

# COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000400009>

**Pérez Castrillón JL<sup>1</sup>, Casado E<sup>2</sup>, Corral Gudino L<sup>1</sup>, Gómez Alonso C<sup>3</sup>, Peris P<sup>4</sup>, Riancho JA<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid (España)

<sup>2</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Parc Tauli. Sabadell (España)

<sup>3</sup> Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo (España)

<sup>4</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Clínico. Barcelona (España)

<sup>5</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D ejerce su efecto fundamentalmente a través de su metabolito activo, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, mediante su unión a un receptor cuya distribución por las diferentes células del organismo es muy amplia. Este receptor regula la expresión de genes implicados en diferentes funciones biológicas, incluyendo desarrollo de órganos, control del ciclo celular, metabolismo fosfocálcico, detoxificación, y control de la inmunidad innata y adaptativa<sup>1,2</sup>. La regulación del receptor de la vitamina D viene determinada por factores ambientales, genéticos y epigenéticos que interactúan entre sí.

La vitamina D incrementa la absorción intestinal y la reabsorción tubular de calcio, inhibiendo la síntesis de PTH. Ello conduce a disminución del recambio óseo, lo que contribuye al mantenimiento de su resistencia y la reducción del riesgo de fracturas. Además, ejerce un efecto intraóseo, facilitando la mineralización de la matriz, lo que previene el desarrollo de raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos. Se han publicado numerosos estudios que muestran una asociación entre niveles bajos de vitamina D y diversas enfermedades crónicas, como el cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, esclerosis múltiple y enfermedades infecciosas, entre otras<sup>3</sup>. Estas asociaciones pueden explicarse a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos relacionados con el déficit de vitamina D.

Durante el año 2020 se ha producido la pandemia derivada de la COVID-19 con un elevado índice de contagiosidad y mortalidad. La gravedad del proceso ha obligado a aplicar medidas terapéuticas sin una clara evidencia científica<sup>4</sup>. Muchas de ellas no han mostrado eficacia en posteriores estudios de cohortes y ensayos clínicos de diferente naturaleza, por lo que han sido retiradas. Algunas han mostrado utilidad en determinados periodos de la enfermedad.

La vitamina D es una hormona cuya deficiencia se ha asociado a numerosas enfermedades agudas y crónicas, tanto óseas como extraóseas. Sin embargo, los estudios realizados para demostrar la causalidad de la asociación, en general, no han sido positivos. El hecho de que diversos factores de riesgo asociados a la incidencia y gravedad de la COVID-19, como la latitud norte, la edad avanzada, las

razas no caucásicas, la hipertensión arterial y la diabetes, también se hayan asociado con la deficiencia de la vitamina D<sup>5</sup>, sugiere la posible relación entre infección por COVID-19 y deficiencia de vitamina D.

Esto lleva a plantear las siguientes cuestiones:

- ¿Existe una relación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de infección por coronavirus?
- ¿Existe una explicación biológica de esta asociación?
- ¿La administración de vitamina D a los individuos deficientes puede prevenir la infección o alterar su gravedad?
- ¿Cuál es la relación riesgo/beneficio de su administración?

### ¿Existe una relación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de infección por coronavirus SARS-COV-2?

Aunque no todos los datos son uniformes, sí parece observarse una relación, no necesariamente causal, entre deficiencia de vitamina D y la incidencia y mortalidad por COVID-19.

### ¿Existe una relación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de infección por coronavirus?

Inicialmente se observó que la mortalidad por COVID-19 era superior en latitudes norte, lo que podría deberse a una disminución de la producción de vitamina D por efecto de la radiación ultravioleta. Sin embargo, España e Italia, localizadas al sur, presentaron una mortalidad muy elevada, a la vez que una alta prevalencia de hipovitaminosis D<sup>6</sup>. Illie *et al.*<sup>7</sup> llevaron a cabo un estudio ecológico en 20 países europeos, observando una relación inversa de los niveles de vitamina D con la incidencia de COVID-19 ( $r: -0,443$ ;  $p=0,05$ ) y la mortalidad por la enfermedad ( $r: -0,4378$ ;  $p=0,05$ ). En otro estudio realizado en 117 países, se observó una asociación entre latitud y mortalidad ( $p<0,033$ ), tras ajustar por la edad<sup>8</sup>. Meltzer *et al.*<sup>9</sup>, en una cohorte de 489 pacientes, con un 75% de mujeres, observaron que el riesgo de padecer infección por COVID-19 se asociaba a edad avanzada, raza no caucásica y deficiencia de vitamina D. El riesgo de infección en los individuos con suficiencia de vitamina D era



del 12,2%, frente al 21,6% de los que tenían insuficiencia ( $p=0,02$ ). D'Avalio *et al.*<sup>10</sup> encontraron que los pacientes con PCR positiva tenían unos niveles de vitamina D de 11,1 ng/ml, mientras que, entre los que tenían PCR para COVID-19 negativa, los niveles eran de 24,6 ng/ml;  $p=0,004$ . Otro estudio relacionó los niveles de vitamina D con la mortalidad, de tal manera que los pacientes con vitamina D inferior a 10 ng/ml tenían un 50% de probabilidades de morir, frente al 5% de los que tenían un nivel superior; aunque el tamaño muestral del estudio era pequeño<sup>11</sup>. Hernández *et al.*<sup>12</sup> encontraron niveles más bajos de vitamina D en pacientes hospitalizados, sin relación con la severidad de la enfermedad, aunque observaron una relación inversa con los niveles de ferritina y dímero D, ambos parámetros relacionados con la gravedad de la infección.

La relación entre bajos niveles de vitamina D y riesgo de infección por COVID-19 ha sido observado en un meta-análisis reciente<sup>13</sup>. Pereira *et al.*<sup>14</sup> realizaron un meta-análisis que incluyó 8.176 pacientes con infección por COVID-19. Estos autores no encontraron relación entre deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de infección, pero sí con la gravedad de la misma. Tampoco encontró asociación entre vitamina D y COVID-19 un estudio realizado en Inglaterra con muestras de biobanco<sup>15</sup>. Hay que tener en cuenta que, en pacientes críticos, hay una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, aunque desconocemos si la misma es un "espectador inocente", un marcador de gravedad o un factor de riesgo real y modificable. La estimulación de la  $1\alpha$ -hidroxilasa renal ante procesos inflamatorios hace que la asociación de diversos procesos agudos tenga la posibilidad de ser efecto más que causa, siendo los niveles de 25-hidroxivitamina D un reactante de fase aguda negativo<sup>16</sup>.

Por tanto, aunque los estudios realizados tienen planteamientos diferentes y sus resultados no son uniformes, en general se observa una asociación, no necesariamente causal, entre la deficiencia de vitamina D y la incidencia y mortalidad por COVID-19.

#### ¿Existe una explicación biológica de la asociación entre la deficiencia por vitamina D e incidencia y mortalidad?

La vitamina D puede jugar un efecto protector gracias a:

- El mantenimiento de la integridad del epitelio.
- La estimulación de la producción de péptidos antimicrobianos.
- La reducción de la respuesta inflamatoria.
- La modificación de la relación entre ECA/ECA2 al incrementar la expresión de ECA2.

#### ¿Existe una explicación biológica de la asociación entre deficiencia por vitamina D e incidencia y mortalidad?

La vitamina D puede intervenir en la reducción de la incidencia y mortalidad por COVID-19 a través de diversos mecanismos, como el mantenimiento de la integridad epitelial, la producción de péptidos antimicrobianos, la reducción de la respuesta inflamatoria y la modificación de la relación entre ECA/ECA2 (enzima convertidor de la angiotensina clásico/enzima convertidor de la angiotensina 2) al incrementar la expresión de ECA2.

a) Integridad epitelial: la vitamina D estimula la expresión de *gap protein* y *tight junction protein* que ayudan a mantener la integridad del epitelio impidiendo la penetración del virus. Además, actúa de forma indirecta estimulando la autofagia y facilitando la muerte de células epiteliales ocupadas por el virus. Este efecto lo realiza a través de modulación de la vía metabólica mTOR<sup>17</sup>.

b) Producción de péptidos antimicrobianos: el 25-hidroxicolecalciferol se transforma en 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) a nivel de monocitos y macrófagos que expresan CYP27B1 ( $1\alpha$ -hidroxilasa), y facilita el desarrollo de células presentadoras de antígenos. El calcitriol estimula la producción de catelicidina, defensina y NOD2 (*nucleotide binding oligomerization domain-containing protein 2*), facilitando la destrucción de microorganismos. Además, aumenta la síntesis de hepcidina, que acumula hierro a nivel celular, impidiendo su empleo por los microorganismos, y estimula la producción de óxido nítrico y superóxido. Todas estas proteínas tienen una acción antiviral y se producen por estimulación de la inmunidad innata<sup>18,19</sup>.

c) La estimulación de la inmunidad innata, mediada por la vitamina D, disminuye la proliferación de linfocitos T *helper* tipos 1 y 17 e incrementa la de linfocitos T *helper* 2 y de linfocitos T reguladores. El resultado es un descenso de las citocinas proinflamatorias (IL1, IL6, IL12, TNF $\alpha$ , IL17 e interferón  $\gamma$ ) y un incremento de citocinas antiinflamatorias (IL10). Este descenso de citocinas inflamatorias puede ser mediado a través de la vía metabólica de NF $\kappa$ B. Todos estos efectos modifican la inmunidad adquirida<sup>17,20</sup>.

d) La entrada del SARS-COV-2 en las células del organismo, y, por tanto, el inicio del proceso infeccioso, se realiza a través del receptor ECA2. Se produce un fenómeno paradójico, ya que el ECA2 se expresa menos intensamente en varones y ancianos que, por otra parte, son los que presentan un mayor riesgo de infección grave por COVID-19<sup>21</sup>. La vitamina D es un potente inhibidor de la renina, por lo que su administración facilita un descenso de la relación ECA clásico/ECA2 que disminuye la morbi-mortalidad cardiovascular.

Todos estos hechos representan las bases biológicas que podrían explicar el posible efecto beneficioso de la vitamina D.

#### ¿La administración de vitamina D a los individuos deficientes puede prevenir la infección o alterar su gravedad?

Las evidencias para indicar la administración de vitamina D en la prevención o tratamiento de la COVID-19 son escasas y presentan numerosas limitaciones.

En estos momentos desconocemos el umbral de vitamina D que se debe alcanzar para conseguir el objetivo, el metabolito más idóneo o las dosis que deben utilizarse.

#### ¿La administración de vitamina D a los individuos deficientes puede prevenir la infección o alterar su gravedad?

Un meta-análisis que incluyó más de 11.000 pacientes, procedentes de 25 ensayos clínicos, mostró un efecto beneficioso de la vitamina D en la reducción de enfermedades infecciosas del tracto respiratorio. El efecto era mayor en situaciones con deficiencia grave de vitamina D (<10 ng/ml) y con administraciones diarias o semanales<sup>22</sup>. Teniendo en cuenta estos datos, la existencia de hipovitaminosis D en pacientes con COVID-19 y una explicación biológica que ofrece plausibilidad a un efecto beneficioso, se han planteado 18 ensayos clínicos que tratan de demostrar esta hipótesis<sup>10</sup>. Los efectos beneficiosos podrían tener lugar tanto en las fases virémicas precoces, impidiendo el desarrollo de la enfermedad, como en fases tardías hiperinflamatorias.

Tabla 1. Estudios de vitamina D-COVID-19

Autor	Tipos de estudio	Población (N)	Suplemento	Objetivo	Resultados	Comentario
Fasano <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Casos/Controles	Pacientes con enfermedad de Parkinson (1.486)	No establecido	Incidencia de COVID-19	12,4% vs. 22,9% (p=0,010)	Los que reciben suplementos tienen menos incidencia
Annawailer C <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Casos/Controles	Institucionalizados (7)	Colecalciferol 50.000 UI/mes (previo) 80.000-100.000 UI/2-3 meses (previo) 80.000 UI bolo único tras diagnóstico	Mortalidad	6,9% vs. 31,3% (p=0,017) 18,8% vs. 31,3% (p=0,5)	Los que reciben vitamina D en el año previo tienen menos mortalidad, pero no los que la reciben tras el diagnóstico. Las dosis son superiores a las recomendadas habitualmente
Annawailer G <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Casos/Controles	Institucionalizados (66)	Colecalciferol bolo de 80.000 UI previo o tras diagnóstico	Mortalidad	17,5% vs. 55,6% (p=0,023)	Los que reciben vitamina D tienen menos mortalidad. Las dosis son superiores a las recomendadas habitualmente
Tan CW <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Casos/Controles	Ingresados por COVID-19 (43)	Colecalciferol (1.000 UI/día), magnesio, vitamina B12	Morbilidad	17,6% vs. 61,5% ingreso en UCI (p=0,006)	Los que reciben vitamina D necesitan menos oxigenoterapia y/o ingreso en UCI
Cereceda E <i>et al.</i> <sup>27</sup>	Casos/Controles	Pacientes con COVID-19: enfermedad Parkinson (105), cuidadores (92), hospitalizados (127)	Colecalciferol ≥800UI/día en 38 individuos	Mortalidad intrahospitalaria	OR=1,78 (0,64-4,91; p=0,26)	Los que reciben vitamina D tienen una mayor tendencia a morir
Entrenas-Castillo <i>et al.</i> <sup>28</sup>	Ensayo clínico piloto abierto, aleatorizado y doble ciego	Ingresados por neumonía COVID-19 (76; 50 tratados y 26 no tratados)	Calcifediol 64.000 UI/1ª semana y posteriormente 16.000 UI/semana hasta el alta o ingreso en UCI	Ingreso en UCI	2% vs. 50% (p<0,001)	Los que reciben vitamina D ingresan menos en UCI aunque los factores de riesgo no están equilibrados entre grupos. Las dosis son superiores a las recomendadas

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Sin embargo, las evidencias disponibles hasta ahora son muy escasas. Se han publicado varios estudios de casos/controles que podemos denominar cuasi-experimentales y un estudio piloto a partir de una cohorte de pacientes infectados con neumonía (Tabla 1). El tamaño muestral de los mismos es pequeño, salvo uno de ellos que incluyó 1.476 pacientes. Se han obtenido algunos resultados favorables, aunque debe tenerse en cuenta las limitaciones que presentan<sup>23-28</sup>. No hay datos sobre los valores de 25-hidroxivitamina D basales ni finales, aunque todos ellos valoran variables de resultado importantes, como incidencia de enfermedad y mortalidad.

Algunos estudios en población geriátrica institucionalizada que analizan el efecto de bolos de colecalciferol (80.000 UI) previos y/o en el momento de la infección, reportan mejor evolución de la enfermedad y una disminución de la mortalidad, mientras que en otros estudios de las mismas características este efecto se observa en los individuos que son tratados con bolos periódicos de colecalciferol durante el año previo a la infección<sup>24,25</sup>. En ambos casos las dosis utilizadas son superiores a las recomendadas. En un estudio realizado en China con una cohorte de

pacientes asintomáticos con COVID-19 se valoró el efecto de la administración de suplementos asociando colecalciferol (1.000 UI), magnesio y vitamina B12 sobre la evolución de la enfermedad<sup>26</sup>. Los que recibieron suplementos ingresaron menos en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y necesitaron menos oxigenoterapia. Sin embargo, otro estudio, con colecalciferol, no confirmó esos datos. La administración de suplementos se asoció a una tendencia al incremento de mortalidad, aunque sin alcanzar la significación estadística<sup>27</sup>. No obstante, es importante mencionar las limitaciones metodológicas de dichos estudios. El único estudio con calcifediol (25-hidroxivitamina D) se ha realizado en España y muestra una reducción de la gravedad de la enfermedad y de la mortalidad. Se usaron dosis relativamente elevadas de calcifediol (0,532 mg, seguido de 0,266 mg a los 3 y 7 días y posteriormente semanal hasta el alta del paciente), sin determinaciones de vitamina D basales ni durante el tratamiento, por lo que podrían plantear dudas de seguridad<sup>28</sup>. De hecho, con la administración de calcifediol (0,266 mg) de forma quincenal se alcanzan concentraciones de 25-hidroxivitamina D mayores de 30 ng/ml en la mayoría de individuos y, si bien

con este tipo de dosificación no se ha descrito el desarrollo de hipercalcemia, alrededor del 38% de individuos presenta concentraciones superiores a 60 ng/ml<sup>29</sup>. Otro estudio con dosificación semanal mostró concentraciones medias de 93,2±32,4 ng/ml<sup>30</sup>. Aunque parece razonable emplear suplementos más rápidos y potentes para alcanzar concentraciones suficientes de vitamina D, es aconsejable considerar juiciosamente la dosis y frecuencia de administración.

En estos momentos se desconoce cuál es el umbral óptimo de vitamina D que debemos conseguir en la prevención o tratamiento frente a la COVID-19 para alcanzar el objetivo, así como las dosis que deben utilizarse. En un estudio realizado en China con un tamaño muestral pequeño (62 casos y 80 controles), situaban este umbral en 16,5 ng/ml<sup>31</sup>. Parece razonable conseguir niveles por encima de 20 ng/ml y preferiblemente por encima de 30 ng/ml.

Como conclusión, podemos decir que las evidencias para indicar el empleo de vitamina D en la prevención y/o tratamiento de la COVID-19 son escasas y con numerosas limitaciones, sin tener evidencia clínica suficiente para recomendar uno u otro metabolito.

#### ¿Cuál es la relación riesgo/beneficio de su administración?

A la espera de que se publiquen ensayos clínicos que confirmen o no su utilidad, la relación riesgo/beneficio podría ser favorable al empleo de vitamina D en uso compasivo (fuera de indicación) en la prevención y tratamiento de la COVID-19 en pacientes de riesgo, en los que podría ser razonable prevenir o tratar el déficit, dado el efecto beneficioso conocido sobre inmunidad e infecciones respiratorias.

#### ¿Cuál es la relación riesgo/beneficio de su administración?

En la infección por SARS-COV-2 se han empleado diversos tratamientos, con una cierta base biológica de su posible

utilidad, pero sin evidencias que los sustentaran. Además de las medidas eficaces puestas en marcha (uso de mascarillas, separación, reducción del contacto social), es necesario encontrar alguna medida farmacológica que disminuya la incidencia de la infección (prevención) o mejore su pronóstico (terapéutica). Como se ha mencionado antes, se ha observado una mayor frecuencia de hipovitaminosis D en pacientes con COVID-19. Este hallazgo ha sido observado previamente también en enfermedades crónicas y en alguna enfermedad aguda, como las infecciones respiratorias. Sin embargo, no ha sido establecida claramente la causalidad de esta asociación. En el caso de la infección por SARS-COV-2 existe una plausibilidad biológica para el posible efecto beneficioso de la vitamina D. Sin embargo, las evidencias disponibles son escasas, aunque, con sus limitaciones, tienden a mostrar un efecto favorable.

Al emplear como “uso compasivo” un fármaco sin suficientes evidencias clínicas, debe valorarse la relación riesgo/beneficio. Así, el primer aspecto a considerar es la seguridad. Los suplementos de vitamina D son seguros, con muy pocos casos de toxicidad, entre los que la hipercalcemia la manifestación más grave. Se considera que la administración de 10.000 UI/día de colecalciferol ó 4.000 UI/día de calcifediol es segura<sup>32</sup>. Se ha establecido un umbral de seguridad de los niveles séricos de 25-hidroxitamina D en 80 ng/ml, mientras que a partir de los 100 ng/ml podrían aparecer manifestaciones clínicas. Lewiecki<sup>33</sup>, en un editorial reciente, comenta que la vitamina D en el tratamiento de la COVID-19 no es peligrosa y es improbable que cause daño. La relación riesgo/beneficio podría ser favorable al empleo de vitamina D en uso compasivo, fuera de indicación, en la prevención y tratamiento de la COVID-19, a la espera de que se publiquen los ensayos clínicos que confirmen o no su utilidad. Sin embargo, dado el efecto beneficioso conocido sobre la inmunidad y las infecciones respiratorias, parece razonable prevenir o tratar el déficit en pacientes de riesgo.

**Conflicto de intereses:** José Luis Pérez Castrillón ha participado en ensayos clínicos, grupos de trabajo, ponencias de formación y asistencia a congresos médicos financiados por FAES, Italfármaco y Gebro-Pharma. Enrique Casado ha recibido honorarios por conferencias, asesoría científica o financiación a congresos de parte de Italfármaco, Gebro, FAES y Angelini.



Luis Corral Gudino no tiene conflictos de interés relevantes para este artículo.

Carlos Gómez Alonso ha participado en ensayos clínicos, grupos de trabajo, ponencias de formación y asistencia a congresos médicos financiados por FAES, Italfarmaco y Gebro-Pharma.

Pilar Peris ha colaborado como ponente con Amgen, Lilly, Kyowa Kirin, UCB y Angelini Pharma.

Jose A. Riancho no tiene conflictos de interés relevantes para este artículo.

## Bibliografía

1. Long MD, Sucheston-Campbell LE, Campbell MJ. Vitamin D receptor and RXR receptor in the postgenomic era. *J Cell Physiol.* 2015;230:758-66.
2. Brown AJ, Dusso A. Vitamin D. *Am J Physiol.* 1999;277:F157-75.
3. Bouillon R, Marcocci C, Carmelit, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;40:1109-51.
4. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288:192-206.
5. Bergman P. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. *J Intern Med.* 2021;289:131-3.
6. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity- plausibility linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med.* 2021;289:97-115.
7. Illie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Ag Clin Exp Res.* 2020;32:1195-8.
8. Rhodes J, Dunstan F, Laird E, Subramanian S, Kenny RA. COVID-19 mortality increases with northerly latitude after adjustment for age suggesting a link with ultraviolet and vitamin D. *BMJ Nutr Prev Health.* 2020;3:118-20.
9. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Voves T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2019722.
10. D'Avolio AV, Avataneo A, Manca J, Cusato J, De Nicolo A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-Co-V-2. *Nutrients.* 2020;12:1359.
11. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2020 Aug 9;1-7.
12. Hernandez JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, García-Unzueta M, Hernandez-Hernandez MA, Lopez-Hoyos M, et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 27:dga733.
13. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes. A systematic review and meta-analysis. *Int J Inf Dis.* 2021;104:58-64.
14. Pereira M, Damascena AD, Galvao Azevedo LM, Olivera TA, Da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020 Nov 4;1-9.
15. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK biobank. *Eur J Nutr.* 2020;26:1-4.
16. Le Fevre ML. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015;20:162:133-40.
17. Bilezikian JP, Bikle D, Hewinson M, Lazaretti-Castro M, Gupta A, Madhavan MV, et al. Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020;183:R133-47.
18. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020;13:1373-80.
19. Mohan M, Cherlan JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *Plos Pathogens.* 2020;16:e1008874.
20. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12:988.
21. Martin Gimenez VM, Inserra F, Tajer CD. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci.* 2020;254:117808.
22. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper R, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Brit Med J.* 2017;356:16583.
23. Fasano A, Cereda E, Barichella M, Casani E, Ferri V, Zecchinelli AL, et al. COVID-19 in Parkinson's disease patients living in Lombardy, Italy. *Mov Dis.* 2020;35:1089-93.
24. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: The GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients.* 2020;12:3377.
25. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de L'Épervier C, Sabatier JM, Lafaie L, Celiarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: a quasi-experimental study. *J Ster Biochem Mol Biol.* 2020;204:105771.
26. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Zhi Cherng BP, Ean The Y, Yee Thien S, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition.* 2020;79-80:111017.
27. Cereda E, Bogliolo L, Lobascio F, Barichella M, Zecchinelli AL, Pezzoli G, et al. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Nutrition.* 2021;82:111055.
28. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa L, Vaquero Barrios JM, Alcalá Diaz JF, Lopez Miranda J, Bouillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Ster Biochem Mol Biol.* 2020;203:105571.
29. Olmos JM, Arnaiz F, Hernández JL, Olmos-Martínez JM, González-Macías J. Calcidiol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2018;10:89-95.
30. Navarro-Valverde C, Sosa M, Alhambra MR, Quesada JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Ster Biochem Mol Biol.* 2016;164:205-8.
31. Ye K, Tang F, Liao X, Shaw BA, Deng M, Huang G, et al. Does serum vitamin D level affect COVID-19 infection and its severity? A case-control study. *J Am Coll Nutr.* 2020;13:1-8.
32. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2010;21:1121-32.
33. Lewiecki M. Vitamin D and COVID-19: Is something better than nothing? *Osteoporos Sarcopenia.* 2020;6:95-6.