial Peptides as Therapeutics for Viral Infections. *Viruses* 2019;11:704. <https://doi.org/10.3390/v11080704>
- Mao J, Lin E, He L, et al. Autophagy and Viral Infection. *Adv Exp Med Biol* 2019;1209:55-78. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0606-2_5
- van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93-101. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.002>
- Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:23-33. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.127209>
- Laplana M, Royo JL, Fibla J. Vitamin D Receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: a meta-analysis. *Gene* 2018;678:384-394. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.017>
- Ulivieri FM, Banfi G, Camozzi V, et al. Vitamin D in the COVID-19 era: a review with recommendations from a G.I.O.S.E.G. expert panel. *Endocrine* 2021;72:597-603. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02749-3>
- Bai D, Fang L, Xia S, et al. Porcine deltacoronavirus (PDCoV) modulates calcium influx to favor viral replication. *Virology* 2020;539:38-48. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2019.10.011>
- Nieto-Torres JL, Verdía-Baguena C, Jimenez-Guardeno JM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology* 2015;485:330-9. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.08.010>
- Lai AL, Millet JK, Daniel S, et al. The SARS-CoV fusion peptide forms an extended bipartite fusion platform that perturbs membrane order in a calcium-dependent manner. *J Mol Biol* 2017;429:3875-3892. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.10.017>
- Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology* 2018;517:3-8. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.015>
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181:281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One* 2020;15:e0239252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>
- Mukherjee SB, Gorohovski A, Merzon E, et al. Seasonal UV exposure and vitamin D: association with the dynamics of COVID-19 transmission in Europe. *FEBS Open Bio* 2022;12:106-117. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13309>
- Ferrari D, Locatelli M, Faraldi M, et al. Changes in 25(OH) vitamin D levels during the SARS-CoV-2 outbreak: lockdown-related effects and first-to-second wave difference-an observational study from Northern Italy. *Biology (Basel)* 2021;10:237. <https://doi.org/10.3390/biology10030237>
- Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:561-565. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>
- Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, et al. Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25(OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. *J Public Health (Oxf)* 2020;42:451-460. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa095>
- Shah K, Varna VP, Pandya A, et al. Low vitamin D levels and prognosis in a COVID-19 pediatric population: a systematic review. *QJM* 2021;114:447-453. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab202>
- Chen J, Mei K, Xie L, et al. Low vitamin D levels do not aggravate COVID-19 risk or death, and vitamin D supplementation does not improve outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and GRADE assessment of cohort studies and RCTs. *Nutr J* 2021;20:89. <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00744-y>
- Dissanayake HA, de Silva NL, Sumantilleke M, et al. Prognostic and therapeutic role of vitamin D in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:1484-1502. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab892>
- Chiadini I, Gatti D, Soranna D, et al. Vitamin D status and SARS-CoV-2 infection and COVID-19 clinical outcomes. *Front Public Health* 2021;9:736665. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.736665>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105883>
- Kaya MO, Pamukcu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Health* 2021;43:e2021074. <https://doi.org/10.4178/epih.e2021074>
- Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, et al. The role of vitamin D in

- the age of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14675. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14675>
- 32 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. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.660420>
- 33 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. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154753>
- 34 Teshome A, Adane A, Girma B, et al. The impact of vitamin D level on COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* 2021;9:624559. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.624559>
- 35 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.077>
- 36 Biesalski HK. Obesity, vitamin D deficiency and old age a serious combination with respect to coronavirus disease-2019 severity and outcome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2020;24:18-24. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000700>
- 37 Patel S, Rauf A, Khan H, et al. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): the ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother* 2017;94:317-325. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>
- 38 Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
- 39 Wosten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol* 2011;225:618-627. <https://doi.org/10.1002/path.2987>
- 40 Grace JA, Klein S, Herath CB, et al. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;145:874-884.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.036>
- 41 Xu J, Yang J, Chen J, et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep* 2017;16:7432-7438. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7546>
- 42 Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol* 2020;183:R133-R147. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0665>
- 43 Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One* 2020;15:e0239799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799>
- 44 Adami G, Giollo A, Fassio A, et al. Vitamin D and disease severity in coronavirus disease 19 (COVID-19). *Reumatismo* 2020;72:189-196. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2020.1333>
- 45 Hu Y, Kung J, Cave A, et al. Effects of vitamin D serum level on morbidity and mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2022;25:84-92. <https://doi.org/10.18433/jpps32590>
- 46 Halim C, Mirza AF, Sari MI. The Association between TNF-alpha, IL-6, and vitamin D levels and COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens* 2022;11:195. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020195>
- 47 Borsche L, Glauner B, von Mendel J. COVID-19 mortality risk correlates inversely with vitamin D3 Status, and a mortality rate close to zero could theoretically be achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: results of a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2021;13:3596. <https://doi.org/10.3390/nu13103596>
- 48 Wang Z, Joshi A, Leopold K, et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;96:281-287. <https://doi.org/10.1111/cen.14540>
- 49 Varikasuvu SR, Thangappazham B, Vykunta A, et al. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2022;20:907-913. <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2035217>
- 50 Shah K, V PV, Sharma U, et al. Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity? - a systematic review. *QJM* 2022;hcac040. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac040>
- 51 Speeckaert MM, Delanghe JR. Association between low vitamin D and COVID-19: don't forget the vitamin D binding protein. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:1207-1208.
- 52 Szarpak L, Filipiak KJ, Gasecka A, et al. Vitamin D supplementation to treat SARS-CoV-2 positive patients. Evidence from meta-analysis. *Cardiol J* 2022;29:188-196. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0122>
- 53 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* 2022;45:53-68. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01614-4>
- 54 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:e043737. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043737>
- 55 Rawat D, Roy A, Maitra S, et al. Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15:102189.
- 56 Tentolouris N, Samakidou G, Eleftheriadou I, et al. The effect of vitamin D supplementation on mortality and intensive care unit admission of COVID-19 patients. A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Metab Res Rev* 2022;38:e3517. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3517>
- 57 Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM* 2021;114:175-181. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab009>
- 58 Piec I, Cook L, Dervisevic S, et al. Age and vitamin D affect the magnitude of the antibody response to the first dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *Curr Res Transl Med* 2022;70:103344. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2022.103344>
- 59 Parthymou A, Habeos EE, Habeos GI, et al. Factors associated with anti-SARS-CoV-2 antibody titres 3 months post-vaccination with the second dose of BNT162b2 vaccine: a longitudinal observational cohort study in western Greece. *BMJ Open* 2022;12:e057084. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057084>
- 60 Pechlivanidou E, Vlachakis D, Tsarouhas K, et al. The prognostic role of micronutrient status and supplements in COVID-19 outcomes: a systematic review. *Food Chem Toxicol* 2022;162:112901. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112901>