Infecciones y Autoinmunidad: El Sistema Inmune y la Vitamina D - Una Revisión Sistemática

Autores: Sunil J. Wimalawansa

Fuente del artículo traducido:

Wimalawansa, S. J. (2023). Infections and Autoimmunity-The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients*.

RESUMEN

Tanto la autoinmunidad como la vitamina D, en sus formas 25(OH)D (calcifediol) y 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), desempeñan roles críticos en la protección contra patógenos invasivos, reduciendo los riesgos de enfermedades autoinmunes y manteniendo la salud. Por el contrario, niveles bajos de 25(OH)D aumentan la susceptibilidad a infecciones y al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Esta revisión sistemática examina los mecanismos y efectos de la vitamina D en la mejora de la inmunidad innata y adquirida contra microorganismos, así como en la prevención de enfermedades autoinmunes. El estudio evaluó la calidad de la evidencia sobre biología, fisiología y aspectos de la salud humana relacionados con la vitamina D en infecciones y enfermedades autoinmunes, en artículos científicos revisados por expertos y publicados en inglés. La búsqueda y análisis siguieron las directrices PRISMA. Los datos indican claramente que mantener concentraciones séricas de 25(OH)D por encima de 50 ng/mL se asocia con una reducción significativa del riesgo de infecciones virales y bacterianas, sepsis y enfermedades autoinmunes.

La mayoría de los ensayos controlados aleatorizados bien diseñados y con suficiente duración respaldaron de manera significativa los beneficios de la vitamina D. Prácticamente todos los estudios que no pudieron concluir beneficios o fueron ambiguos presentaron errores importantes en el diseño del estudio. El tratamiento de la deficiencia de vitamina D representa menos del 0.01% del costo de investigar el empeoramiento de comorbilidades asociadas con la hipovitaminosis D. A pesar de los beneficios económicos, la prevalencia de deficiencia de vitamina D sigue siendo alta a nivel mundial. Esto fue evidente entre aquellos que fallecieron por COVID-19 en 2020/21, ya que la mayoría presentaba una grave deficiencia de vitamina D. Sin embargo, resulta sorprendente la falta de directrices por parte de organizaciones de salud y compañías de seguros sobre el uso de la vitamina D como terapia complementaria. Los datos confirman que mantener concentraciones séricas de 25(OH)D por encima de 50 ng/mL (125 nmol/L) (y por encima de 40 ng/mL en la población) reduce los riesgos de brotes comunitarios, sepsis y trastornos autoinmunes. Mantener tales concentraciones en el 97.5% de las personas es factible mediante una exposición solar segura diaria (excepto en países lejanos al ecuador durante el invierno) o consumiendo entre 5000 y 8000 UI de suplementos de vitamina D al día (dosis promedio, para adultos no obesos, ~70 a 90 UI/kg de peso corporal). Aquellos con malabsorción gastrointestinal, obesidad o que consumen medicamentos que aumentan el catabolismo de la vitamina D, así como algunas otras afecciones específicas, requieren una ingesta mucho mayor. Esta revisión sistemática evalúa las acciones no clásicas de la vitamina D, con énfasis particular en la infección y autoinmunidad relacionadas con el sistema inmunológico.

1. INTRODUCCION

En humanos, se espera que la mayor parte de la necesidad de vitamina D sea producida por la exposición a la luz solar similar a la del verano, con al menos un tercio de la parte superior del cuerpo expuesta directamente al sol **[1]**. El mejor momento para la exposición solar es entre las 10:30 a.m. y la 1:30 p.m. (cuando la sombra es más corta que la altura), ya que los rayos ultravioleta B (UVB) solares inciden en un ángulo más directo (cenit), permitiendo una mejor

penetración en la piel **[2,3]**. Dado que la mayoría de la vitamina D debería ser sintetizada a partir de los rayos UVB del sol, la exposición solar insuficiente es la causa más común de deficiencia de vitamina D **[4-7]**, ya que la mayoría de personas tienden a evitar exponerse al sol. Aunque el 40% de los habitantes de países occidentales consumen suplementos (en su mayoría en dosis insuficientes), menos del 5% lo hace en países en desarrollo. Más del 50% de la población mundial presenta concentraciones insuficientes de vitamina D en un momento dado **[8,9]**.

Por ende, a nivel global, la deficiencia de vitamina D representa un importante problema de salud pública, similar a una pandemia que ha superado a la deficiencia de hierro como la deficiencia nutricional más común en el mundo. Como se detalla a continuación, la deficiencia de vitamina D está asociada con numerosas enfermedades crónicas y aumenta significativamente el riesgo de infecciones **[10-13]**. A pesar de esto, ni los gobiernos ni las entidades de salud abordan este crucial problema de salud pública: la hipovitaminosis D. Esta deficiencia contribuye al aumento de enfermedades crónicas, ausentismo laboral y costos sanitarios. No obstante, con una adecuada orientación de salud pública sobre la exposición segura al sol y los suplementos, la deficiencia de vitamina D puede ser eliminada de manera eficaz, reduciendo así las enfermedades crónicas, las muertes prematuras y los costos sanitarios.

La vitamina D en su forma 25(OH)D es posteriormente hidroxilada en una hormona esteroidea multifuncional en las células tubulares renales. Este proceso es esencial para las funciones musculoesqueléticas y paratiroideas **[14-17]**. En las últimas tres décadas, se ha observado un aumento en la prevalencia de la deficiencia de vitamina D y sus complicaciones asociadas a nivel mundial. Este estudio se llevó a cabo en parte para abordar esta problemática. Esta revisión sistemática se enfoca en las infecciones y trastornos autoinmunes relacionados con la hipovitaminosis D.

1.1. Proceso de Revisión Sistemática

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Medline, Google Scholar y EMBASE para encontrar ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), estudios clínicos prospectivos, y artículos originales y de revisión relacionados con la vitamina D, infecciones, autoinmunidad y el sistema inmunitario. El estudio se llevó a cabo siguiendo las directrices del Informe de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) **[18,19]**, la Red Equator (www.equator-network.org/), así como las pautas y lista de verificación PRISMA-P **[20]**. Se utilizaron términos de búsqueda como vitamina D, colecalciferol, 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D, 25-hidroxicolecalciferol, calcitriol, calcifediol y calcidiol, en combinación con infecciones, autoinmunidad y el sistema inmunitario. Estos términos fueron seleccionados del tesauro EMTREE y los términos de Encabezados de Materias Médicas [**22**]. Se emplearon palabras clave en combinaciones de dos para reducir el número de manuscritos a un número manejable.

1.2. Protocolo y Selección de Manuscritos

Se diseñó un protocolo para hacer un seguimiento de áreas relevantes y publicaciones. La selección de manuscritos abarcó grupos que incluían ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios observacionales, ecológicos y epidemiológicos, así como estudios de laboratorio y en animales **[19]**. Tras la búsqueda bibliográfica, se evaluó la calidad y relevancia de los estudios sobre el tema, y se elaboró un catálogo con los manuscritos seleccionados **[18]**. Se buscaron artículos publicados en inglés entre el 1 de enero de 2000 y mayo de 2023. Tras eliminar duplicados, se identificaron 2586 manuscritos en las bases de datos combinadas. Tras descartar 1504 registros y posteriormente 789 debido a duplicados y falta de relevancia directa, se seleccionaron 263 artículos para la revisión sistemática; posteriormente, se incluyeron 26 artículos adicionales encontrados hasta finales de julio de 2023. En total, se incluyeron 289 artículos en el manuscrito final utilizando el programa gestor de referencias EndNote 20.6. (**Figura 1**).

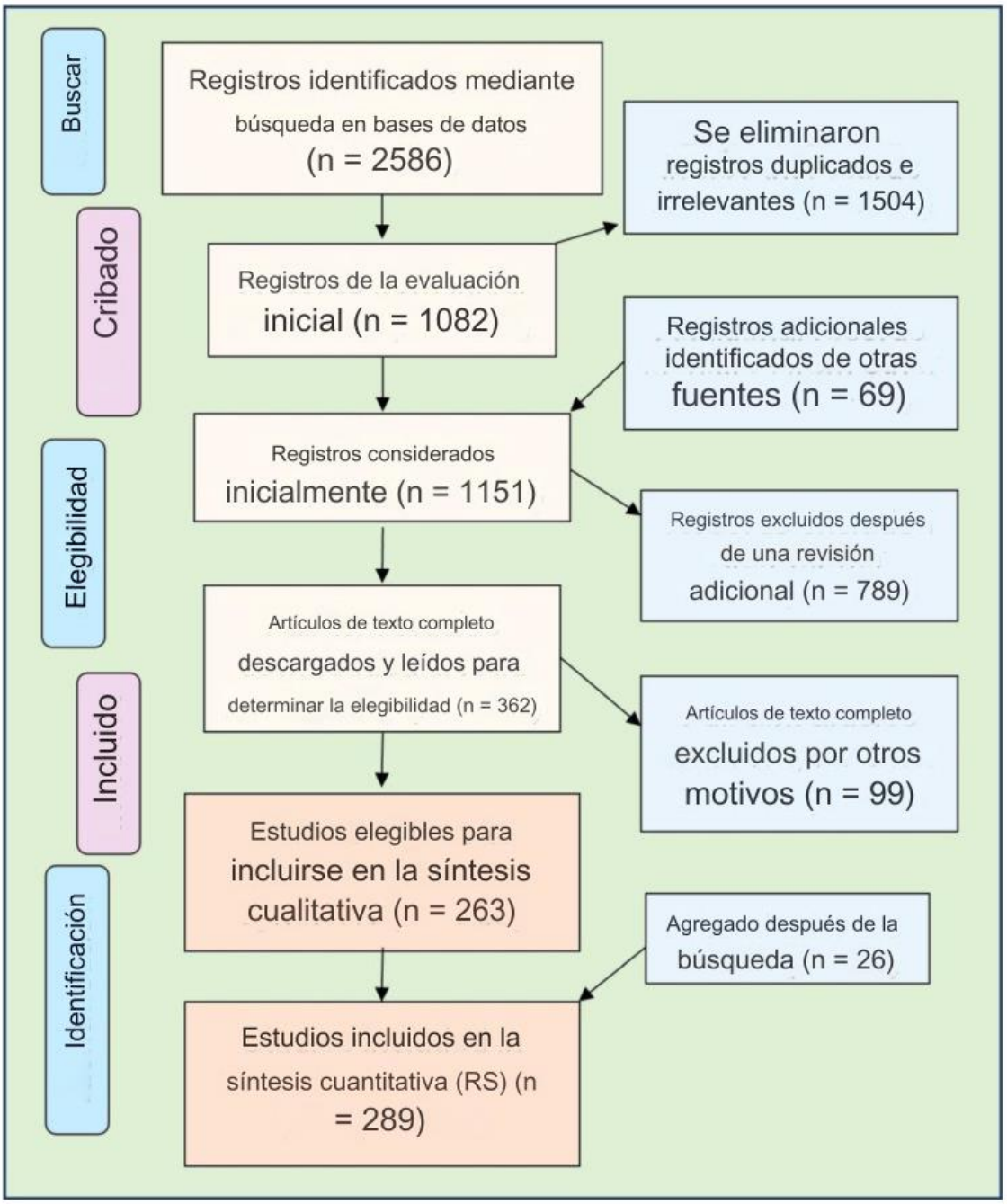

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA. Ruta de selección de referencias sobre avances en el conocimiento de la vitamina D, con especial énfasis en infecciones, autoinmunidad y el sistema inmunitario.

1.3. Búsqueda, Abstracción de Datos, Síntesis y Alcance

Se siguieron los criterios de racionalidad, elegibilidad y exclusión para el proceso PICO basado en la evidencia (problemas del paciente, intervención, comparación o control, y elementos de resultado), y se tomaron en cuenta posibles sesgos en estudios individuales y fallos en el diseño para su exclusión **[18,21]**. Se evaluó la solidez de la evidencia relacionada con la biología y fisiología de la vitamina D en relación con la salud humana, específicamente en lo que respecta a

la inmunidad, la autoinmunidad y la lucha contra las infecciones. Los resultados sintetizados se presentaron como conclusiones narrativas **[18]**.

Además de la asociación entre la vitamina D y el sistema musculoesquelético, cada vez hay más evidencia sobre los amplios beneficios de la vitamina D. Sin embargo, recientemente se han publicado ensayos clínicos aleatorizados más grandes, muchos de ellos con diseños de estudio deficientes, que han generado confusión en el campo de la vitamina D al referirse a relaciones y causalidad. Esto se debe principalmente a fallas en el diseño del estudio **[23-27]** y ciertos sesgos. Las búsquedas en PubMed con palabras clave y análisis han revelado que en los últimos 15 años, las publicaciones relacionadas con las acciones no clásicas de la vitamina D han superado ampliamente a las acciones clásicas en el sistema musculoesquelético. Además, nueve de cada diez estudios sobre acciones no clásicas de vitamina D informaron resultados positivos.

Este estudio confirmó una sólida asociación entre el estado de vitamina D (deficiencia) y el inicio de la autoinmunidad, así como la incapacidad para combatir infecciones, especialmente infecciones virales e intracelulares bacterianas. Además, el estudio identificó **(a)** la importancia de ensayos clínicos aleatorizados de mayor calidad con diseños de estudio clínico adecuados para probar hipótesis sobre los resultados de salud atribuibles a la vitamina D **[1]** y **(b)** la necesidad de excluir estudios mal diseñados de los metaanálisis. Los resultados positivos frente a los negativos eran predecibles según la calidad o errores en los diseños de estudio. Prácticamente todos los ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados y con suficiente potencia estadística proporcionaron resultados clínicos positivos esperados **[28,29]**. La (**Figura 2**) ilustra los sistemas corporales que dependen de una suficiencia adecuada de vitamina D para su correcto funcionamiento. Los trastornos comunes se ven agravados por la deficiencia crónica de vitamina D.

Figura 2

Relaciones entre la vitamina D y una variedad de enfermedades y trastornos no relacionados con el sistema esquelético asociados con la deficiencia de vitamina D. Se representan las complejas relaciones entre las concentraciones beneficiosas de 25(OH)D (suficiencia) y los diferentes

sistemas de órganos en el cuerpo, así como las enfermedades. En el panel superior (fondo verde claro): Suficiencia de vitamina D: Óvalos blancos: forma de generación/ingreso de vitamina D al cuerpo. Óvalos amarillos: disfunción del sistema. Óvalos verdes: funciones endocrinas de la vitamina D (1,25$(OH)_2$D circulante: calcitriol) en el metabolismo del calcio. En el panel inferior (fondo amarillo claro): Deficiencia de vitamina D: Óvalos azul oscuro: relaciones funcionales y fisiopatológicas con tejidos y sistemas de órganos. Óvalos azul claro: disfunciones metabólicas asociadas con la hipovitaminosis D. Abreviaturas: Ca ++, calcio; FGF23, factor de crecimiento fibroblástico-23; IR, resistencia a la insulina; Mg ++, magnesio; UV, rayos ultravioleta. Las flechas indican un aumento (mejora) o disminución en la incidencia o gravedad (adaptado de Wimalawansa 2012 y 2016). **[30,31]**

2. VITAMINA D - INMUNIDAD INNATA Y ADQUIRIDA

El 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) es el metabolito más activo de la vitamina D y un potente modulador inmunológico esencial para combatir patógenos **[32,33]**. Como se describe a continuación, la forma hormonal circulante de calcitriol no afecta las funciones de las células inmunitarias. La funcionalidad de estas células depende de la generación adecuada de calcitriol en su interior. El calcitriol **(a)** activa los receptores de vitamina D (VDRs) del citosol tras la translocación al núcleo para modular funciones genómicas, y **(b)** actúa como moléculas señalizadoras para sus acciones no genómicas, como efectos en la membrana y señalización autocrina y paracrina.

Las concentraciones de calcitriol en la circulación son controladas principalmente por la hormona paratiroidea (PTH), en parte a través del calcio ionizado circulatorio y no por la 24-hidroxilasa tisular. Por otro lado, en los tejidos diana, la producción de calcitriol está regulada principalmente por una combinación de la concentración circulatoria de 25(OH)D (y vitamina D) y la actividad catabólica de retroalimentación de la enzima 24-hidroxilasa tisular, y no por PTH o el calcio sérico. La vitamina D no tiene una acción conocida y, por ende, no se mide de manera rutinaria. Por lo tanto, las correlaciones fisiológicas de la vitamina D se enfocan en las concentraciones séricas de 25(OH)D: "concentraciones fisiológicas del estado de vitamina D".

2.1. La Vitamina D Activa las Células Inmunitarias

La interacción del calcitriol con su receptor conduce a la translocación del complejo receptor al núcleo, donde se une al genoma y modula más de 1200 genes **[34]**. El calcitriol reduce la inflamación y el estrés oxidativo a través de varios mecanismos, principalmente al suprimir citocinas inflamatorias. Los efectos inmunomoduladores de la vitamina D incluyen la activación de células del sistema inmunológico como células T y B, macrófagos y células dendríticas, así como el aumento en la producción de péptidos antimicrobianos y anticuerpos neutralizantes **[35-37]**.

Al igual que con ciertas vacunas, como las dosis de refuerzo bivalentes repetidas de COVID-19, la hipovitaminosis D crónica también causa una disminución en la respuesta inmunitaria, lo que aumenta la vulnerabilidad a infecciones, especialmente a bacterias intracelulares como la tuberculosis **[38]** y virus respiratorios **[39,40]**, incluido el SARS-CoV-2 **[41,42]**. Estudios clínicos recientes respaldan esta afirmación **[43]**. La vulnerabilidad al SARS-CoV-2 se observó en aquellos con resultados positivos en la prueba PCR, que presentaban infección sintomática por SARS-CoV-2 y sufrían complicaciones graves. Estos individuos tenían una prevalencia significativamente mayor de deficiencia de vitamina D, con bajas concentraciones de 25(OH)D en suero, con una concentración media de 11.1 ng/mL; $p = 0.004$, en comparación con aquellos con resultados negativos (24.6 ng/mL) **[44]**.

Además, las personas vulnerables, como los adultos mayores con comorbilidades, presentan una fuerte asociación con niveles bajos de vitamina D y la tormenta de citoquinas, una condición hiperinflamatoria causada por un estado inmunitario descontrolado e hiperactivo **[45]**. La

enfermedad sintomática, las complicaciones y las muertes por infecciones virales, incluido el SARS-CoV-2, se basan en la vulnerabilidad subyacente (es decir, un sistema inmunológico débil) y la carga viral. Por lo tanto, aunque la vitamina D no previene las infecciones virales ni evita que una persona contraiga COVID-19, reduce significativamente la enfermedad sintomática, las complicaciones y las muertes **[43,46-51]**.

Se ha reportado que, en el período previo a la infección (por ejemplo, justo antes de la pandemia), la hipovitaminosis D aumenta estos riesgos y vulnerabilidades **[52-55]**. Además, la deficiencia de vitamina D en el momento del diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 incrementó significativamente la gravedad y la mortalidad **[43, 48, 56, 57]**. Por el contrario, la suficiencia de vitamina D protege contra la enfermedad grave y las muertes por COVID-19 **[46, 48, 58, 59]**. Estos datos son relevantes para establecer los criterios de Bradford Hill **[60]**: la deficiencia de vitamina D como causa de la infección, la gravedad y la mortalidad por el virus SARS-CoV-2 **[43, 46-51]**.

La vitamina D regula la autoinmunidad al suprimir la respuesta inmune adaptativa a través de la actividad de los linfocitos T y B **[61]**. En consecuencia, la hipovitaminosis D resulta en un sistema inmunológico disfuncional, siendo la principal causa de las respuestas autoinmunes **[62-66]**. Además, bajas concentraciones de 25(OH)D en suero empeoran las enfermedades autoinmunes existentes, como la esclerosis múltiple (EM) **[69]**. La deficiencia de vitamina D también aumenta el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes **[65,66]**. Se ha observado que individuos con varios trastornos autoinmunes, como diabetes tipo 1, enfermedad suprarrenal autoinmune, EM, tiroiditis de Hashimoto, entre otros, presentan concentraciones más bajas de 25(OH)D (calcifediol) en suero **[63, 64, 70]**. Estos hallazgos respaldan claramente una relación inversa entre el estado de vitamina D y la autoinmunidad: a menor concentración de 25(OH)D en suero, mayor es el riesgo de autoinmunidad en términos de incidencia y gravedad **[64-66]**. La (**Figura 3**) resume las consecuencias negativas críticas de la deficiencia crónica de vitamina D.

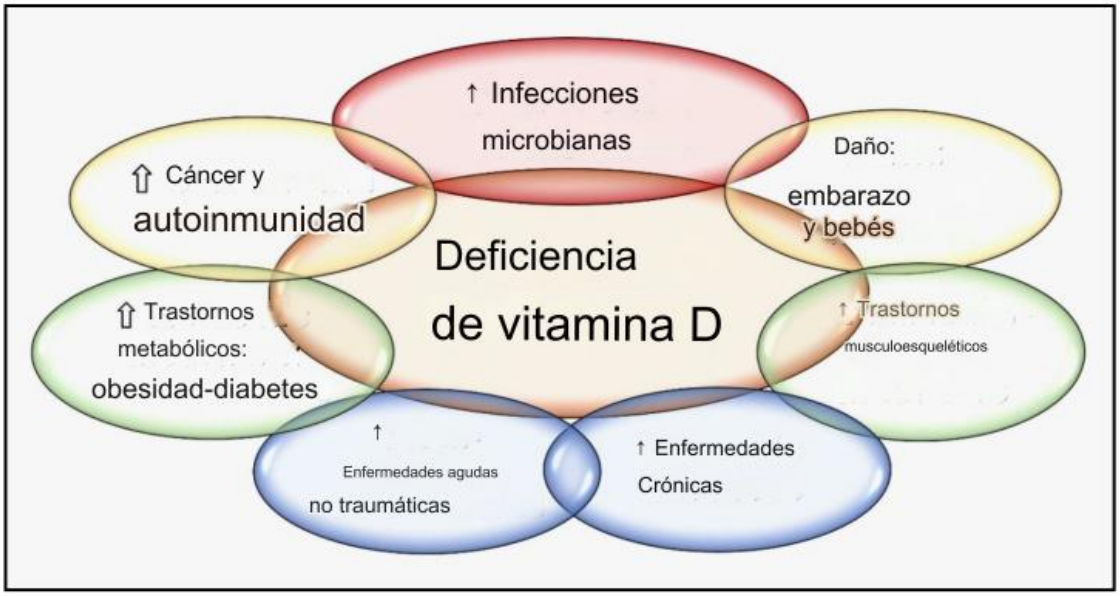

Figura 3

Las principales consecuencias negativas se agrupan según la deficiencia crónica de vitamina D.

Por el contrario, la suficiencia de vitamina D no solo reduce las infecciones agudas como el SARS-CoV-2, sino también los riesgos de infecciones crónicas, como la tuberculosis. La generación adecuada de calcitriol dentro de las células del sistema inmunitario regula tanto la inmunidad innata como la adaptativa, fortaleciendo la respuesta innata (monocitos/macrófagos con actividad antimicrobiana) **[10-13,71]**. Además el calcitriol modula los linfocitos B y las células

plasmáticas para la producción de inmunoglobulinas, estabiliza los linfocitos B **[61,72]** y aumenta la síntesis de péptidos antimicrobianos.

2.2. Modos de Estimular el Sistema Inmunitario mediante la Vitamina D

La interacción entre la vitamina D y el receptor de la vitamina D (VDR), y la activación de sistemas de señalización de segundos mensajeros en las células inmunitarias **[73]**, resulta en una actividad inmunosupresora selectiva que reduce las tendencias autoinmunes **[74]**. Sin embargo, en aquellos con hipovitaminosis D crónica, se observa una disminución en la efectividad del sistema inmunitario innato y adaptativo. Estos individuos presentan señales de segundos mensajeros y estimulaciones genómicas deterioradas debido a las interacciones entre calcitriol y VDR, lo que resulta en una baja capacidad de respuesta de las células T autoreactivas **[75,76]**. Por el contrario, cuando los niveles de 25(OH)D son adecuados, se restablece la capacidad de respuesta de las células T y se reducen los riesgos de autoinmunidad **[72]**.

La forma activa de la vitamina D, el calcitriol, es fundamental para la modulación inmunológica de células inmunitarias como monocitos, macrófagos, células dendríticas, y linfocitos T y B **[76,77]**. Estas células expresan la enzima CYP27B1 que convierte el calcifediol [25(OH)D] en calcitriol y el receptor de vitamina D (VDR), siendo los principales estímulos para la activación del sistema inmunitario **[76,77]**. Estas interacciones generan péptidos antimicrobianos, como la catelicidina y β-defensina 2. Adicionalmente, en células infectadas, el calcitriol incrementa la expresión de la proteína que contiene el dominio de oligomerización de nucleótidos 2, lo que daña las membranas celulares de bacterias y virus mediante la activación de cascadas de señalización **[72]**.

Además de los péptidos antimicrobianos, el calcitriol induce la autofagia y las proteínas **[78]** de unión estrecha **[79]**, reforzando la integridad de las células epiteliales y endoteliales y previniendo la penetración viral y las filtraciones de líquido **[80]**. La vitamina D también potencia la expresión de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) **[81]**, inhibiendo el sistema renina-angiotensina y mitigando la inflamación **[82]**. Un incremento en la expresión de ACE-2 soluble neutraliza los virus circulantes al unirse a ellos, impidiendo así que el SARS-CoV-2 se adhiera a los receptores ACE-2 en la membrana celular y penetre en la célula **[83,84]**.

2.3. Vitamina D y Sistema Inmunológico

La revisión de estudios epidemiológicos indica que la deficiencia de vitamina D aumenta la susceptibilidad a infecciones y enfermedades autoinmunes **[62, 64, 66, 85]**, incluyendo la autoinmunidad adquirida **[63]**. La enzima 1α-hidroxilasa (CYP27B1) y el receptor de la vitamina D (VDR) se encuentran presentes en todas las células del sistema inmunitario, como neutrófilos, linfocitos, células dendríticas, macrófagos (células presentadoras de antígenos) y linfocitos B, CD4+ y CD8+. Estas células se activan cuando se detectan patógenos y antígenos extraños a través de los receptores tipo Toll-4 (TLR-4) **[85,86]**.

Con una adecuada señalización intracelular y niveles suficientes de calcitriol, se acelera la 1α-hidroxilación de 25(OH)D a 1,25-$(OH)_2$D y la síntesis de VDR. Posteriormente, el calcitriol inhibe la transcripción de citocinas inflamatorias y bloquea la degranulación de los mastocitos mediada por IgE, lo cual es crucial para aliviar la urticaria, reacciones alérgicas y trastornos que agravan la inflamación **[72]**. Por otro lado, la suficiencia de vitamina D estabiliza los mastocitos, reduciendo la liberación de histamina y TNF-α **[62]**.

La vitamina D modula diversos tipos de células del sistema inmunitario, como monocitos/macrófagos, células dendríticas y linfocitos B y T **[71]**. La deficiencia de vitamina D aumenta la susceptibilidad a enfermedades inflamatorias y trastornos con componentes autoinmunes, como lupus, síndrome metabólico y diabetes tipo 1 **[87-91]**. Después de la suplementación con vitamina D, se han observado reducciones significativas en el riesgo de enfermedades en pacientes con esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de

Behçet, enfermedades inflamatorias intestinales **[77,92-94]** y artritis reumatoide **[95,96]**. Sin embargo, no todos los resultados de los estudios concuerdan **[97,98]**.

Además de los efectos antiinflamatorios de la vitamina D en las células T colaboradoras, células B, macrófagos y células dendríticas, la vitamina D tiene acciones inmunomoduladoras más amplias en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas **[99,100]**. La regulación de las respuestas inmunitarias por calcitriol inhibe parcialmente la expresión de IgE en las células B y aumenta la expresión de IL-10 a través de las células dendríticas y T **[75,101-103]**. Muchas de estas funciones biológicas mencionadas anteriormente se desencadenan por los efectos genómicos del calcitriol. En la siguiente sección se discuten algunos efectos no genómicos del calcitriol en las células del sistema inmunitario.

2.4. La vitamina D es fundamental para la defensa contra microbios y la prevención de la autoinmunidad

La deficiencia de vitamina D tiene como consecuencia un sistema inmunológico disfuncional, lo que aumenta la susceptibilidad a infecciones bacterianas **[104,105]**, especialmente las intracelulares como la tuberculosis causada por micobacterias **[106,107]**, y a diversas infecciones virales, incluyendo la influenza A. Por el contrario, niveles adecuados de 25(OH)D en sangre se asocian con una menor incidencia de infecciones, una inmunidad fortalecida y una mejor capacidad para combatir infecciones bacterianas y virales **[105,110]**. La **(Tabla 1)** muestra algunos ejemplos de infecciones y trastornos autoinmunes que mejoran con niveles adecuados de 25(OH)D en suero, demostrando múltiples mecanismos por los cuales el calcitriol combate patógenos **[24,111]** y previene la autoinmunidad **[32,33]**. (**Tabla 1)**

Tabla 1. Las infecciones y enfermedades autoinmunes mejoran significativamente con la vitamina D*.

Ejemplos de infecciones	Enfermedades autoinmunes y otras
Tuberculosis, lepra, resfriado común (microorganismos intracelulares)	Alergia/eccema
Influenza tipo A	Asma
Coriza (resfriado común)	urticaria crónica
Infecciones del tracto respiratorio superior	fibromialgia
Infecciones del tracto urinario inferior	Enfermedad inflamatoria intestinal
Vaginosis bacteriana en mujeres embarazadas.	Esclerosis múltiple
Enfermedad e infecciones periodontales de las encías.	Miositis y periostitis
Osteonecrosis de la mandíbula	Cirrosis biliar primaria
Infecciones fúngicas diversas	Soriasis
Infección por hongos	Poliautoinmunidad
Coxsackie A y B	Artritis reumatoide/enfermedad de Behçet
SARS-CoV-2	Diabetes mellitus tipo 1

*De múltiples fuentes, incluyendo http://www.vitamindwiki.com/VitaminDWiki (consultado el 10 de mayo de 2023) **[30, 31, 112]**. El estado de vitamina D no afecta el riesgo de influenza tipo B **[113]**.

3. Mecanismos de cómo la vitamina D controla las infecciones y la autoinmunidad

El calcitriol actúa como una hormona después de ser secretado al torrente sanguíneo desde los riñones. Esto modifica el comportamiento de las células implicadas en el metabolismo del calcio-fósforo-hueso, células mucosas intestinales, y células óseas y paratiroideas. En términos generales, las concentraciones circulatorias de vitamina D y 25(OH)D (en ng/mL) son

aproximadamente 900 veces mayores que las de calcitriol (en pg/mL) **[114]**. Por lo tanto, la difusión del calcitriol hormonal desde la sangre a las células diana periféricas es insuficiente para afectar su actividad biológica **[115]**. Como resultado, no es sorprendente que el calcitriol circulante no tenga impacto clínico y probatorio fuera de las células musculoesqueléticas, paratiroideas y adiposas **[115]**. En consecuencia, las actividades fisiológicas de las células diana periféricas dependen de la síntesis de calcitriol a nivel intracelular. En respuesta a la señalización basada en la membrana de TLR-4, las células inmunitarias aumentan la síntesis intracelular de calcitriol y del VDR, generando funciones genómicas **[116]**.

El calcitriol reduce la inflamación y el estrés oxidativo suprimiendo citocinas inflamatorias y potenciando la síntesis de citocinas antiinflamatorias mediante los mecanismos antes mencionados **[117]**. Los efectos inmunomoduladores de la vitamina D incluyen la activación de células inmunitarias como linfocitos T y B, macrófagos y células dendríticas, y el aumento en la producción de varios péptidos antimicrobianos y anticuerpos neutralizantes **[35-37]**.

3.1. La Importancia de la Generación Intracelular de Calcitriol para la Señalización de las Células del Sistema Inmunitario

Aproximadamente el 75% del sistema inmunitario innato y más del 50% del sistema inmunitario adaptativo **[118]** son impulsados por calcitriol generado intracelularmente **[26]**. La concentración circulatoria promedio de calcitriol es de aproximadamente 0.045 ng/mL. Sin embargo, su forma libre difusible es menos de la mitad en la sangre **[119]**. Aunque el calcitriol no unido (forma libre) puede ingresar completamente a las células diana, se encuentra en concentraciones muy bajas (mucho menos que la concentración mínima necesaria), por debajo del umbral necesario para iniciar la señalización intracelular o la actividad genómica **[115]**. Aún no se conoce si esto tiene alguna función biológica.

Según los datos actuales, es poco probable que la forma hormonal del calcitriol impacte en la transducción de señales biológicas intracelulares o en las funciones genómicas en las células inmunitarias. Esta es otra razón para evitar el uso de dosis farmacológicas de calcitriol sintético en infecciones o para superar condiciones autoinmunes. El enfoque correcto es proporcionar cantidades mayores apropiadas del precursor, la vitamina D (incluyendo una dosis inicial de carga si se indica) **[120]**, excepto por la administración oral de calcifediol en emergencias **[24,26]**.

El calcitriol intracelular es crítico para modular actividades genómicas **[121]** y no genómicas como la transducción de señales **[122,123]**. Las funciones no genómicas incluyen el estrechamiento de las uniones estrechas y la señalización autocrina (intracrina) y paracrina **[24, 36, 37]**. La señalización intracrina se inicia tras la detección de proteínas extrañas, microbios, etc., por una serie de receptores en la superficie celular. El más importante es el TLR-4 **[125]** unido a la membrana (sensación/detección), que también está involucrado en la producción de péptidos antimicrobianos **[86]**. Las señales intermitentes derivadas de TLR-4 conducen a una producción máxima de calcitriol y VDR en mitocondrias/microsomas **[126]**.

Las células del sistema inmunitario no cuentan con mecanismos activos de transporte en la membrana celular (dependientes de energía), como el complejo megalina-cubulina; solo las concentraciones bajas y difusibles de calcitriol pueden ingresar a estas células desde la circulación. Por lo tanto, además de una cantidad menor a través de endocitosis, solo el calcitriol difusible puede penetrar en las células inmunitarias desde la circulación. La concentración estimada de calcitriol intracelular en estado activo supera 1 ng/mL, siendo esta la concentración mínima necesaria para iniciar las funciones de las células inmunitarias. Sin embargo, la concentración circulante promedio de calcitriol hormonal es aproximadamente 0.045 ng/mL, que es menor que las 20 veces requeridas para la señalización intracelular **[127]**. Por lo tanto, en condiciones de equilibrio en las células inmunitarias, la forma hormonal libre de calcitriol que

difunde en ellas (~0.02 ng/mL) es insuficiente para activar sus funciones, como la señalización intracelular o la unión con el VDR, lo que lleva a la transcripción génica **[118]**.

Esta es otra razón por la cual las dosis farmacológicas, como uno o más microgramos de calcitriol, tienen poco efecto beneficioso en enfermedades infecciosas, incluyendo el SARS-CoV-2, como se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados fallidos **[128,129]**. Las excepciones son los síndromes resistentes al calcitriol/VDR, el hipoparatiroidismo y la insuficiencia renal crónica, donde el uso de calcitriol exógeno es vital para la supervivencia **[130]**.

3.2. Señalización intracelular de calcitriol

Cuando las células inmunitarias detectan amenazas externas, como antígenos circulantes, mediante receptores de reconocimiento de patrones de inmunidad innata clave, como el TLR-4 **[131]** unido a la membrana, envían señales para incrementar la expresión de 1α-hidroxilasa y VDR **[118]**, así como del aparato microsomal para elevar las concentraciones citoplasmáticas de ambos **[117,127]**. Como resultado, las células inmunitarias producen concentraciones más altas (en el rango de nmol bajos) de calcitriol no hormonal y VDR in situ **[115,118]**. Esto conduce a la generación de picos de calcitriol en el citosol, promoviendo la señalización autocrina y paracrina **[36, 37, 114, 127]**, así como la formación de complejos calcitriol/VDR (que no provienen del calcitriol hormonal circulante) **[24, 132, 133]**. Como se ha descrito anteriormente, este último no ingresa en cantidades significativas a las células objetivo periféricas. (Más detalles en la **Sección 4.4**).

Esto proporciona una señalización autocrina/intracrina intracelular equilibrada desde una perspectiva fisiológica, fundamental para las funciones de las células inmunitarias **[118]**. Este sistema crítico de detección temprana evolucionó para identificar y superar amenazas de infección (o antígenos extraños) y respuestas autoinmunes. Dado que también actúa como un mecanismo de umbral, aumentar aún más las concentraciones séricas de 25(OH)D (es decir, más allá de 60 ng/mL) no generaría funciones adicionales beneficiosas para las células inmunitarias desde el punto de vista de una infección.

Cuando no existe señalización externa, la producción de calcitriol y VDR vuelve a un estado base estable. Este mecanismo evolutivo eficiente permite estimular las células inmunitarias de forma intermitente, según sea necesario, en respuesta a una amenaza externa, como la detección de proteínas o antígenos extraños en la circulación o en tejidos locales. Este fenómeno esporádico asegura la formación de complejos calcitriol-VDR suficientes para modular las transcripciones genéticas y el calcitriol para regulaciones autocrinas intracelulares cuando sea necesario, y una concentración intracelular adecuada de calcitriol para la señalización interna, tal como se describe en la siguiente sección.

3.3. La Importancia de la Señalización Autocrina y Paracrina para las Funciones de las Células Inmunitarias

La síntesis de calcitriol mediada por TLR-4 dentro de las células inmunitarias también mejora la expresión de péptidos antimicrobianos y anticuerpos **[134,135]**. Aunque el mecanismo exacto de estimulación de estas vías no está claro, se sabe que implica factores de transcripción C/EBPβ y la inhibición de NR4A2, un receptor huérfano. La regulación del gen CYP27B1 (enzima 1α-hidroxilasa) por un promotor del factor de transcripción, NR4A2, es inhibida por C/EBP-beta **[136]**. Además, la sobreexpresión de C/EBP-beta disminuye los niveles de ARNm de NR4A2 y CYP27B1 **[136]**.

Por el contrario, el FGF-23 contrarresta la actividad de la enzima 1α-hidroxilasa mediante la interacción con los receptores del FGF en presencia del correceptor Klotho (un factor relacionado con el envejecimiento) **[31]**. La eliminación de Klotho resulta en la sobreexpresión de FGF23, lo que se asocia con la deficiencia de Klotho. Esta señalización también activa la proteína quinasa

activada por mitógenos (MAPK), aunque aún no se comprende completamente su papel en la expresión de CYP27B1 **[137]**.

Cuando los niveles circulantes de vitamina D y 25(OH)D son bajos y en concentraciones insuficientes para ingresar a las células del sistema inmunitario, esto dificulta la generación de calcitriol intracelular. Un ejemplo de la señalización intracrina del calcitriol es la conversión de las células T helper 1 (Th1) a células T helper 2 (Th2) y de las células Th17 a células Treg, lo que transforma el estado proinflamatorio a uno antiinflamatorio **[36, 37]**. Esto mantiene los estados inflamatorios de las células Th1 y Th17; infecciones virales graves como el SARS-CoV-2 en personas vulnerables podrían desencadenar tormentas de citoquinas y el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) **[138,139]**.

3.4. Mecanismos para disminuir la inflamación con la adecuación de la vitamina D

La vitamina D tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antimitóticas. Además, estabiliza el endotelio y mejora las funciones de las células musculares lisas. Se ha observado una relación estadísticamente significativa inversa entre concentraciones séricas de 25(OH)D por debajo de 21 ng/mL y niveles elevados de proteína C-reactiva sérica (un marcador inflamatorio) **[140]**, lo que sugiere un efecto antiinflamatorio esencial de la vitamina D en los seres humanos. Este efecto antiinflamatorio generalizado es una de las razones críticas de los efectos protectores cardiovasculares asociados con el calcitriol **[141,142]**.

La señalización de la vitamina D reduce las respuestas inflamatorias al disminuir la expresión de citoquinas y mediadores proinflamatorios (por ejemplo, ciclooxigenasas; 5-lipooxigenasa), como se ha evidenciado en estudios a nivel genómico y del transcriptoma. Además, regula factores de transcripción como el factor nuclear kappa B de las células B activadas, que controla la expresión de genes inflamatorios y reduce la activación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos **[91,99]**. El calcitriol también inhibe la producción de citoquinas y la síntesis de citoquinas proinflamatorias en la vía de las prostaglandinas y a través de NF-κB **[99]**. Estos efectos explican la estrecha relación entre las bajas concentraciones séricas de 25(OH)D y las diversas enfermedades inflamatorias mencionadas. A pesar de estos descubrimientos, aún no se ha realizado ningún ensayo controlado aleatorizado con suficiente poder para probar la eficacia de la vitamina D o sus análogos en el tratamiento de condiciones inflamatorias **[99, 100, 143]**.

Se ha observado un aumento en la producción local de calcitriol en individuos con úlceras en el pie diabético. Esto se interpreta como una respuesta fisiológica a la inflamación crónica y un intento de mejorar la inmunidad en los tejidos locales para combatir las infecciones **[40, 144]** (ver **Sección 3.6** para los efectos de la catelicidina). Sin embargo, estas inflamaciones crónicas (en este caso, inducidas por deficiencia de vitamina D) aumentan los riesgos de otros trastornos como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. De igual manera, se ha observado que un aumento en la ingesta de micronutrientes durante períodos de alto estrés reduce los procesos inflamatorios y los niveles de lípidos en la sangre, especialmente en hombres **[145]**. Estos hallazgos podrían tener relevancia clínica para pacientes con úlceras en el pie diabético y otras infecciones crónicas. Estos datos respaldan los importantes roles inmunomoduladores y antiinflamatorios de la vitamina D **[144]**. A continuación se presentan ejemplos que ilustran estos mecanismos.

3.5. Actividad antimicrobiana de la vitamina D

La presencia de micobacterias y/o la activación de los macrófagos aumentan la actividad de la 1α-hidroxilasa intracelular en los macrófagos (por ejemplo, en tejidos granulomatosos), lo que resulta en la producción de $1,25(OH)_2D_3$. Estos aumentos en el calcitriol intracelular se asocian con un aumento en la expresión del VDR en los macrófagos, como mecanismo de defensa en individuos con un nivel adecuado de vitamina D. Dado que esta actividad no está sujeta a control de retroalimentación, si no se interviene en un menor número de pacientes, en algunos casos

puede aumentar las concentraciones séricas de $1,25(OH)_2D_3$, lo que puede provocar hipercalcemia (relacionada con el granuloma).

Los picos estacionales de influenza se han vinculado a una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D durante los meses de invierno **[146]**. Así, las personas con hipovitaminosis D son más susceptibles a infecciones virales **[62]**. Esta hipótesis se ve respaldada por dos ensayos clínicos aleatorizados recientes: uno realizado en mujeres afroamericanas posmenopáusicas con una concentración basal media de 25(OH)D de 48 nmol/L **[147]**, y el otro en un grupo de escolares en Japón con bajos niveles séricos de vitamina D **[148]**. En este último, la suplementación diaria con 1000 UI de vitamina D_3 redujo significativamente en dos tercios el riesgo de influenza tipo A, pero no tuvo impacto en la influenza tipo B.

Además, un metaanálisis de 11 ensayos clínicos aleatorizados sobre suplementación con vitamina D determinó que la administración diaria de suplementos de vitamina D era significativamente más efectiva que los regímenes de dosificación intermitente, como la dosificación mensual (razón de probabilidades = 0,51 versus 0,86; p = 0,01) **[149]**. Las personas con neumonía también mostraron una prevalencia incrementada de deficiencia de vitamina D **[150]**. Las bajas concentraciones séricas de 25(OH)D están relacionadas con una disminución de las funciones inmunitarias celulares y un riesgo aumentado de hiponatremia, como se ha reportado en casos de neumonía por H7N9 **[151]**. No obstante, la relación entre estas dos condiciones aún no se comprende completamente, y no todos los ensayos clínicos aleatorizados apoyan este concepto **[152,153]**.

3.6. La vitamina D mejora la expresión de proteínas bactericidas

Tanto las células T como los macrófagos presentan una alta concentración de receptores de vitamina D (VDR) **[71,154]**. Las interacciones del receptor de vitamina D aumentan la expresión de la potente proteína bactericida y viricida catelicidina, la cual combate organismos micobacterianos como la tuberculosis y la lepra, así como otras bacterias intracelulares **[107]**. Además de la catelicidina, la activación del VDR incrementa la síntesis y secreción de múltiples péptidos bactericidas, incluyendo defensinas **[155,156]**. Por lo tanto, la adecuada presencia de calcitriol, además de reducir la expresión de citoquinas inflamatorias, también aumenta la secreción de péptidos bactericidas en el organismo **[141,157]**, fortaleciendo el sistema inmunológico para combatir microorganismos invasores.

A pesar de que los estudios individuales muestran resultados positivos, al combinar datos de múltiples estudios microbiológicos, los resultados no siempre son favorables debido a la heterogeneidad de los estudios utilizados en los metaanálisis. La inclusión de estudios con diferencias en población, etnia, rango de edad, tipos de infecciones, gravedad, diseño y duración del estudio, método de observación o aleatorización, así como las concentraciones séricas basales de 25(OH)D y/o las concentraciones séricas alcanzadas, ha complicado la situación y ha llevado a conclusiones incorrectas.

La vitamina D reduce los riesgos y la propagación de infecciones crónicas **[10, 11,13]**, especialmente la micobacteria tuberculosis, al regular tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Cantidades adecuadas de calcitriol intracelular en las células del sistema inmunológico potencian las respuestas innatas (monocitos/macrófagos con actividad antimicrobiana) y suprimen la inmunidad adaptativa (actividades de linfocitos T y B) **[61]**. Además, el calcitriol modula los linfocitos B, la producción de inmunoglobulinas y la homeostasis de las células B **[61]**.

Debido a la variabilidad de los estudios, al diseño inadecuado de estos, a la dosificación de vitamina D y al proceso de reclutamiento, los datos agrupados de los ensayos clínicos aleatorizados sobre vitamina D en muchos metaanálisis no son totalmente fiables **[158]**. Por lo tanto, para generar conclusiones con significado clínico, los futuros ensayos clínicos aleatorizados

deberían enfocarse en participantes con una deficiencia de vitamina D comprobada, medida en el momento del reclutamiento, para confirmar concentraciones bajas de 25(OH)D séricas y en aquellos sujetos del grupo de tratamiento a quienes se les suministren suplementos adecuados de vitamina D para alcanzar una concentración sérica optima de 25(OH)D (evitando el consumo de nutrientes de venta libre en ambos grupos), y medir resultados clínicos duros estandarizados.

3.7. Esclerosis Múltiple y Encefalomielitis Autoinmune

En ausencia de suplementos, las concentraciones séricas de 25(OH)D pueden servir como un marcador confiable de la exposición a los rayos UVB. Sin embargo, existen efectos beneficiosos adicionales de la exposición a los rayos UVB que no están relacionados con la vitamina D, como la reducción en la gravedad de la depresión y el riesgo de esclerosis múltiple **[159-162]**, cuyos mecanismos aún no se comprenden completamente. Además, la exposición a los rayos UVB potencia la supresión de la encefalomielitis autoinmune inducida experimentalmente en modelos animales **[163,164]**. En pacientes con esclerosis múltiple, las bajas concentraciones de 25(OH)D son un predictor independiente y positivo de la progresión de la enfermedad **[165]**. Se ha observado también una mejor respuesta al interferón beta (IFN beta) en aquellos con concentraciones séricas más elevadas de 25(OH)D **[166,167]**.

En pacientes con esclerosis múltiple, las concentraciones séricas de adipocitoquinas se correlacionan positivamente con mediadores inflamatorios y negativamente con la expresión de Foxp3 **[168]**. En ese estudio, también se observaron correlaciones positivas entre las concentraciones de leptina y resistina con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la interleucina 1β (IL-1β), siendo los niveles más elevados de TNF-alfa, IL-1β, PCR, resistina y leptina reportados en pacientes con esclerosis múltiple progresiva **[168]**; algunos de estos son modulados positivamente por el calcitriol.

En términos generales, los datos sugieren una supresión clínicamente significativa de trastornos autoinmunes cuando las concentraciones de 25(OH)D en suero se mantienen por encima de 40 ng/mL **[5, 31, 112]**, preferiblemente superiores a 50 ng/mL (rango de 50 a 80 ng/mL). En respaldo a esto, un estudio observacional prospectivo a largo plazo realizado por el autor demostró que en pacientes con esclerosis múltiple crónica (n = 64), mantener las concentraciones de 25(OH)D en suero por encima de 40 ng/mL durante un período promedio de 2 años resultó en una reducción del 80% en las recurrencias (es decir, la tasa de reactivación **[31]**).

3.8. Autoinmunidad - Artritis Reumatoide y Lupus

Al igual que con la terapia de calcitriol, la suplementación con altas dosis de vitamina D mejora la inmunidad mediada por células **[169]**. Un estudio reportó que la administración mensual de 140,000 UI de vitamina D3 durante tres meses aumentó significativamente la población de células T reguladoras en individuos sanos en comparación con la administración de un placebo. De manera similar, las dosis diarias de vitamina D3 (4000 UI) redujeron de forma significativa la activación de las células T citotóxicas CD4 en comparación con la terapia con dosis baja de vitamina D3 (400 UI al día) **[170]**.

Otro estudio que utilizó vitamina D, con una dosis de 10,000 UI al día durante seis meses, informó de efectos inmunomoduladores favorables, incluyendo la supresión de la producción de IL-17 y la mejora en las células de memoria CD4+ efectoras, con un aumento simultáneo en las células de memoria central CD4+ **[171]**. Estos datos confirmaron que la suplementación con vitamina D eleva de manera efectiva las concentraciones circulantes de 25(OH)D en personas con enfermedades inflamatorias y deficiencia de vitamina D, lo que les resulta beneficioso **[172]**.

Estudios in vitro y en modelos animales han sugerido que la 25(OH)D y la 1,25$(OH)_2$D ejercen efectos inmunomoduladores de manera independiente. No obstante, estos estudios emplean concentraciones de calcitriol en el rango micromolar (aproximadamente 1000 veces superiores a

las encontradas en humanos), por lo que sus resultados no deberían extrapolarse directamente a los seres humanos. En una investigación realizada en pacientes con artritis, se registró una reducción en el Índice de Actividad de la Enfermedad-28 y una disminución del 25% en los niveles séricos de PCR con cada incremento de 10 ng/mL en la concentración sérica de 25(OH)D **[173]**, demostrando así un potente y protector efecto antiinflamatorio de la vitamina D, tal como se observa en el caso de la artritis reumatoide **[174]**.

Las personas con resistencia genética al calcitriol, un trastorno genético poco común, presentan una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide **[175]**. Por lo tanto, los pacientes con trastornos reumatoides también se benefician de la suplementación de vitamina D. Un estudio reciente sugiere que la resistencia adquirida al calcitriol en pacientes con artritis reumatoide podría requerir el uso de análogos de vitamina D. Además, aquellos expuestos a dosis adecuadas de radiación UVB han reducido sus complicaciones y la progresión de la artritis reumatoide **[61, 177, 178]**. Sin embargo, un análisis posterior del estudio Iniciativa de Salud de la Mujer no encontró una asociación entre la artritis reumatoide y la exposición a la radiación solar **[179]**. Es importante tener en cuenta que este tipo de estudios secundarios y análisis post hoc no están diseñados ni cuentan con el poder estadístico necesario para abordar estas cuestiones.

4. MEJORAR LOS RESULTADOS CLÍNICOS MEDIANTE LA SUFICIENCIA DE VITAMINA D

Cuando los niveles circulantes de vitamina D3 y/o 25(OH)D son adecuados (por ejemplo, por encima de 50 ng/mL), estos precursores se difunden en cantidades suficientes en las células diana periféricas, como las células del sistema inmunológico, desde la circulación. Este proceso permite la generación intracelular de calcitriol suficiente para la señalización y la actividad genómica. El calcitriol suprime el proceso patológico y las reacciones hiperinmunes mediante sus acciones genómicas y mecanismos de señalización autocrina **[36,37]**. Estas acciones reducen los riesgos de tormentas de citoquinas y del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y se asocian con complicaciones pulmonares y cardiovasculares graves en personas con infecciones severas como la COVID-19 **[180,181]**.

4.1. Importancia de los cofactores y micronutrientes para el adecuado funcionamiento de la vitamina D

La actividad total de la vitamina D, el receptor de la vitamina D (VDR) y las reacciones enzimáticas asociadas requieren la presencia endógena o la administración de varios cofactores **[182,183]**. Estos incluyen minerales como el magnesio, vitaminas A, B2, C y K, oligoelementos antioxidantes (zinc y selenio), resveratrol, ácidos grasos esenciales como el omega-3 y boro **[3,184]**. Además, el funcionamiento del sistema inmunológico y de otras células diana continúa requiriendo vitamina D, sus metabolitos y cofactores **[41]**. Esta necesidad se ve incrementada debido a las múltiples vías inmunitarias y metabólicas en las que la vitamina D participa activamente en el organismo.

Por tanto, se requiere un suministro continuo (preferiblemente con ingesta diaria durante una enfermedad) de los micronutrientes mencionados para alcanzar el máximo potencial de la vitamina D y obtener mejores resultados clínicos **[41,183]**. La falta de esto es otra razón por la cual se han reportado pocos beneficios en algunos estudios clínicos, incluidos los ensayos clínicos aleatorizados (RCTs). Esto es crucial tanto en ensayos clínicos agudos como a largo plazo. En estudios clínicos, incluidos los RCTs, y en la práctica clínica, los científicos y médicos han pasado por alto este factor crítico (considerado como otro error en el diseño del estudio). Como mínimo, a los sujetos de estudio (tanto participantes activos como de placebo) y a los pacientes clínicos se les debería proporcionar un multivitamínico y suplementos minerales esenciales (como magnesio, zinc, selenio, boro, etc.) durante una enfermedad **[182-184]**, lo que les permitirá recuperarse más rápidamente.

4.2. Consecuencias de la Hipovitaminosis D

La deficiencia severa de vitamina D está asociada con la disfunción inmunitaria. Por lo tanto, en presencia de una infección grave, podría desarrollarse hiperinflamación, estrés oxidativo y autoinmunidad **[85, 185, 186]**, lo que conlleva a una respuesta inmunitaria patológica excesivamente reactiva **[187]**. La falta de corrección rápida de la deficiencia de vitamina D podría desencadenar tormentas de citoquinas con un mayor riesgo de mortalidad **[188,189]**. Esto podría precipitar el síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) en infecciones graves del tracto respiratorio **[62]** y asma **[66]**. Esta situación es prevenible con una dosis y tipo adecuados de vitamina D (por ejemplo, calcifediol en lugar de vitamina D_3).

Debido a la afectación en la formación de calcitriol intracelular en las células del sistema inmunitario, la hipovitaminosis D también altera la señalización intracrina y paracrina, debilitando aún más la respuesta inmunológica y aumentando la vulnerabilidad **[37,190]**. Las tormentas de citoquinas se relacionan con respuestas proinflamatorias y estrés oxidativo elevado en infecciones virales graves, lo que resulta en un aumento de las admisiones a unidades de cuidados intensivos (UCI) y el riesgo de mortalidad, como se ha observado durante la pandemia de COVID-19 **[48-51]**. Los niños infectados con SARS-CoV-2, que presentan concentraciones séricas de 25(OH)D inferiores a 12 ng/mL (deficiencia grave de vitamina D), presentan un riesgo muy alto de desarrollar condiciones hiperinflamatorias potencialmente mortales, como la enfermedad similar a Kawasaki o el síndrome inflamatorio multisistémico **[191-193]**.

Además, la hipovitaminosis D provoca un debilitamiento de la inmunidad adaptativa, lo que reduce la capacidad para generar anticuerpos neutralizantes (incluso después de la vacunación) y afecta la acción citotóxica de las células inmunitarias citotóxicas o células NK. También disminuye la efectividad de las células de memoria y los macrófagos, y causa respuestas más débiles tras (cualquier) vacuna. En general, se traduce en una inmunodeficiencia con respuestas de anticuerpos inadecuadas.

En individuos con un sistema inmunológico comprometido, como en casos de hipovitaminosis D severa, tanto la infección por SARS-CoV-2 como la vacunación contra ella pueden resultar en efectos adversos significativos **[194-197]**. Estos pueden incluir reacciones hiperinmunes y autoinmunes, hiperinflamación generalizada y estrés oxidativo patológico, aumentando los riesgos de complicaciones sistémicas (como coágulos sanguíneos, accidentes cerebrovasculares, entre otros) y de muerte. Por lo tanto, durante 2020/21, debido a la alta incidencia predominante de hipovitaminosis en personas mayores y con comorbilidades, la COVID-19 afectó principalmente a este grupo, dejando relativamente de lado a niños y jóvenes **[2,3]**. Sin embargo, los efectos adversos relacionados con la vacunación persisten en individuos con hipovitaminosis D.

4.3. Una Concentración Sérica de 25(OH)D no Controlaría el manejo de Todas las Enfermedades

Las distintas patologías requieren concentraciones séricas de 25(OH)D variables para alcanzar los óptimos resultados clínicos y evitar complicaciones **[5, 31, 112]**. Varias afecciones necesitan mantener concentraciones séricas de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL para lograr los desenlaces clínicos deseados. No existe una concentración sérica de 25(OH)D óptima universal que asegure beneficios máximos para todos los sistemas del organismo **[198, 199]**. Mientras que el sistema musculoesquelético puede beneficiarse de niveles inferiores, aproximadamente 20 ng/mL, otros sistemas requieren concentraciones superiores a 40 ng/mL, como es el caso de la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico **[200,201]**. No obstante, para mitigar otras condiciones, tales como cáncer **[202]**, asma **[66]**, autoinmunidad e infecciones **[231,203]**, se precisa mantener concentraciones séricas de 25(OH)D superiores a 50 ng/mL (ver la **Sección 4.4** para más detalles).

Las personas de piel oscura en África central que siguen estilos de vida tradicionales presentan una concentración media de 25(OH)D en suero de 47 ng/mL (119 nmol/L) (rango, 30 a 70 ng/mL) **[204,205]**. Sin embargo, debido a dietas desequilibradas en macronutrientes, deficiencias de micronutrientes, y prácticas dietéticas modernas poco saludables (como alimentos procesados, comida rápida, grasas trans y conservantes que también aumentan el catabolismo de micronutrientes), así como la contaminación ambiental y estilos de vida sedentarios en interiores, es probable que muchas personas necesiten una ingesta de vitamina D mucho más alta que la recomendada por las autoridades gubernamentales y las sociedades de salud. Para obtener beneficios relacionados con la vitamina D, es probable que necesiten mantener una concentración en suero de 25(OH)D en un rango más elevado, como 50 a 80 ng/mL.

4.4. Rango de 25(OH)D en Suero (ng/mL) Necesario para Minimizar Enfermedades y Obtener Beneficios Máximos

Considerando los fundamentos biológicos y fisiológicos más amplios, los cambios en los patrones de enfermedades (enfermedades metabólicas, obesidad, diabetes y el aumento de la prevalencia de infecciones virales), el comportamiento de las personas (evitación del sol) y los factores de riesgo más amplios (contaminación, dietas perjudiciales, medicamentos, etc.) **[206]**, junto con los estilos de vida sedentarios adquiridos en este milenio **[207]**, la evidencia publicada respalda el rango superior mencionado de 25(OH)D en suero (50 a 80 ng/mL). Según los datos, también resulta razonable considerar que la concentración mínima de 25(OH)D necesaria para una vida saludable en todas las edades humanas es de 50 ng/mL.

Además, las evidencias indican fuertemente que hay diferencias específicas de tejido en los umbrales de concentración sérica de 25(OH)D necesarios para desencadenar efectos biológicos completos. El nivel sérico mínimo de 25(OH)D anteriormente sugerido, 30 ng/mL, solo protegería menos de un tercio de los trastornos comunes (principalmente los relacionados con la homeostasis del calcio y el sistema musculoesquelético). En contraste, el nivel sugerido anteriormente, 50 ng/mL, es el mínimo adecuado (con un rango de 50 a 80 ng/mL) y cubriría el 99% de las condiciones de salud sin efectos adversos.

Por el contrario, si se considera 80 ng/mL como el nivel mínimo (como algunos han indicado), cubrirá el 99.8% de las condiciones de salud, pero es probable que aumente los efectos adversos; por lo tanto, no está justificado ni recomendado. Los datos respaldan la idea de que menos del 0.01% de la población requiere dosis muy altas de vitamina D con una alta tasa de respuesta (ver Sección 4.4). Ejemplos incluyen la prevención de migrañas intratables, asma, psoriasis, reacciones y enfermedades autoinmunes específicas, rechazo de trasplantes de tejidos/órganos y síndromes resistentes a la vitamina D. Estas personas deben ser tratadas por especialistas en este campo (no especialistas generales, incluidos inmunólogos y endocrinólogos) bajo su estrecha supervisión médica para maximizar los beneficios y minimizar los efectos adversos. Según el sentido común y la ética médica, los profesionales de la salud deben seguir un enfoque seguro y rentable, determinar la dosis correcta para cada individuo (terapia individualizada) y condición para obtener beneficios máximos evitando efectos adversos. Se toman medidas preventivas con dosis diarias más altas de vitamina D (por ejemplo, por encima de 7000 UI/día o 50,000 UI/semana) para prevenir posibles calcificaciones en tejidos blandos. Estas medidas incluyen evitar los suplementos de calcio y alimentos ricos en calcio, y tomar vitamina K2 (MK-7: Menaquinona-7, presente en alimentos fermentados), 100 microgramos al día o 800 microgramos una vez a la semana.

Dado que mantener concentraciones fisiológicas de 25(OH)D en suero puede controlar varias condiciones agudas y crónicas **[208]**, es lógico querer mantener una concentración de 25(OH)D en suero por encima de 40 ng/mL en la población **[115]**, y las concentraciones individuales por encima de 50 ng/mL **[24,26]**. Con el fin de beneficiar a la población y reducir la mortalidad por todas las causas, se requiere duplicar la concentración actual predominante de 25(OH)D en suero,

que es aproximadamente de 20 ng/mL **[209,210]**. Esto ayudaría a mitigar la inflamación crónica de bajo grado y las enfermedades crónicas en la población, y abriría las puertas para obtener beneficios más amplios de la vitamina D, como el control de la inflamación y el estrés oxidativo **[85]**, incluida la reducción de infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Asimismo, puede potenciar efectos celulares como la estabilización de membranas, la protección contra daños (y reparación) del ADN, y la minimización de brotes infecciosos y sepsis.

4.5. Ingestas de Vitamina D y Concentraciones Óptimas de 25(OH)D Necesarias para Combatir Enfermedades

La vitamina D y la 25(OH)D tienen una alta afinidad por la proteína de unión a la vitamina D (VDBP). Esto facilita el transporte y prolonga la vida media de la 25(OH)D en circulación **[115]**. Además, algunas células, como las células tubulares renales, las células grasas y musculares, cuentan con un mecanismo evolutivo de transporte activo de compuestos como la vitamina D unida a la VDBP. La internalización mediada por megalina-cubulina de complejos moleculares de vitamina D y 25(OH)D unidos a la VDBP en la membrana brinda un mecanismo de entrada dependiente de energía para estas moléculas en las células renales, paratiroideas, grasas y musculares. Este transporte activo posibilita la generación de calcitriol en las células tubulares renales proximales y el almacenamiento del nutriente en otras **[211,212]**.

Este proceso facilita la síntesis de la forma hormonal de calcitriol en las células tubulares renales proximales, actuando a través de receptores de sensibilidad al calcio en las células paratiroideas en conjunto con la hormona paratiroidea (y control negativo por FGF-23) **[115]**, lo que mantiene la homeostasis del calcio al modular la resorción ósea, la absorción de calcio intestinal y la reabsorción tubular renal de calcio **[115]**. Por otro lado, las células musculares y adiposas cuentan con un sistema de transporte activo basado en la membrana celular para el almacenamiento de la vitamina D3 y la transferencia de 25(OH)D. Estos mecanismos activos, a diferencia de los fármacos, prolongan la vida media de la 25(OH)D **[1,38]**. En relación con la vitamina D administrada y la concentración sérica de 25(OH)D, la respuesta a la dosis no es lineal **[213-216]**.

Se necesitan concentraciones mínimas de 25(OH)D en suero para prevenir o atenuar los efectos de enfermedades comunes. La (**Figura 4)** muestra las relaciones entre diferentes estados de enfermedad y las concentraciones mínimas aproximadas de 25(OH)D en suero necesarias para mejorar diversas condiciones **[31]**. Resume las diferentes concentraciones estables de 25(OH)D en suero requeridas para prevenir o atenuar los efectos de enfermedades comunes, basándose en una amplia cantidad de datos publicados.

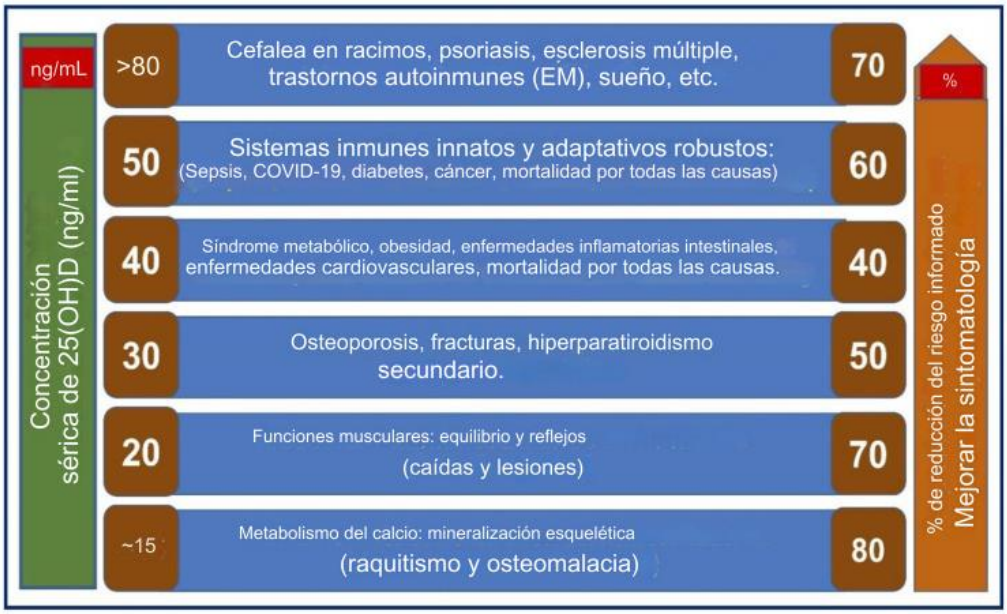

Figura 4

Diferentes enfermedades (y tejidos) requieren niveles específicos de vitamina D en la sangre para mejorar: se destaca la importancia de distintos niveles de vitamina D en la sangre para controlar diferentes estados de enfermedad (adaptado de Wimalawansa, S.J. Bioquímica de esteroides) **[31]**

4.6. Respuesta a la dosis de vitamina D

La administración de dosis altas de vitamina D por vía oral en personas con deficiencia de vitamina D produce un cambio significativo y medible en los niveles de 25(OH)D en suero en tres o cuatro días **[115, 215, 216]**. A medida que disminuye la concentración de 25(OH)D en suero, aumenta el porcentaje de cambio (Δ) en la circulación y aumenta la probabilidad de lograr una mejora clínica significativa. Sin embargo, esta relación entre la dosis y la respuesta clínica no se observa en aquellos con niveles adecuados de vitamina D. La **(Figura 5)** muestra una curva típica de respuesta clínica a la dosis para nutrientes como la vitamina D.

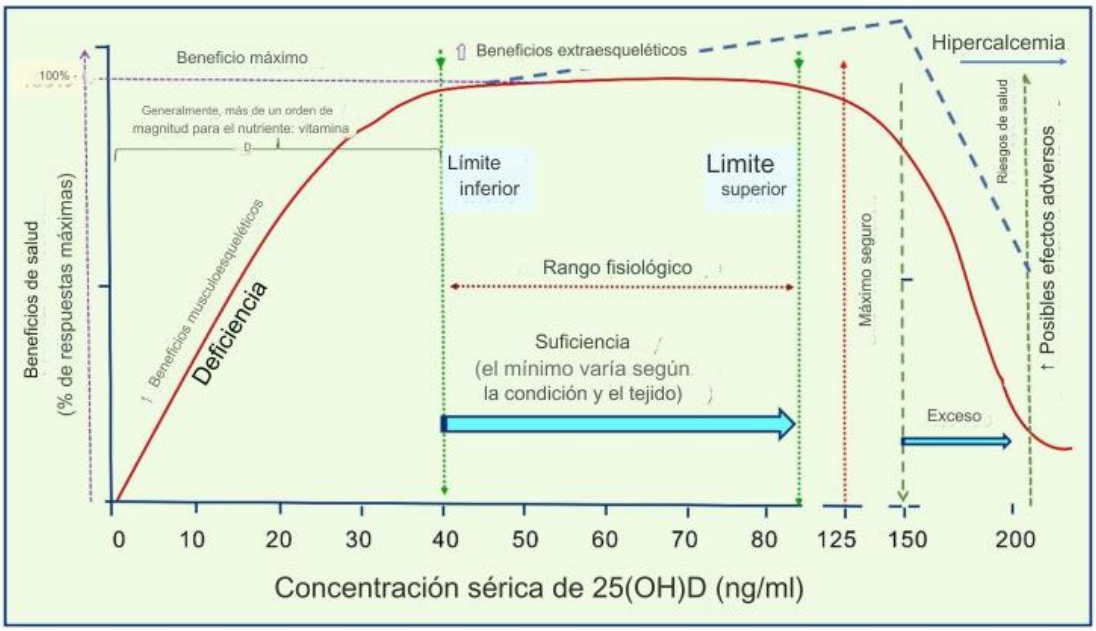

Figura 5

Representación de las concentraciones de dosis de 25(OH)D logradas en la circulación frente a las respuestas (beneficios clínicos para la salud y posibles riesgos). También describe la farmacodinámica básica de un nutriente típico, utilizando la vitamina D como ejemplo. En caso de alcanzar la suficiencia en los tejidos, por lo general no se observan beneficios adicionales al aumentar la concentración en la circulación mediante un aumento en la ingesta. No obstante, existen excepciones en un pequeño porcentaje; en menos del 0.01% de la población se requieren dosis farmacológicas bajo supervisión médica para superar la resistencia y lograr los objetivos clínicos deseados (indicado en la línea punteada azul) **[115]**.

El presente estudio sugiere de manera concluyente que la mayoría de los beneficios para la salud se observan cuando las concentraciones séricas de 25(OH)D se mantienen por encima de 40 ng/mL (100 nmol/L) **[217]**, y se evidencian mejoras adicionales cuando los niveles se mantienen por encima de 50 ng/mL **[24,115]**. Esto puede lograrse de manera rentable mediante la provisión de orientación sobre la exposición solar segura y la ingesta adecuada de suplementos de vitamina D. Se enfatiza en una ingesta segura y equilibrada de vitamina D (y otros micronutrientes) que ofrezca beneficios económicos a la población **[218-220]**.

5. OTRAS CONSIDERACIONES RELACIONADAS CON LA VITAMINA D

5.1. Los Efectos Adversos de la Vitamina D son poco comunes

La toxicidad por vitamina D rara vez se manifiesta después de consumir cantidades muy altas (por ejemplo, una ingesta superior a 20,000 UI/día en una persona de 70 kg no obesa) durante períodos prolongados. Se ha demostrado que las dosis diarias de vitamina D oral de hasta 10,000 UI son seguras y no presentan efectos adversos. Los datos reportados sugieren que las dosis diarias superiores a 40,000 UI pueden ser perjudiciales para individuos con perfiles normales de absorción de calcio. Sin embargo, algunos pacientes con obesidad mórbida, problemas de absorción gastrointestinal o aquellos que son resistentes a la vitamina D podrían necesitar dosis diarias más altas. El número de personas que requieren esto sigue siendo muy limitado.

A pesar de que los efectos adversos son poco frecuentes, los pocos casos reportados de toxicidad por vitamina D se deben a dosis incorrectas o uso accidental. Debido a los mecanismos de control de retroalimentación presentes en la piel, la exposición excesiva a los rayos UVB del sol no resulta

en una sobreproducción de vitamina D. Estas vías catabólicas de rescate desvían el metabolismo de la vitamina D hacia compuestos inertes como 24(OH)D, 24,25$(OH)_2$D y otros metabolitos inactivos **[221]**. Sin embargo, no se recomienda la exposición excesiva al sol sin protección, ya que podría aumentar el riesgo de daños en la piel y posibles malignidades, aunque no conduciría a la toxicidad por vitamina D **[6,30]**.

La toxicidad inducida por hipervitaminosis D no debe diagnosticarse únicamente en base a los niveles elevados de 25(OH)D. En su lugar, debe ser reconocida como un síndrome clínico cuando se presente hipercalcemia, supresión de la PTH e hipercalciuria junto con niveles significativamente elevados de 25(OH)D en suero (>150 ng/mL). La ocurrencia poco común de efectos adversos sintomáticos relacionados con la vitamina D, como hipercalcemia e hipercalciuria, puede ser el resultado de individuos que consumen dosis extremadamente altas de vitamina D (especialmente análogos activados de vitamina D) durante un período prolongado o que toman cantidades excesivas accidentalmente. Los signos y síntomas clínicos de la toxicidad por vitamina D incluyen hipercalcemia (por ejemplo, náuseas, deshidratación, irritación (sequedad) de los ojos, confusión, estreñimiento y alteraciones electrocardiográficas), irritabilidad e hipercalciuria (por ejemplo, poliuria y cálculos renales).

La elevación asintomática de 25(OH)D sin hipercalcemia debe ser investigada para determinar la causa de los niveles elevados de vitamina D. A diferencia de la hipercalcemia (es decir, un aumento en el calcio ionizado en la sangre), los niveles elevados de vitamina D [25(OH)D] no representan una urgencia médica. En caso de exceso en la ingesta, es crucial suspender la administración de suplementos de vitamina D, incluyendo los multivitamínicos. Una vez que el nivel de 25(OH)D se sitúe en un rango normal bajo mediante modificaciones en la cantidad y la dieta, se puede reintroducir la suplementación con dosis más bajas de vitamina D. La mayoría de los pacientes con toxicidad por vitamina D presentan concentraciones séricas superiores a 150 ng/mL.

Los datos muestran que los regímenes de suplementación con vitamina D de 10,000 UI al día o 50,000 UI bimensuales (incluso semanalmente) no se relacionan con variables de toxicidad clínicas o de laboratorio (como calcio sérico, fosfatasa alcalina ósea y calcio en orina de 24 horas), confirmando la seguridad de estos regímenes **[222]**. Once pacientes con hipercalcemia sintomática causada por hipervitaminosis D habían consumido dosis de suplementos mayores a 50,000 UI al día o 600,000 UI (forma inyectable) con demasiada frecuencia para diversas afecciones, como dolores de espalda, osteoartritis u osteoporosis, durante varios meses. Esta toxicidad es fácilmente evitable **[223,224]**. En raras ocasiones, puede ocurrir una producción autónoma de 1,25$(OH)_2$D impulsada por macrófagos en tejidos granulomatosos. Esto se debe a la falta de control de retroalimentación de la enzima 1α-hidroxilasa en granulomas, como en la sarcoidosis y la tuberculosis. Esto puede provocar un síndrome hipercalcémico **[225,226]**.

5.2. Respuesta Personal a la Vitamina D y Concentraciones séricas específicas de 25(OH)D

La tecnología estandarizada evalúa el estado de vitamina D mediante la medición de 25(OH)D en suero, que es la forma circulante y de almacenamiento principal **[227]**. Las concentraciones normales de 25(OH)D y 1,25$(OH)_2$D en suero son cruciales para la salud óptima del sistema musculoesquelético y de los tejidos blandos. Sin embargo, las concentraciones fisiológicas circulantes de calcitriol no tienen impacto con la salud extraesquelética y, por lo tanto, no afectan las funciones de las células diana periféricas (como las células del sistema inmunológico). Por lo tanto, lo relevante para los sistemas corporales extraesqueléticos es la capacidad de difundir suficiente vitamina D y/o 25(OH)D en las células diana periféricas para que puedan funcionar de manera óptima.

A pesar de que un índice de respuesta personal a la vitamina D podría ofrecer una mejor orientación para optimizar la suplementación de vitamina D en individuos en comparación con

recomendaciones más generales basadas en la población **[228,229]**, su costo innecesario y su falta de practicidad impiden su uso. Este índice solo sería útil si se llevara a cabo de forma económica, como la medición de la glucosa en sangre con un pinchazo en el dedo **[230]**. Incluso si un índice y pruebas ofrecen beneficios teóricos de un aumento específico en la concentración de 25(OH)D en suero, es posible que resulte complicado mantener tales resultados.

La circulación de 25(OH)D en niveles suficientes para la activación celular del calcitriol (y el receptor de vitamina D, VDR) permite efectos moduladores beneficiosos sobre las funciones celulares, destacando especialmente en la actividad mitocondrial, las reacciones enzimáticas y la síntesis y secreción de hormonas. Ejemplos de estas últimas incluyen la insulina, la hormona paratiroidea (PTH), el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema FGF23-Klotho. Combinado con estudios clínicos adecuadamente suplementados, los datos de metabolómica y transcriptómica ofrecerían una mejor comprensión sobre los beneficios a largo plazo más allá del sistema esquelético. Además, una suplementación adecuada de vitamina D permite implementar medidas personalizadas y específicas para reducir de forma coste-efectiva los riesgos para la salud del sistema esquelético y los tejidos blandos **[9,228]**.

5.3. La vitamina D es un nutriente umbral

Es decir, sus efectos beneficiosos solo son evidentes en aquellos individuos con deficiencia de vitamina D **[215]**. A diferencia de los fármacos, en personas con niveles adecuados de vitamina D, no importa qué tan altas sean las dosis suministradas, no se observarán beneficios adicionales **[115]** (con muy pocas excepciones mencionadas previamente). Esta visión está respaldada por ensayos controlados aleatorios (RCTs) adecuadamente diseñados y bien conducidos en sujetos con deficiencia de vitamina D por la duración requerida; utilizando cantidades apropiadas de vitamina D (diariamente o una vez a la semana) casi siempre se obtuvieron resultados positivos.

Debido a que la vitamina D es un nutriente umbral (con diferentes sensibilidades en los tejidos), la única manera de demostrar los resultados clínicos favorables previstos en un ensayo clínico aleatorizado (RCT) o un estudio clínico prospectivo es realizando investigaciones adecuadamente diseñadas en sujetos con deficiencia de vitamina D **[231-235]**. Aquellos evaluados para el resultado clínico primario relacionado con la deficiencia de vitamina D (es decir, probando una hipótesis: beneficios para la salud predefinidos) informaron de beneficios significativos después de corregir la deficiencia de vitamina D **[236-238]**.

La evidencia empírica establece la conexión entre la exposición y los resultados clínicos. Estudios clínicos demuestran que corregir de forma proactiva la deficiencia de vitamina D en individuos deficientes puede prevenir infecciones, tanto a nivel individual como en la comunidad **[239-241]**. En ensayos clínicos aleatorizados (RCTs), al proporcionar una suplementación adecuada de vitamina D diaria o semanal en el grupo de intervención, es crucial aumentar significativamente los niveles de 25(OH)D en suero a un nivel predefinido para asegurar la validez del estudio. En lugar de considerar únicamente la dosis administrada, se debe evaluar la concentración de 25(OH)D en suero alcanzada y mantenida en la circulación (a un nivel predefinido) para establecer correlaciones con los resultados clínicos, especialmente en estudios a largo plazo.

Estudios clínicos bien diseñados y llevados a cabo, como se mencionó anteriormente, han reportado una reducción significativa en los riesgos de infección por SARS-CoV-2 y sus complicaciones **[239-241]**. Esto contribuirá a fortalecer y mantener un sistema inmunológico sólido que disminuye los riesgos asociados con la infección por SARS-CoV-2 y sus complicaciones, alterando la relación causa-efecto y conduciendo a mejores resultados clínicos (postulados de Koch). Estos datos proporcionan evidencia sólida de una relación causal entre la vitamina D y sus efectos fisiológicos, tal como se ha demostrado en los datos del UK BioBank **[49-51]**.

5.4. La deficiencia de vitamina D aumenta la vulnerabilidad a infecciones por SARS-CoV-2

La evidencia sólida indica que niveles bajos de vitamina D incrementan las tasas de infecciones, complicaciones y mortalidad en enfermedades bacterianas intracelulares como la tuberculosis y enfermedades respiratorias virales tanto en niños **[242]** como en adultos **[40,243]**, incluyendo las infecciones por SARS-CoV-2 **[231-235]**. Igualmente, la deficiencia preexistente de vitamina D aumenta los riesgos de infección por SARS-CoV-2 **[239-241]**, sus complicaciones **[240, 244, 245]**, hospitalizaciones **[49-51, 57, 246]** y muertes **[48, 59, 245, 247, 248]**. Por otro lado, dosis adecuadas y la frecuencia de suplementos de vitamina D en personas deficientes reducen significativamente los riesgos de infecciones, complicaciones y muertes relacionadas con SARS-CoV-2 **[48-51, 57, 239-241, 244-248]**.

Los datos reportados respaldan los criterios de causalidad de enfermedades de Bradford Hill **[60]**: la deficiencia de vitamina D como causa de cáncer **[249-251]**, esclerosis múltiple **[252,253]**, el riesgo de contraer infección por SARS-CoV-2 **[46, 47, 51, 239, 240, 254]**, así como la gravedad **[255]**, vulnerabilidad y complicaciones asociadas con el virus **[231-235, 239-241]**. Además, el mecanismo crucial de acción del calcitriol intracelular en células del sistema inmunológico respalda la plausibilidad biológica de que niveles bajos de vitamina D aumentan los riesgos de infecciones, incluyendo SARS-CoV-2 **[53, 56, 247, 251, 255-257]**. Además, los datos han demostrado que la vitamina D reduce significativamente las complicaciones y muertes relacionadas con SARS-CoV-2 **[32, 48-51, 56, 57, 239-241, 244-248,257]**.

5.5. Problemas con Ensayos Clínicos Aleatorizados Publicados y Limitaciones de los Datos e Interpretación

Estudios epidemiológicos y ensayos clínicos aleatorizados adecuadamente potenciados y bien diseñados, que utilizaron dosis adecuadas de suplementación de vitamina D para alcanzar una concentración predefinida de 25(OH)D en suero en sujetos con hipovitaminosis D, han informado resultados favorables. Estos estudios han destacado la importancia de mantener una concentración óptima de 25(OH)D en suero para el funcionamiento fisiológico normal y una mejor calidad de vida. Aunque en algunas áreas la evidencia definitiva es limitada, esto se debe principalmente a errores importantes en el diseño de los ensayos clínicos aleatorizados publicados. En general, los datos respaldan los efectos protectores de la vitamina D en los seres humanos cuando la concentración de 25(OH)D en suero se mantiene por encima de 50 ng/mL **[115]**. Desde un punto de vista práctico y comunitario, se debería apuntar a una concentración superior a 40 ng/mL para considerarla suficiente y lograr un equilibrio adecuado.

A pesar de lo mencionado anteriormente, hay limitada evidencia de ensayos clínicos aleatorizados sobre los niveles óptimos de 25(OH)D en suero para prevenir diversas complicaciones relacionadas con enfermedades. Esta confusión proviene de estudios clínicos no estandarizados y deficientemente diseñados que usaron diferentes objetivos de concentración de 25(OH)D en suero o no definieron concentraciones específicas, y que intentaron correlacionar los resultados clínicos más con la dosis administrada que con las concentraciones circulatorias alcanzadas (o efectivas) **[258]**. Parte de esta confusión deriva de no entender que la vitamina D es un nutriente umbral **[214, 215, 259]**, no un agente farmacéutico sintético. Este gran malentendido persiste incluso en ensayos clínicos aleatorizados de vitamina D, extensos y costosos, financiados con fondos públicos, y en casi todos los ECA relacionados con la vitamina D diseñados por la industria farmacéutica **[115,215]**.

Independientemente del número de participantes inscritos en recientes ensayos clínicos aleatorizados, como en el caso del estudio VITAL **[260,261]**, esto condujo a un desorden debido a un diseño de estudio deficiente **[26]**. Antes del inicio de los estudios, estos errores fueron señalados al NIH, la agencia financiadora, pero no se rectificaron. Estudios con el poder estadístico adecuado, un formato apropiado y una duración de estudio conveniente reclutaron

participantes deficientes en 25(OH)D. Las concentraciones objetivo de 25(OH)D en suero alcanzadas y mantenidas durante el ensayo clínico permiten la evaluación adecuada de hipótesis específicas relacionadas con la vitamina D **[115]**. Aunque estos estudios no son frecuentes, han demostrado de manera unánime los efectos protectores de la vitamina D **[262]**.

Los futuros estudios clínicos deben enfocarse en alcanzar concentraciones séricas predefinidas de 25(OH)D para correlaciones estadísticas, y emplear la suplementación con vitamina D como la única (o al menos, la principal) intervención para tratar las reducciones de riesgo asociadas con deficiencia de vitamina D como el principal criterio de valoración específico. A pesar de la creciente cantidad de datos, la conciencia sobre los efectos beneficiosos y las concentraciones óptimas séricas de 25(OH)D en humanos en enfermedades no musculoesqueléticas aún es limitada **[5,30]**. Hay discrepancias significativas respecto a las concentraciones óptimas séricas de 25(OH)D, las dosis recomendadas de suplementación oral, el diseño adecuado y la potencia necesaria de los estudios clínicos aleatorizados (RCTs), y los datos de resultados. No obstante, es infructuoso repetir el argumento de que "se necesitan más RCTs para concluir" y esto no debería incluirse en metaanálisis. Si los estudios son insuficientes, los autores no deberían haber realizado tales repeticiones de metaanálisis.

5.6. Nuevas Recomendaciones de Vitamina D

Los países y sociedades científicas deben revisar las directrices de vitamina D para aumentar la ingesta dietética recomendada (RDA) de vitamina D, incluyendo mayores cantidades para las directrices de fortificación de alimentos y establecer nuevos objetivos para promover una mejor salud pública, como se mencionó anteriormente. Estudios realizados en Europa Occidental sugieren que la implementación de estas medidas podría reducir la carga económica de trastornos médicos comunes, como la diabetes tipo 2 (DMT2), enfermedades cardiovasculares (ECV) y cáncer **[263]**.

Las concentraciones en estado estable de 25(OH)D en suero dependen principalmente del peso corporal (PC) y de la masa total de grasa. Mientras que el índice de masa corporal (IMC) (validado solo para caucásicos blancos) no es un buen indicador de la estimación de grasa corporal en grupos étnicos como los asiáticos. Sin embargo, es un indicador útil que abarca la masa de grasa y muscular, y es fácilmente accesible. Por lo tanto, al calcular la dosis de vitamina D para los individuos, se puede utilizar tanto el IMC como el peso corporal, como se ilustra a continuación **[24]**. Estos cálculos simplificados se basan en tablas detalladas publicadas en Nutrients en 2022 [Wimalawansa, SJ, Nutrients, 14(14), 2997, 2022; https://doi.org/10.3390/nu14142997] **[24]**. A continuación se resume el cálculo de la dosis de vitamina D para un individuo, aplicable a todos los grupos de peso corporal.

I. No obeso (peso promedio: IMC <29): 70-90 UI por kg de peso corporal

II. Moderadamente obeso (IMC 30-39): 100-130 UI por kg de peso corporal

III. Obesidad mórbida (IMC superior a 40): 140-180 UI por kg de peso corporal

Todas las directrices actuales sobre vitamina D se basan en conceptos e investigaciones de décadas pasadas y están desactualizadas. Según datos recientes, aumentar las concentraciones mínimas y máximas de 25(OH)D en suero a 50 y 80 ng/mL, establecer el límite superior seguro de ingesta en 15,000 UI al día, y recomendar una ingesta diaria promedio de vitamina D de 5000 UI para un adulto no obeso de 70 kg (70-90 UI/kg de peso corporal) es una medida lógica. Esto podría reducir de manera significativa la carga de enfermedades y hospitalizaciones, así como los costos de atención médica, la pérdida de productividad y el ausentismo.

6. DISCUSION

Esta revisión sistemática investigó los efectos de la vitamina D más allá de la homeostasis del calcio y el sistema musculoesquelético. Los paradigmas actuales relacionados con la vitamina D se basan principalmente en análisis retrospectivos, informes de casos y estudios epidemiológicos (cohortes, transversales, observacionales, prospectivos y ecológicos) **[5, 31, 112]**. No obstante, un número abrumador de reportes respalda los efectos positivos de la vitamina D fuera de los sistemas corporales musculoesqueléticos **[218, 220, 264-266]**.

El conocimiento de la fisiología de la vitamina D_3 y del receptor de la vitamina D (VDR) ha avanzado la comprensión de la biología, el metabolismo y los efectos de los polimorfismos genéticos en el eje de la vitamina D. En la última década, se han hecho muchos avances en el entendimiento de la fisiología y biología de la vitamina D, y ha emergido su ecología de receptores. Notablemente, una concentración mínima en suero de 25(OH)D de 50 ng/mL es crucial para la actividad fisiológica de las células inmunitarias y otras células diana extramusculoesqueléticas. La falta de inclusión de este conocimiento en las recomendaciones actuales relacionadas con la vitamina las hace obsoletas, otra razón por la que es necesario actualizar las guías.

La evidencia sustenta fuertes asociaciones fisiológicas de la vitamina D con la reducción del riesgo de enfermedades y la mejora de las funciones físicas y mentales. Conjuntamente, estos datos han facilitado nuestra comprensión sobre nuevas estrategias de intervención para prevenir y tratar enfermedades de forma costo-efectiva. En general, la evidencia indica que la deficiencia de vitamina D, definida por mantener concentraciones de 25(OH)D en suero superiores a 40 ng/mL, está asociada con un incremento en el riesgo de enfermedades y trastornos, así como una mayor mortalidad general, incluso en individuos de otra manera saludables **[259]**. El correcto funcionamiento de los sistemas endocrino, paracrino y autocrino de la vitamina D es esencial para muchas actividades fisiológicas y para mantener una buena salud. Esta revisión sistemática trató sobre las funciones clave de la vitamina D que van más allá de su rol en la homeostasis del calcio y el fósforo, y la prevención y tratamiento del raquitismo, la osteomalacia y la pérdida ósea.

Datos recientes de estudios epidemiológicos, transversales y longitudinales respaldan que mantener concentraciones fisiológicas de 25(OH)D en suero, niveles superiores a 40 ng/mL, reduce significativamente la incidencia de trastornos extramusculoesqueléticos. Estos incluyen diabetes **[267-269]**, esclerosis múltiple **[270]**, artritis reumatoide **[271]**, osteoporosis **[272,273]**, enfermedades autoinmunes **[274]** y ciertos tipos de cáncer **[275-278]**, además de disminuir la mortalidad general **[259]**.

Las dosis de vitamina D recomendadas para personas no obesas con deficiencia y un peso promedio de 70 kg deben estar entre 4000 y 7000 UI al día, 20,000 UI dos veces por semana, o 50,000 UI una vez por semana o una vez cada 10 días **[115]**. Estas dosis permitirían que aproximadamente el 97.5% de las personas mantuvieran sus concentraciones de 25(OH)D en suero por encima de 40 ng/mL **[5, 30, 204]**. Sin embargo, las dosis intermitentes con intervalos mayores a una vez al mes son poco fisiológicas y, por lo tanto, menos efectivas **[279,280]**. Estudios han demostrado que los suplementos diarios de vitamina D son más beneficiosos que la suplementación administrada con menor frecuencia **[281-285]**.

Además, diversos medicamentos, contaminantes ambientales y actividades físicas/estilos de vida afectan el metabolismo y las acciones de la vitamina D, alterando el equilibrio entre la ingesta y el gasto de energía **[286]**. Estos factores mencionados deben ser tomados en cuenta en las directrices, en el diseño de futuros estudios con ensayos clínicos aleatorizados y en la práctica clínica.

Por el contrario, el uso de análogos de vitamina D no es adecuado para aliviar la hipovitaminosis D o para el tratamiento de la osteoporosis **[115]**. En ausencia de exposición adecuada a la luz solar,

individuos no obesos con un peso promedio de 70 kg requieren una ingesta diaria de vitamina D (alimentación más suplementos) de entre 5000 y 7000 UI para mantener las concentraciones séricas de 25(OH)D por encima de los 50 ng/mL (125 nmol/L). El mantenimiento a largo plazo de un estado estable de la concentración sérica de 25(OH)D es necesario para impactar significativamente en la reducción de incidencias de enfermedades y mortalidad en general **[287]**.

Este estudio confirma la necesidad de combinar enfoques para combatir la deficiencia de vitamina D. Estas estrategias incluyen aumentar la conciencia, fortificar los alimentos, promover una exposición segura al sol y la suplementación con vitamina D. Las recomendaciones de práctica clínica deben dirigirse a los profesionales de la salud y al público, orientando la educación de los pacientes e informando al público sobre las acciones adecuadas para prevenir la deficiencia de micronutrientes. Sin embargo, la mayoría de los países carecen de políticas o directrices sobre la exposición solar y la ingesta de vitamina D, así como de intervenciones de salud pública rentables, especialmente para los micronutrientes. Deberían considerar adoptar medidas rentables para prevenir enfermedades y reducir significativamente los costos sanitarios.

La deficiencia de vitamina D aumenta la vulnerabilidad y la gravedad de enfermedades comunes como la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico, el cáncer, las enfermedades renales y la obesidad. La suficiencia de vitamina D es crucial para combatir infecciones y enfermedades autoinmunes. Mantener niveles adecuados de vitamina D en la población (por encima de 40 ng/mL) y en individuos por encima de 50 ng/mL con suplementos de vitamina D3 y/o exposición diaria al sol es la forma más rentable de reducir enfermedades crónicas, sepsis, superar epidemias virales y trastornos autoinmunes, lo que conlleva a una mejor salud y a la reducción de los costos sanitarios.

La deficiencia de vitamina D incrementa la vulnerabilidad y severidad de enfermedades prevalentes como diabetes tipo 2, síndrome metabólico, cáncer, enfermedades renales y obesidad. Es fundamental contar con niveles adecuados de vitamina D para superar infecciones y enfermedades autoinmunes. Mantener la suficiencia de vitamina D en la población (por encima de 40 ng/mL) e individualmente por encima de 50 ng/mL mediante suplementos de vitamina D3 y/o exposición solar diaria es el método más rentable para reducir enfermedades crónicas, sepsis, enfrentar epidemias virales y trastornos autoinmunes, lo cual mejora la salud general y reduce los costos de atención médica.

Mantener concentraciones séricas de 25(OH)D por encima de 50 ng/mL mejora la salud en general y reduce la gravedad de enfermedades crónicas, infecciones, enfermedades autoinmunes y la mortalidad en todas estas. Además, disminuye las complicaciones relacionadas con infecciones, incluyendo hospitalizaciones y muertes por COVID-19. La suficiencia de vitamina D es la manera más rentable de reducir enfermedades, infecciones y costos sanitarios, y debería ser parte integral de la atención médica pública y clínica de manera rutinaria.

7. CONCLUSIONES

El mantenimiento de niveles adecuados de 25(OH)D circulante tiene un impacto beneficioso significativo en el organismo. Esto reduciría los trastornos musculoesqueléticos y muchas enfermedades y trastornos extraesqueléticos comunes, incluyendo la resistencia a la insulina, prediabetes, la severidad de la diabetes, el síndrome metabólico, inflamación, autoinmunidad, entre otros. Además de sus efectos endocrinos, la vitamina D ejerce efectos genómicos, basados en membrana, autocrinos y paracrinos en tejidos diana periféricos sujetos a modulación epigenética **[288]**. Mantener un estado medio de vitamina D en la población (concentraciones séricas de 25(OH)D por encima de 40 ng/mL), conduce a beneficios más amplios, mejor salud y reducción de los costos sanitarios. La suficiencia de vitamina D impacta significativamente en sus beneficios fisiológicos, incluida la reducción de riesgos de enfermedades crónicas, infecciones y mortalidad en general **[289]**. En lugar de esperar a que las personas desarrollen enfermedades y

complicaciones derivadas de enfermedades crónicas asociadas a hipovitaminosis D para tratarlas, mantener la suficiencia de vitamina D en la población debe ser el enfoque a seguir. Este es el método más costo-efectivo para mantener a las personas saludables. Por lo tanto, su adaptación en las guías de práctica clínica y protocolos de seguros de salud está justificada.

Referencias

1. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-Endocrinol.* 2013; 5:51–108. doi: 10.4161/derm.24494. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Wimalawansa S.J. Commonsense Approaches to Minimizing Risks from COVID-19. *Open J. Pulmonol. Respir. Med.* 2020; 2:28–37. doi: 10.36811/ojprm.2020.110010. [CrossRef] [Google Scholar]
3. Wimalawansa S.J. Reducing Risks from COVID-19: Cost-Effective Ways of Strengthening Individual's and the Population Immunity with Vitamin D. *J. Endocrinol. Sci.* 2020;2:5–13. doi: 10.29245/2767-5157/2020/2.1112. [CrossRef] [Google Scholar]
4. Mithal A., Wahl D.A., Bonjour J.P., Burckhardt P., Dawson-Hughes B., Eisman J.A., El-Hajj Fuleihan G., Josse R.G., Lips P., Morales-Torres J. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos. Int.* 2009;20:1807–1820. doi: 10.1007/s00198-009-0954-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Wimalawansa S.J. Vitamin D in the New Millennium. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2012;10:4–15. doi: 10.1007/s11914-011-0094-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Grant W.B., Wimalawansa S.J., Holick M.F. Vitamin D supplements and reasonable solar UVB should be recommended to prevent escalating incidence of chronic diseases. *BMJ.* 2015;350:h321. doi: 10.1136/bmj.h321. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Holick M.F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81:353–373. doi: 10.4065/81.3.353. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Haq A., Wimalawansa S.J., Carlberg C. Highlights from the 5th International Conference on Vitamin D Deficiency, Nutrition and Human Health, Abu Dhabi, United Arab Emirates, March 24–25, 2016. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;175:1–3. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.04.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B., Konstantynowicz J., Mascarenhas M.R., Haq A., Povoroznyuk V., Balatska N., Barbosa A.P., Karonova T., et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017;175:125–135. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Ganmaa D., Enkhmaa D., Nasantogtokh E., Sukhbaatar S., Tumur-Ochir K., Manson J. Vitamin D, respiratory infections, and chronic disease: Review of meta-analyses and randomized clinical trials. *J. Intern. Med.* 2021;291:141–164. doi: 10.1111/joim.13399. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Vintilescu B., E Niculescu C., Stepan M.D., Ioniță E. Involvement of Vitamin D in Chronic Infections of the Waldeyer`s Ring in the School Aged Child. *Curr. Health Sci. J.* 2019;45:291–295. doi: 10.12865/chsj.45.03.07. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Juszczak A.B., Kupczak M., Konecki T. Does Vitamin Supplementation Play a Role in Chronic Kidney Disease? *Nutrients.* 2023;15:2847. doi: 10.3390/nu15132847. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Özdemir B., Köksal B.T., Karakaş N.M., Tekindal M.A., Özbek Y. Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough. *Indian. J. Pediatr.* 2016;83:777–782. doi: 10.1007/s12098-015-2010-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. Pérez-López F.R. Vitamin D: The secosteroid hormone and human reproduction. *Gynecol. Endocrinol.* 2007;23:13–24. doi: 10.1080/09513590601045629. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Wimalawansa S.J. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;175:29–43. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Wimalawansa S.J., Razzaque M.S., Al-Daghri N.M. Calcium and vitamin D in human health: Hype or real? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;180:4–14. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.12.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Boland R., de Boland A.R., Marinissen M.J., Santillan G., Vazquez G., Zanello S. Avian muscle cells as targets for the secosteroid hormone 1,25-dihydroxy-vitamin D3. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1995;114:1–8. doi: 10.1016/0303-7207(95)03650-V. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Shamseer L., Moher D., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L.A., PRISMA-P Group Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;350:g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Welch V., Petticrew M., Tugwell P., Moher D., O'Neill J., Waters E., White H. The PRISMA-Equity Bellagio group PRISMA-Equity 2012 Extension: Reporting Guidelines for Systematic Reviews with a Focus on Health Equity. *PLOS Med.* 2012;9:e1001333. doi: 10.1371/journal.pmed.1001333. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:71. doi: 10.1136/bmj.n71. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. PRISMA-P Group. Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L.A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015 statement. *Syst. Rev.* 2015;4:1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int. J. Surg.* 2010;8:336–341. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Grant W.B. The Institute of Medicine did not find the vitamin D–cancer link because it ignored UV-B dose studies. *Public. Health Nutr.* 2011;14:745–746. doi: 10.1017/S1368980011000267. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Wimalawansa S.J. Rapidly Increasing Serum 25(OH)D Boosts the Immune System, against Infections—Sepsis and COVID-19. *Nutrients.* 2022;14:2997. doi: 10.3390/nu14142997. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Grant W.B., Boucher B.J., Bhattoa H.P., Lahore H. Why vitamin D clinical trials should be based on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;177:266–269. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.08.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Wimalawansa S. Overcoming Infections Including COVID-19, by Maintaining Circulating 25(OH)D Concentrations Above 50 ng/mL. *Pathol. Lab. Med. Int.* 2022;ume 14:37–60. doi: 10.2147/PLMI.S373617. [CrossRef] [Google Scholar]
27. Grant W.B. Vitamin D Acceptance Delayed by Big Pharma Following the Disinformation Playbook. [(accessed on 22 March 2022)]. Available online: http://orthomolecular.org/resources/omns/v14n22.shtml
28. Verstuyf A., Carmeliet G., Bouillon R., Mathieu C. Vitamin D: A pleiotropic hormone. *Kidney Int.* 2010;78:140–145. doi: 10.1038/ki.2010.17. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29. Cancela L., Nemere I., Norman A.W. 1α,25 (OH)2 vitamin D3: A steroid hormone capable of producing pleiotropic receptor-mediated biological responses by both genomic and nongenomic mechanisms. *J. Steroid Biochem.* 1988;30:33–39. doi: 10.1016/0022-4731(88)90073-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Wimalawansa S.J. *Vitamin D: Everything You Need to Know.* Volume 1.0. Karunaratne & Sons; Homagama, Sri Lanka: 2012. [Google Scholar]
31. Wimalawansa S.J. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;175:60–81. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Zdrenghea M.T., Makrinioti H., Bagacean C., Bush A., Johnston S.L., Stanciu L.A. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev. Med. Virol.* 2017;27:e1909. doi: 10.1002/rmv.1909. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Gotelli E., Soldano S., Hysa E., Paolino S., Campitiello R., Pizzorni C., Sulli A., Smith V., Cutolo M. Vitamin D and COVID-19: Narrative Review after 3 Years of Pandemic. *Nutrients.* 2022;14:4907. doi: 10.3390/nu14224907. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Hanel A., Bendik I., Carlberg C. Transcriptome-Wide Profile of 25-Hydroxyvitamin D_3 in Primary Immune Cells from Human Peripheral Blood. *Nutrients.* 2021;13:4100. doi: 10.3390/nu13114100. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2020;393:1157–1160. doi: 10.1007/s00210-020-01911-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Chauss D., Freiwald T., McGregor R., Yan B., Wang L., Nova-Lamperti E., Kumar D., Zhang Z., Teague H., West E.E., et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of TH1 cells. *Nat. Immunol.* 2022;23:62–74. doi: 10.1038/s41590-021-01080-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. McGregor E., Kazemian M., Afzali B., Freiwald T., Yan B., Wang L., Nova-Lamperti E., Zhang Z., Teague H., West E.E., et al. An autocrine Vitamin D-driven Th1 shutdown program can be exploited for COVID-19. *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.07.18.210161. [CrossRef] [Google Scholar]
38. Wimalawansa S.J. Biology of vitamin D. *J. Steroids Horm. Sci.* 2019;10:198. [Google Scholar]
39. Grant W.B. Variations in Vitamin D Production Could Possibly Explain the Seasonality of Childhood Respiratory Infections in Hawaii. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008;27:853. doi: 10.1097/INF.0b013e3181817bc1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G., Esposito S., Ganmaa D., Ginde A.A., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Wimalawansa S.J. Fighting against COVID-19: Boosting the immunity with micronutrients, stress reduction, physical activity, and vitamin D. *Nutr. Food Sci. J.* 2020;3:126. [Google Scholar]
42. Chetty V.V., Chetty M. Potential benefit of vitamin D supplementation in people with respiratory illnesses, during the COVID-19 pandemic. *Clin. Transl. Sci.* 2021;14:2111–2116. doi: 10.1111/cts.13044. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Wimalawansa S.J., Polonowita A. Boosting immunity with vitamin D for preventing complications and deaths from COVID-19; Proceedings of the COVID 19: Impact, Mitigation, Opportunities and Building Resilience "From Adversity to Serendipity," Perspectives of Global Relevance Based on Research, Experience and Successes in

Combating COVID-19 in Sri Lanka; Colombo, Sri Lanka. 27 January 2021; pp. 171–198. [Google Scholar]

44. D'avolio A., Avataneo V., Manca A., Cusato J., De Nicolò A., Lucchini R., Keller F., Cantù M. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020;12:1359. doi: 10.3390/nu12051359. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. DiNicolantonio J.J., O'keefe J.H. Magnesium and Vitamin D Deficiency as a Potential Cause of Immune Dysfunction, Cytokine Storm and Disseminated Intravascular Coagulation in COVID-19 patients. *Mo. Med.* 2021;118:68–73. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

46. Cicero A.F.G., Fogacci F., Borghi C. Vitamin D Supplementation and COVID-19 Outcomes: Mounting Evidence and Fewer Doubts. *Nutrients.* 2022;14:3584. doi: 10.3390/nu14173584. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

47. Xu Y., Baylink D.J., Chen C.-S., Reeves M.E., Xiao J., Lacy C., Lau E., Cao H. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J. Transl. Med.* 2020;18:322. doi: 10.1186/s12967-020-02488-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

48. Argano C., Bocchio R.M., Natoli G., Scibetta S., Monaco M.L., Corrao S. Protective Effect of Vitamin D Supplementation on COVID-19-Related Intensive Care Hospitalization and Mortality: Definitive Evidence from Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Pharmaceuticals.* 2023;16:130. doi: 10.3390/ph16010130. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

49. Davies G., Mazess R.B., Benskin L.L. Letter to the editor in response to the article: "Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK biobank" (Hastie et al.) *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2021;15:643–644. doi: 10.1016/j.dsx.2021.02.016. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. Hastie C.E., Pell J.P., Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur. J. Nutr.* 2020;60:545–548. doi: 10.1007/s00394-020-02372-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

51. Raisi-Estabragh Z., McCracken C., Bethell M.S., Cooper J., Cooper C., Caulfield M.J., Munroe P.B., Harvey N.C., E Petersen S. 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.* 2020;42:451–460. doi: 10.1093/pubmed/fdaa095. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Annweiler C., Hanotte B., de L'eprevier C.G., Sabatier J.-M., Lafaie L., Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020;204:105771. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105771. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. Annweiler G., Corvaisier M., Gautier J., Dubée V., Legrand E., Sacco G., Annweiler C. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients.* 2020;12:3377. doi: 10.3390/nu12113377. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

54. Meltzer D.O., Best T.J., Zhang H., Vokes T., Arora V., Solway J. Association of Vitamin D Deficiency and Treatment with COVID-19 Incidence. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.05.08.20095893. [CrossRef] [Google Scholar]

55. Meltzer D.O., Best T.J., Zhang H., Vokes 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. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

56. Radujkovic A., Hippchen T., Tiwari-Heckler S., Dreher S., Boxberger M., Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients.* 2020;12:2757. doi: 10.3390/nu12092757. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Baktash V., Hosack T., Patel N., Shah S., Kandiah P., Abbeele K.V.D., Mandal A.K.J., Missouris C.G. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad. Med. J.* 2020;97:442–447. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138712. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Greiller C.L., Martineau A.R. Modulation of the Immune Response to Respiratory Viruses by Vitamin D. *Nutrients.* 2015;7:4240–4270. doi: 10.3390/nu7064240. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Gönen M.S., Alaylıoğlu M., Durcan E., Özdemir Y., Şahin S., Konukoğlu D., Nohut O.K., Ürkmez S., Küçükece B., Balkan I.I., et al. Rapid and Effective Vitamin D Supplementation May Present Better Clinical Outcomes in COVID-19 (SARS-CoV-2) Patients by Altering Serum INOS1, IL1B, IFNg, Cathelicidin-LL37, and ICAM1. *Nutrients.* 2021;13:4047. doi: 10.3390/nu13114047. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Hill A.B. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc. R. Soc. Med.* 1965;58:295–300. doi: 10.1177/003591576505800503. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Cutolo M., Pizzorni C., Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.* 2011;11:84–87. doi: 10.1016/j.autrev.2011.08.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Caccamo D., Ricca S., Currò M., Ientile R. Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:892. doi: 10.3390/ijms19030892. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Delvin E., Souberbielle J.-C., Viard J.-P., Salle B. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2014;51:232–247. doi: 10.3109/10408363.2014.901291. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Sîrbe C., Rednic S., Grama A., Pop T.L. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;17:9784. doi: 10.3390/ijms23179784. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Gallo D., Baci D., Kustrimovic N., Lanzo N., Patera B., Tanda M.L., Piantanida E., Mortara L. How Does Vitamin D Affect Immune Cells Crosstalk in Autoimmune Diseases? *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:4689. doi: 10.3390/ijms24054689. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Székely J.I., Pataki Á. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: A short review. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012;6:683–704. doi: 10.1586/ers.12.57. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Hassan V., Hassan S., Seyed-Javad P., Ahmad K., Asieh H., Maryam S., Farid F., Siavash A. Association between Serum 25 (OH) Vitamin D Concentrations and Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) Activity. *Med. J. Malays.* 2013;68:34–38. [PubMed] [Google Scholar]
68. Sainaghi P.P., Bellan M., Nerviani A., Sola D., Molinari R., Cerutti C., Pirisi M. Superiority of a High Loading Dose of Cholecalciferol to Correct Hypovitaminosis D in Patients with Inflammatory/Autoimmune Rheumatic Diseases. *J. Rheumatol.* 2013;40:166–172. doi: 10.3899/jrheum.120536. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Tuohimaa P., Keisala T., Minasyan A., Cachat J., Kalueff A. Vitamin D, nervous system and aging. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:S278–S286. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Pani M., Regulla K., Segni M., Krause M., Hofmann S., Hufner M., Herwig J., Pasquino A., Usadel K., Badenhoop K. Vitamin D 1alpha-hydroxylase (CYP1alpha) polymorphism in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Eur. J.*

Endocrinol. 2002;146:777–781. doi: 10.1530/eje.0.1460777. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

71. Song L., Papaioannou G., Zhao H., Luderer H.F., Miller C., Dall'osso C., Nazarian R.M., Wagers A.J., Demay M.B. The Vitamin D Receptor Regulates Tissue Resident Macrophage Response to Injury. *Endocrinology.* 2016;157:4066–4075. doi: 10.1210/en.2016-1474. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

72. Ao T., Kikuta J., Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules.* 2021;11:1624. doi: 10.3390/biom11111624. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

73. Bikle D.D. Vitamin D and the immune system: Role in protection against bacterial infection. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008;17:348–352. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282ff64a3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

74. Lin R., White J.H. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays.* 2004;26:21–28. doi: 10.1002/bies.10368. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

75. Zhou Q., Qin S., Zhang J., Zhon L., Pen Z., Xing T. 1,25(OH) 2 D 3 induces regulatory T cell differentiation by influencing the VDR/PLC-γ1/TGF-β1/pathway. *Mol. Immunol.* 2017;91:156–164. doi: 10.1016/j.molimm.2017.09.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

76. Baeke F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010;10:482–496. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

77. Shirvani S.S., Nouri M., Sakhinia E., Babaloo Z., Mohammadzaeh A., Alipour S., Jadideslam G., Khabbazi A. The molecular and clinical evidence of vitamin D signaling as a modulator of the immune system: Role in Behçet's disease. *Immunol. Lett.* 2019;210:10–19. doi: 10.1016/j.imlet.2019.03.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

78. Du Y., Tong Y., Quan Y., Wang G., Cheng H., Gu S., Jiang J.X. Protein kinase A activation alleviates cataract formation via increased gap junction intercellular communication. *iScience.* 2023;26:106114. doi: 10.1016/j.isci.2023.106114. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Miller S.C., De Saint-Georges L., Bowman B.M., Jee W.S. Bone lining cells: Structure and Function. [(accessed on 16 January 2021)];*Scanning Microsc.* 1989 3:953–960. Available online: https://europepmc.org/article/med/2694361 [PubMed] [Google Scholar]

80. Valiunas V. Biophysical Properties of Connexin-45 Gap Junction Hemichannels Studied in Vertebrate Cells. *J. Gen. Physiol.* 2002;119:147–164. doi: 10.1085/jgp.119.2.147. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

81. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int. J. Pept.* 2012;2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

82. Wimalawansa S.J. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers reduce the complications associated with COVID-19 infection. *World J. Pharma Res.* 2021;10:2579–2600. doi: 10.17605/OSF.IO/2ME36. [CrossRef] [Google Scholar]

83. Yalcin H.C., Sukumaran V., Al-Ruweidi M.K.A.A., Shurbaji S. Do Changes in *ACE-2* Expression Affect SARS-CoV-2 Virulence and Related Complications: A Closer Look into Membrane-Bound and Soluble Forms. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:6703. doi: 10.3390/ijms22136703. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

84. Bradding P., Richardson M., Hinks T.S., Howarth P.H., Choy D.F., Arron J.R., Wenzel S.E., Siddiqui S. ACE2, TMPRSS2, and furin gene expression in the airways of people with asthma—Implications for COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146:208–211. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

85. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J. Autoimmun.* 2017;85:78–97. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R., Ochoa M.T., Schauber J., Wu K., Meinken C., et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science.* 2006;311:1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Khan H., Kunutsor S., Franco O.H., Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc. Nutr. Soc.* 2013;72:89–97. doi: 10.1017/S0029665112002765. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Takiishi T., Gysemans C., Bouillon R., Mathieu C. Vitamin D and Diabetes. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2012;38:179–206. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Garg M., Rosella O., Rosella G., Wu Y., Lubel J.S., Gibson P.R. Evaluation of a 12-week targeted vitamin D supplementation regimen in patients with active inflammatory bowel disease. *Clin. Nutr.* 2017;37:1375–1382. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Wasse H., Cardarelli F., De Staercke C., Hooper C., Veledar E., Guessous I. 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with serum MMP-9 in a cross-sectional study of African American ESRD patients. *BMC Nephrol.* 2011;12:24. doi: 10.1186/1471-2369-12-24. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. WöBke T.K., Sorg B.L., Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front. Physiol.* 2014;5:244. doi: 10.3389/fphys.2014.00244. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Mascitelli L., Pezzetta F., Goldstein M.R. Inflammatory bowel disease and the vitamin D endocrine system. *Intern. Med. J.* 2011;41:369–370. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02291.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Raman M., Milestone A.N., Walters J.R., Hart A.L., Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: Inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2011;4:49–62. doi: 10.1177/1756283X10377820. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Ardizzone S., Cassinotti A., Bevilacqua M., Clerici M., Porro G.B. Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease. *Vitam. Horm.* 2011;86:367–377. doi: 10.1016/b978-0-12-386960-9.00016-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Attar S.M. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis. Prevalence and association with disease activity in Western Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2012;33:520–525. [PubMed] [Google Scholar]
96. Furuya T., Hosoi T., Tanaka E., Nakajima A., Taniguchi A., Momohara S., Yamanaka H. Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2013;32:1081–1087. doi: 10.1007/s10067-013-2216-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Rossini M., Bongi S.M., La Montagna G., Minisola G., Malavolta N., Bernini L., Cacace E., Sinigaglia L., Di Munno O., Adami S. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: Prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12:R216. doi: 10.1186/ar3195. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Ishikawa L.L.W., Colavite P.M., Fraga-Silva T.F.d.C., Mimura L.A.N., França T.G.D., Zorzella-Pezavento S.F.G., Chiuso-Minicucci F., Marcolino L.D., Penitenti M., Ikoma M.R.V., et al. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2017;52:373–388. doi: 10.1007/s12016-016-8577-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

99. Lin Z., Li W. The Roles of Vitamin D and Its Analogs in Inflammatory Diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016;16:1242–1261. doi: 10.2174/1568026615666150915111557. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

100. Wang T., Wu M.-B., Zhang R.-H., Chen Z.-J., Hua C., Lin J.-P., Yang L.-R. Advances in Computational Structure-Based Drug Design and Application in Drug Discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016;16:901–916. doi: 10.2174/1568026615666150825142002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

101. Heine G., Niesner U., Chang H.-D., Steinmeyer A., Zügel U., Zuberbier T., Radbruch A., Worm M. 1,25-dihydroxyvitamin D_3promotes IL-10 production in human B cells. *Eur. J. Immunol.* 2008;38:2210–2218. doi: 10.1002/eji.200838216. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

102. Bikle D.D. Vitamin D regulation of immune function during covid-19. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022;23:279–285. doi: 10.1007/s11154-021-09707-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

103. Vanherwegen A.-S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2017;46:1061–1094. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

104. E Nnoaham K., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Leuk. Res.* 2008;37:113–119. doi: 10.1093/ije/dym247. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

105. Grant W.B., Goldstein M., Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections. *Exp. Biol. Med.* 2010;235:1395–1396. doi: 10.1258/ebm.2010.010c01. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

106. Liu N., Kaplan A., Low J., Nguyen L., Liu G., Equils O., Hewison M. Vitamin D Induces Innate Antibacterial Responses in Human Trophoblasts via an Intracrine Pathway1. *Biol. Reprod.* 2009;80:398–406. doi: 10.1095/biolreprod.108.073577. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

107. Vasilyevna Belyaeva I., Pavlovitch Churilov L., Robertovnsmalla C.M.L., Vladimirovitch Nikolaev A., Andreevna Starshinova A., Kazimirovitch Yablonsky P. Vitamin D, Cathelicidin, Prolactin, Autoantibodies, and Cytokines in Different Forms of Pulmonary Tuberculosis versus Sarcoidosis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2017;19:499–505. [PubMed] [Google Scholar]

108. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A., Jr. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:384–390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

109. Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br. J. Nutr.* 2011;106:1433–1440. doi: 10.1017/s0007114511001991. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

110. Anty R., Anstee Q.M., Gual P., Tran A. Prophylaxis of bacterial infections in cirrhosis: Is an optimal 25-OH vitamin D level required? *J. Hepatol.* 2014;61:965–966. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.039. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

111. Grant W.B., Boucher B.J., Pludowski P., Wimalawansa S.J. The emerging evidence for non-skeletal health benefits of vitamin D supplementation in adults. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022;18:323. doi: 10.1038/s41574-022-00646-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

112. Armas L.A.G., Hollis B.W., Heaney R.P. Vitamin D_2 Is Much Less Effective than Vitamin D_3 in Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:5387–5391. doi: 10.1210/jc.2004-0360. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

113. Urashima M., Mezawa H., Noya M., Camargo C.A., Jr. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: A randomized controlled trial. *Food Funct.* 2014;5:2365–2370. doi: 10.1039/c4fo00371c. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

114. Adams J.S., Chen H., Chun R., Ren S., Wu S., Gacad M., Nguyen L., Ride J., Liu P., Modlin R., et al. Substrate and Enzyme Trafficking as a Means of Regulating 1,25-Dihydroxyvitamin D Synthesis and Action: The Human Innate Immune Response. *J. Bone Miner. Res.* 2007;22:V20–V24. doi: 10.1359/jbmr.07s214. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

115. Wimalawansa S.J. Physiological Basis for Using Vitamin D to Improve Health. *Biomedicines.* 2023;11:1542. doi: 10.3390/biomedicines11061542. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

116. Carlberg C. Genomic signaling of vitamin D. *Steroids.* 2023;198:109271. doi: 10.1016/j.steroids.2023.109271. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

117. Zehnder D., Bland R., Williams M.C., McNinch R.W., Howie A.J., Stewart P.M., Hewison M. Extrarenal Expression of 25-Hydroxyvitamin D_3-1α-Hydroxylase[1]. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:888–894. doi: 10.1210/jcem.86.2.7220. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

118. White J.H. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012;523:58–63. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

119. Tang W.-J., Wang L.-F., Xu X.-Y., Zhou Y., Jin W.-F., Wang H.-F., Gao J. Autocrine/Paracrine Action of Vitamin D on FGF23 Expression in Cultured Rat Osteoblasts. *Calcif. Tissue Int.* 2010;86:404–410. doi: 10.1007/s00223-010-9355-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

120. Wimalawansa S.J., Whittle R. Vitamin D: A single initial dose is not bogus if followed by an appropriate maintenance intake. *JBMR Plus.* 2022;6:e10606. doi: 10.1002/jbm4.10606. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

121. Trochoutsou A.I., Kloukina V., Samitas K., Xanthou G. Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2015;15:953–963. doi: 10.2174/1389557515666150519110830. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

122. Bravo S., Paredes R., Izaurieta P., Lian J.B., Stein J.L., Stein G.S., Hinrichs M.V., Olate J., Aguayo L.G., Montecino M. The classic receptor for 1α,25-dihydroxy vitamin D3 is required for non-genomic actions of 1α,25-dihydroxy vitamin D3 in osteosarcoma cells. *J. Cell. Biochem.* 2006;99:995–1000. doi: 10.1002/jcb.21031. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

123. Hii C.S., Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients.* 2016;8:135. doi: 10.3390/nu8030135. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

124. Stio M., Retico L., Annese V., Bonanomi A.G. Vitamin D regulates the tight-junction protein expression in active ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2016;51:1193–1199. doi: 10.1080/00365521.2016.1185463. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

125. Valdés-López J.F., Velilla P., Urcuqui-Inchima S. Vitamin D modulates the expression of Toll-like receptors and pro-inflammatory cytokines without affecting Chikungunya virus replication, in monocytes and macrophages. *Acta Trop.* 2022;232:106497. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106497. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

126. Ellfolk M., Norlin M., Wikvall K. Isolation and properties of the CYP2D25 promoter: Transcriptional regulation by vitamin D3 metabolites. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006;345:568–572. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.04.116. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

127. Hewison M., Burke F., Evans K.N., Lammas D.A., Sansom D.M., Liu P., Modlin R.L., Adams J.S. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase in human health and

disease. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007;103:316–321. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.078. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

128. Gui B., Chen Q., Hu C., Zhu C., He G. Effects of calcitriol (1, 25-dihydroxy-vitamin D3) on the inflammatory response induced by H9N2 influenza virus infection in human lung A549 epithelial cells and in mice. *Virol. J.* 2017;14:10. doi: 10.1186/s12985-017-0683-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

129. Elamir Y.M., Amir H., Lim S., Rana Y.P., Lopez C.G., Feliciano N.V., Omar A., Grist W.P., Via M.A. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. *Bone.* 2022;154:116175. doi: 10.1016/j.bone.2021.116175. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

130. Oristrell J., Oliva J.C., Subirana I., Casado E., Domínguez D., Toloba A., Aguilera P., Esplugues J., Fafián P., Grau M. Association of Calcitriol Supplementation with Reduced COVID-19 Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Biomedicines.* 2021;9:509. doi: 10.3390/biomedicines9050509. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

131. Arababadi M.K., Nosratabadi R., Asadikaram G. Vitamin D and toll like receptors. *Life Sci.* 2018;203:105–111. doi: 10.1016/j.lfs.2018.03.040. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

132. Hewison M. Vitamin D and immune function: Autocrine, paracrine or endocrine? *Scand. J. Clin. Lab. Investig. Suppl.* 2012;243:92–102. [PubMed] [Google Scholar]

133. Hewison M., Freeman L., Hughes S.V., Evans K.N., Bland R., Eliopoulos A.G., Kilby M.D., Moss P.A.H., Chakraverty R. Differential Regulation of Vitamin D Receptor and Its Ligand in Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. *J. Immunol.* 2003;170:5382–5390. doi: 10.4049/jimmunol.170.11.5382. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

134. Fernandez G.J., Ramírez-Mejía J.M., Castillo J.A., Urcuqui-Inchima S. Vitamin D modulates expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines to restrict Zika virus infection in macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 2023;119:110232. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110232. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

135. Amado C.A., García-Unzueta M.T., Fariñas M.C., Santos F., Ortiz M., Muñoz-Cacho P., Amado J.A. Vitamin D nutritional status and vitamin D regulated antimicrobial peptides in serum and pleural fluid of patients with infectious and noninfectious pleural effusions. *BMC Pulm. Med.* 2016;16:99. doi: 10.1186/s12890-016-0259-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

136. Zierold C., Nehring J.A., Deluca H.F. Nuclear receptor 4A2 and C/EBPβ regulate the parathyroid hormone-mediated transcriptional regulation of the 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007;460:233–239. doi: 10.1016/j.abb.2006.11.028. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

137. Bai X., Dinghong Q., Miao D., Goltzman D., Karaplis A.C. *Klotho* ablation converts the biochemical and skeletal alterations in FGF23 (R176Q) transgenic mice to a Klotho-deficient phenotype. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009;296:E79–E88. doi: 10.1152/ajpendo.90539.2008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

138. Zheng J., Miao J., Guo R., Guo J., Fan Z., Kong X., Gao R., Yang L. Mechanism of COVID-19 Causing ARDS: Exploring the Possibility of Preventing and Treating SARS-CoV-2. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:931061. doi: 10.3389/fcimb.2022.931061. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

139. Bui L., Zhu Z., Hawkins S., Cortez-Resendiz A., Bellon A. Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211014073. doi: 10.1177/20503121211014073. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

140. Amer M., Qayyum R. Relation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and C-Reactive Protein in Asymptomatic Adults (From the Continuous National Health and Nutrition

Examination Survey 2001 to 2006) *Am. J. Cardiol.* 2012;109:226–230. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.032. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

141. Chen Y., Kong J., Sun T., Li G., Szeto F.L., Liu W., Deb D.K., Wang Y., Zhao Q., Thadhani R., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses inflammation-induced expression of plasminogen activator inhibitor-1 by blocking nuclear factor-κB activation. *Arch. Biochem. Biophys.* 2011;507:241–247. doi: 10.1016/j.abb.2010.12.020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

142. Venkatesh B., Nair P. Hypovitaminosis D and morbidity in critical illness: Is there proof beyond reasonable doubt? *Crit. Care.* 2014;18:138. doi: 10.1186/cc13863. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

143. Chiellini G., DeLuca H.F. The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011;11:840–859. doi: 10.2174/156802611795165016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

144. Afarideh M., Ghanbari P., Noshad S., Ghajar A., Nakhjavani M., Esteghamati A. Raised serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with active diabetic foot ulcers. *Br. J. Nutr.* 2016;115:1938–1946. doi: 10.1017/S0007114516001094. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

145. Willershausen B., Ross A., Försch M., Willershausen I., Mohaupt P., Callaway A. The influence of micronutrients on oral and general health. *Eur. J. Med. Res.* 2011;16:514–518. doi: 10.1186/2047-783X-16-11-514. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

146. Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S., Garland C.F., Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2006;134:1129–1140. doi: 10.1017/S0950268806007175. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

147. Aloia J.F., Li-Ng M. Re: Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2007;135:1095–1096; author reply 1097–1098. doi: 10.1017/S0950268807008308. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

148. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91:1255–1260. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

149. Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE.* 2013;8:e65835. doi: 10.1371/journal.pone.0065835. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

150. Banajeh S.M. Nutritional rickets and vitamin D deficiency-association with the outcomes of childhood very severe pneumonia: A prospective cohort study. *Pediatr. Pulmonol.* 2009;44:1207–1215. doi: 10.1002/ppul.21121. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

151. Lin L., Yao J., Chen G., Lin C. A severe H7N9 pneumonia with syndrome of inappropriate antidiuresis and vitamin D deficiency. *Respir. Med. Case Rep.* 2014;12:37–38. doi: 10.1016/j.rmcr.2014.03.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

152. Pletz M.W., For the CAPNETZ-Study Group. Terkamp C., Schumacher U., Rohde G., Schütte H., Welte T., Bals R. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: Low levels of 1,25(OH)2 D are associated with disease severity. *Respir. Res.* 2014;15:53. doi: 10.1186/1465-9921-15-53. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

153. Niederstrasser J., Herr C., Wolf L., Lehr C.M., Beisswenger C., Bals R. Vitamin D Deficiency Does Not Result in a Breach of Host Defense in Murine Models of Pneumonia. *Infect. Immun.* 2016;84:3097–3104. doi: 10.1128/IAI.00282-16. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

154. Deluca H.F., Cantorna M.T. Vitamin D: Its role and uses in immunology[1]. *FASEB J.* 2001;15:2579–2585. doi: 10.1096/fj.01-0433rev. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
155. Gombart A.F. The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.* 2009;4:1151–1165. doi: 10.2217/fmb.09.87. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
156. Höck A.D. Review: Vitamin D3 deficiency results in dysfunctions of immunity with severe fatigue and depression in a variety of diseases. *In Vivo.* 2014;28:133–145. [PubMed] [Google Scholar]
157. Jeffery L.E., Wood A.M., Qureshi O.S., Hou T.Z., Gardner D., Briggs Z., Kaur S., Raza K., Sansom D.M. Availability of 25-Hydroxyvitamin D3 to APCs Controls the Balance between Regulatory and Inflammatory T Cell Responses. *J. Immunol.* 2012;189:5155–5164. doi: 10.4049/jimmunol.1200786. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
158. Vuichard Gysin D., Dao D., Gysin C.M., Lytvyn L., Loeb M. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE.* 2016;11:e0162996. doi: 10.1371/journal.pone.0162996. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
159. Lucas R.M., Ponsonby A.L., Dear K., Valery P.C., Pender M.P., Taylor B.V., Kilpatrick T.J., Dwyer T., Coulthard A., Chapman C., et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology.* 2011;76:540–548. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820af93d. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
160. Lucas R.M., Byrne S.N., Correale J., Ilschner S., Hart P.H. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2015;5:413–424. doi: 10.2217/nmt.15.33. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
161. Orton S.M., Wald L., Confavreux C., Vukusic S., Krohn J.P., Ramagopalan S.V., Herrera B.M., Sadovnick A.D., Ebers G.C. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology.* 2011;76:425–431. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820a0a9f. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
162. Sintzel M.B., Rametta M., Reder A.T. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol. Ther.* 2017;7:59–85. doi: 10.1007/s40120-017-0086-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
163. Wang Y., Marling S.J., Martino V.M., Prahl J.M., Deluca H.F. The absence of 25-hydroxyvitamin D 3 -1α-hydroxylase potentiates the suppression of EAE in mice by ultraviolet light. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016;163:98–102. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.04.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
164. Wang Y., Marling S.J., McKnight S.M., Danielson A.L., Severson K.S., Deluca H.F. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by 300–315 nm ultraviolet light. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013;536:81–86. doi: 10.1016/j.abb.2013.05.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
165. Ascherio A., Munger K.L., White R., Köchert K., Simon K.C., Polman C.H., Freedman M.S., Hartung H.-P., Miller D.H., Montalbán X., et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurol.* 2014;71:306–314. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
166. Stewart N., Simpson S., van der Mei I., Ponsonby A.-L., Blizzard L., Dwyer T., Pittas F., Eyles D., Ko P., Taylor B.V. Interferon- and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS. *Neurology.* 2012;79:254–260. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825fded9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
167. Fitzgerald K.C., Munger K.L., Köchert K., Arnason B.G.W., Comi G., Cook S., Goodin D.S., Filippi M., Hartung H.-P., Jeffery D.R., et al. Association of Vitamin D Levels With

Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol.* 2015;72:1458–1465. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2742. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

168. Emamgholipour S., Eshaghi S.M., Hossein-Nezhad A., Mirzaei K., Maghbooli Z., Sahraian M.A. Adipocytokine Profile, Cytokine Levels and Foxp3 Expression in Multiple Sclerosis: A Possible Link to Susceptibility and Clinical Course of Disease. *PLoS ONE.* 2013;8:e76555. doi: 10.1371/annotation/6de84c11-73f5-4ee4-aec7-ca83072401a4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

169. Bock G., Prietl B., Mader J.K., Höller E., Wolf M., Pilz S., Graninger W.B., Obermayer-Pietsch B.M., Pieber T.R. The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in healthy humans: A randomized controlled trial. *Diabetes/Metab. Res. Rev.* 2011;27:942–945. doi: 10.1002/dmrr.1276. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

170. Konijeti G.G., Arora P., Boylan M.R., Song Y., Huang S., Harrell F., Newton-Cheh C., O'Neill D., Korzenik J., Wang T.J., et al. Vitamin D Supplementation Modulates T Cell–Mediated Immunity in Humans: Results from a Randomized Control Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101:533–538. doi: 10.1210/jc.2015-3599. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

171. Sotirchos E.S., Bhargava P., Eckstein C., Van Haren K., Baynes M., Ntranos A., Gocke A., Steinman L., Mowry E.M., Calabresi P.A. Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;86:382–390. doi: 10.1212/WNL.0000000000002316. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

172. Ashtari F., Toghianifar N., Zarkesh-Esfahani S.H., Mansourian M. High dose Vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurol. Res.* 2016;38:888–892. doi: 10.1080/01616412.2016.1227913. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

173. Patel S., Farragher T., Berry J., Bunn D., Silman A., Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2143–2149. doi: 10.1002/art.22722. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

174. Jeffery L.E., Raza K., Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis—Towards clinical application. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016;12:201–210. doi: 10.1038/nrrheum.2015.140. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

175. Reynolds J.A., Bruce I.N. Vitamin D treatment for connective tissue diseases: Hope beyond the hype? *Rheumatology.* 2017;56:178–186. doi: 10.1093/rheumatology/kew212. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

176. Tamblyn J.A., Hewison M., Wagner C.L., Bulmer J.N., Kilby M.D. Immunological role of vitamin D at the maternal–Fetal interface. *J. Endocrinol.* 2015;224:R107–R121. doi: 10.1530/JOE-14-0642. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

177. Birmingham D., Hebert L., Song H., Noonan W., Rovin B., Nagaraja H., Yu C. Evidence that abnormally large seasonal declines in vitamin D status may trigger SLE flare in non-African Americans. *Lupus.* 2012;21:855–864. doi: 10.1177/0961203312439640. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

178. Cutolo M., Otsa K., Laas K., Yprus M., Lehtme R., E Secchi M., Sulli A., Paolino S., Seriolo B. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006;24:702–704. [PubMed] [Google Scholar]

179. Racovan M., Walitt B., Collins C.E., Pettinger M., Parks C.G., Shikany J.M., Wactawski-Wende J., Manson J.E., Moreland L., Wright N., et al. Calcium and vitamin D supplementation and incident rheumatoid arthritis: The Women's Health Initiative

Calcium plus Vitamin D trial. *Rheumatol. Int.* 2012;32:3823–3830. doi: 10.1007/s00296-011-2268-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

180. Xu J., Sriramula S., Xia H., Moreno-Walton L., Culicchia F., Domenig O., Poglitsch M., Lazartigues E. Clinical Relevance and Role of Neuronal AT $_1$ Receptors in ADAM17-Mediated ACE2 Shedding in Neurogenic Hypertension. *Circ. Res.* 2017;121:43–55. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310509. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

181. Xu J., Yang J., Chen J., Luo Q., Zhang Q., Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol. Med. Rep.* 2017;16:7432–7438. doi: 10.3892/mmr.2017.7546. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

182. Tsoukalas D., Sarandi E. Micronutrient deficiencies in patients with COVID-19: How metabolomics can contribute to their prevention and replenishment. *BMJ Nutr. Prev. Health.* 2020;3:419–420. doi: 10.1136/bmjnph-2020-000169. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

183. Dai Q., Zhu X., Manson J.E., Song Y., Li X., Franke A.A., Costello R.B., Rosanoff A., Nian H., Fan L., et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: Results from a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018;108:1249–1258. doi: 10.1093/ajcn/nqy274. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

184. van Ballegooijen A.J., Pilz S., Tomaschitz A., Grubler M.R., Verheyen N. The synergistic interplay between vitamins D and K for bone and cardiovascular Health: A narrative review. *Int. J. Endocrinol.* 2017;2017:7454376. doi: 10.1155/2017/7454376. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

185. Wimalawansa S.J. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology.* 2019;8:30. doi: 10.3390/biology8020030. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

186. Jamilian M., Amirani E., Asemi Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* 2018;38:2098–2105. doi: 10.1016/j.clnu.2018.10.028. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

187. Sims J.T., Krishnan V., Chang C.-Y., Engle S.M., Casalini G., Rodgers G.H., Bivi N., Nickoloff B.J., Konrad R.J., de Bono S., et al. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;147:107–111. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.031. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

188. Hojyo S., Uchida M., Tanaka K., Hasebe R., Tanaka Y., Murakami M., Hirano T. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm. Regen.* 2020;40:37. doi: 10.1186/s41232-020-00146-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

189. Iannaccone G., Scacciavillani R., Del Buono M.G., Camilli M., Ronco C., Lavie C.J., Abbate A., Crea F., Massetti M., Aspromonte N. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. *Cardiorenal Med.* 2020;10:277–287. doi: 10.1159/000509483. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

190. McGregor T.B., Sener A., Yetzer K., Gillrie C., Paraskevas S. The impact of COVID-19 on the Canadian Kidney Paired Donation program: An opportunity for universal implementation of kidney shipping. *Can. J. Surg.* 2020;63:E451–E453. doi: 10.1503/cjs.012620. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

191. Wallis G., Siracusa F., Blank M., Painter H., Sanchez J., Salinas K., Mamuyac C., Marudamuthu C., Wrigley F., Corrah T., et al. Experience of a novel community testing programme for COVID-19 in London: Lessons learnt. *Clin. Med.* 2020;20:e165–e169.

doi: 10.7861/clinmed.2020-0436. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

192. Walter L.A., McGregor A.J. Sex- and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19. *West J. Emerg. Med.* 2020;21:507–509. doi: 10.5811/westjem.2020.4.47536. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

193. Stagi S., Rigante D., Lepri G., Cerinic M.M., Falcini F. Severe vitamin D deficiency in patients with Kawasaki disease: A potential role in the risk to develop heart vascular abnormalities? *Clin. Rheumatol.* 2016;35:1865–1872. doi: 10.1007/s10067-015-2970-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

194. Baggs J., Gee J., Lewis E., Fowler G., Benson P., Lieu T., Naleway A., Klein N.P., Baxter R., Belongia E., et al. The Vaccine Safety Datalink: A Model for Monitoring Immunization Safety. *Pediatrics.* 2011;127:S45–S53. doi: 10.1542/peds.2010-1722H. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

195. Kadkhoda K. Post-adenoviral-based COVID-19 vaccines thrombosis: A proposed mechanism. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:1831–1832. doi: 10.1111/jth.15348. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

196. Long B., Bridwell R., Gottlieb M. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome associated with COVID-19 vaccines. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;49:58–61. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.054. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

197. Swan D.A., Bracis C., Janes H., Moore M., Matrajt L., Reeves D.B., Burns E., Donnell D., Cohen M.S., Schiffer J.T., et al. COVID-19 vaccines that reduce symptoms but do not block infection need higher coverage and faster rollout to achieve population impact. *Sci. Rep.* 2021;11:1553. doi: 10.1038/s41598-021-94719-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

198. Wyon M.A., Koutedakis Y., Wolman R., Nevill A.M., Allen N. The influence of winter vitamin D supplementation on muscle function and injury occurrence in elite ballet dancers: A controlled study. *J. Sci. Med. Sport.* 2014;17:8–12. doi: 10.1016/j.jsams.2013.03.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

199. Khan S.R., Whiteman D.C., Kimlin M.G., Janda M., Clarke M.W., Lucas R.M., Neale R.E. Effect of solar ultraviolet radiation exposure on serum 25(OH)D concentration: A pilot randomised controlled trial. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2018;17:570–577. doi: 10.1039/c7pp00378a. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

200. Pérez-López F.R. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas.* 2007;58:117–137. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.05.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

201. Nasri H., Behradmanesh S., Ahmadi A., Rafieian-Kopaei M. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients; a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J. Nephropathol.* 2014;3:29–33. doi: 10.12860/JNP.2014.07. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

202. Lappe J., Watson P., Travers-Gustafson D., Recker R., Garland C., Gorham E., Baggerly K., McDonnell S.L. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317:1234–1243. doi: 10.1001/jama.2017.2115. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

203. Cauley J.A., LaCroix A.Z., Wu L., Horwitz M., Danielson M.E., Bauer D.C., Lee J.S., Jackson R.D., Robbins J.A., Wu C., et al. Serum 25 HydroxyVitamin D Concentrations and the Risk of Hip Fractures: The Women's Health Initiative. *Ann. Intern. Med.* 2008;149:242–250. doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00005. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

204. Luxwolda M.F., Kuipers R.S., Kema I.P., Dijck-Brouwer D.J., Muskiet F.A. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration

of 115 nmol/l. *Br. J. Nutr.* 2012;108:1557–1561. doi: 10.1017/S0007114511007161. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

205. Luxwolda M.F., Kuipers R.S., Kema I.P., van der Veer E., Dijck-Brouwer D.A.J., Muskiet F.A.J. Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur. J. Nutr.* 2013;52:1115–1125. doi: 10.1007/s00394-012-0421-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

206. Ekwaru J.P., Zwicker J.D., Holick M.F., Giovannucci E., Veugelers P.J. The Importance of Body Weight for the Dose Response Relationship of Oral Vitamin D Supplementation and Serum 25-Hydroxyvitamin D in Healthy Volunteers. *PLoS ONE.* 2014;9:e111265. doi: 10.1371/journal.pone.0111265. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

207. Adler N.E., Boyce T., Chesney M.A., Cohen S., Folkman S., Kahn R.L., Syme S.L. Socioeconomic status and health: The challenge of the gradient. *Am. Psychol.* 1994;49:15–24. doi: 10.1037/0003-066X.49.1.15. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

208. Shen Y.M. Role of nutritional vitamin D in chronic kidney disease-mineral and bone disorder: A narrative review. *Medicine.* 2023;102:e33477. doi: 10.1097/MD.0000000000033477. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

209. Grant W.B. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011;65:1016–1026. doi: 10.1038/ejcn.2011.68. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

210. Dudenkov D.V., Mara K.C., Petterson T.M., Maxson J.A., Thacher T.D. Serum 25-Hydroxyvitamin D Values and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin. Proc.* 2018;93:721–730. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.03.006. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

211. Rowling M.J., Kemmis C.M., A Taffany D., Welsh J. Megalin-Mediated Endocytosis of Vitamin D Binding Protein Correlates with 25-Hydroxycholecalciferol Actions in Human Mammary Cells. *J. Nutr.* 2006;136:2754–2759. doi: 10.1093/jn/136.11.2754. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

212. Christensen E.I., Birn H. Megalin and cubilin: Multifunctional endocytic receptors. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002;3:258–267. doi: 10.1038/nrm778. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

213. Sofianopoulou E., Kaptoge S.K., Afzal S., Jiang T., Gill D., E Gundersen T., Bolton T.R., Allara E., Arnold M.G., Mason A.M., et al. Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: Observational and Mendelian randomisation analyses. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:837–846. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00263-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] Retracted

214. Baggerly C.A., Cuomo R.E., French C.B., Garland C.F., Gorham E.D., Grant W.B., Heaney R.P., Holick M.F., Hollis B.W., McDonnell S.L., et al. Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health. *J. Am. Coll. Nutr.* 2015;34:359–365. doi: 10.1080/07315724.2015.1039866. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

215. Heaney R.P. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr. Rev.* 2014;72:48–54. doi: 10.1111/nure.12090. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

216. Heaney R.P., Vieth R., Hollis B.W. Vitamin D Efficacy and Safety. *Arch. Intern. Med.* 2011;171:266. doi: 10.1001/archinternmed.2010.528. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

217. Grant W.B., Whiting S.J., Schwalfenberg G.K., Genuis S.J., Kimball S.M. Estimated economic benefit of increasing 25-hydroxyvitamin D concentrations of Canadians to or

above 100 nmol/L. *Derm. Endocrinol.* 2016;8:e1248324. doi: 10.1080/19381980.2016.1248324. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

218. Cangoz S., Chang Y.-Y., Chempakaseril S.J., Guduru R.C., Huynh L.M., John J.S., John S.T., Joseph M.E., Judge R., Kimmey R., et al. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2013;38:81–84. doi: 10.1111/jcpt.12026. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

219. Pilz S., Gaksch M., Hartaigh B., Tomaschitz A., März W. Vitamin D in preventive medicine. *Anticancer Res.* 2015;35:1161–1170. [PubMed] [Google Scholar]

220. Weinert L.S., Silveiro S.P. Maternal–Fetal Impact of Vitamin D Deficiency: A Critical Review. *Matern. Child Health J.* 2015;19:94–101. doi: 10.1007/s10995-014-1499-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

221. Mazahery H., Von Hurst P.R. Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation. *Nutrients.* 2015;7:5111–5142. doi: 10.3390/nu7075111. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

222. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88:582S–586S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.582S. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

223. Sath S., Government Medical College. Shah S.R., Rafiq S.N., Jeelani I. Hypervitaminosis D in Kashmiri Population: A Case Series of 11 Patients. *Int. J. Med. Sci.* 2016;3:1–6. doi: 10.14445/23939117/IJMS-V3I2P101. [CrossRef] [Google Scholar]

224. Haq A., Wimalawansa S.J., Pludowski P., Al Anouti F. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;175:4–11. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.021. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

225. Fuss M., Pepersack T., Gillet C., Karmali R., Corvilain J. Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous diseases. *Clin. Rheumatol.* 1992;11:28–36. doi: 10.1007/BF02207080. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

226. Playford E., Bansal A., Looke D., Whitby M., Hogan P. Hypercalcaemia and Elevated 1,25(OH)2D3Levels Associated with Disseminated Mycobacterium avium Infection in AIDS. *J. Infect.* 2001;42:157–158. doi: 10.1053/jinf.2000.0767. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

227. Thomas T., Roux C. All the articles derived from the panel discussions incorporate the most recent data in the field, in particular those documenting the importance of the vitamin D storage form. *Jt. Bone Spine.* 2012;79:S85. doi: 10.1016/S1297-319X(12)70012-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

228. Carlberg C., Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;175:12–17. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

229. Dziedzic E.A., Gąsior J.S., Tuzimek A., Dąbrowski M., Jankowski P. The Association between Serum Vitamin D Concentration and New Inflammatory Biomarkers—Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response (SIRI)—In Patients with Ischemic Heart Disease. *Nutrients.* 2022;14:4212. doi: 10.3390/nu14194212. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

230. Carlberg C. Molecular Approaches for Optimizing Vitamin D Supplementation. *Vitam. Horm.* 2016;100:255–271. doi: 10.1016/bs.vh.2015.10.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

231. Quesada-Gomez J.M., Lopez-Miranda J., Entrenas-Castillo M., Casado-Díaz A., Solans X.N.Y., Mansur J.L., Bouillon R. Vitamin D Endocrine System and COVID-19: Treatment with Calcifediol. *Nutrients.* 2022;14:2716. doi: 10.3390/nu14132716. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

232. Pérez-Castrillón J.L., Dueñas-Laita A., Brandi M.L., Jódar E., del Pino-Montes J., Quesada-Gómez J.M., Castro F.C., Gómez-Alonso C., López L.G., Martínez J.M.O., et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in

postmenopausal women: A randomized trial. *J. Bone Miner. Res.* 2021;36:1967–1978. doi: 10.1002/jbmr.4387. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

233. Maghbooli Z., Sahraian M.A., Jamalimoghadamsiahkali S., Asadi A., Zarei A., Zendehdel A., Varzandi T., Mohammadnabi S., Alijani N., Karimi M., et al. Treatment with 25-Hydroxyvitamin D3 (Calcifediol) Is Associated with a Reduction in the Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Marker of Disease Severity in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pilot Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trial. *Endocr. Pr.* 2021;27:1242–1251. doi: 10.1016/j.eprac.2021.09.016. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

234. Entrenas Castillo M.E., Entrenas Costa L.M.E., Vaquero Barrios J.M.V., Alcalá Díaz J.F.A., López Miranda J.L., Bouillon R., Quesada Gomez J.M.Q. 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. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

235. Maghbooli Z., Sahraian M.A., Ebrahimi M., Pazoki M., Kafan S., Tabriz H.M., Hadadi A., Montazeri M., Nasiri M., Shirvani A., 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. doi: 10.1371/journal.pone.0239799. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] Retracted

236. Grant W.B., Al Anouti F., Boucher B.J., Dursun E., Gezen-Ak D., Jude E.B., Karonova T., Pludowski P. A Narrative Review of the Evidence for Variations in Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration Thresholds for Optimal Health. *Nutrients.* 2022;14:639. doi: 10.3390/nu14030639. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

237. Lopez-Caleya J.F., Ortega-Valín L., Fernández-Villa T., Delgado-Rodríguez M., Martín-Sánchez V., Molina A.J. The role of calcium and vitamin D dietary intake on risk of colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of case–control studies. *Cancer Causes Control.* 2022;33:167–182. doi: 10.1007/s10552-021-01512-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

238. Shah K., Varna V.P., Sharma U., Mavalankar D. Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: A systematic review. *QJM.* 2022;115:665–672. doi: 10.1093/qjmed/hcac040. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

239. Kaufman H.W., Niles J.K., Kroll M.H., Bi C., Holick M.F. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE.* 2020;15:e0239252. doi: 10.1371/journal.pone.0239252. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

240. Hastie C.E., Mackay D.F., Ho F., Celis-Morales C.A., Katikireddi S.V., Niedzwiedz C.L., Jani B.D., Welsh P., Mair F.S., Gray S.R., et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020;14:561–565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

241. Dror A.A., Morozov N., Daoud A., Namir Y., Yakir O., Shachar Y., Lifshitz M., Segal E., Fisher L., Mizrachi M., et al. Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. *PLoS ONE.* 2022;17:e0263069. doi: 10.1371/journal.pone.0263069. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

242. Hong M., Xiong T., Huang J., Wu Y., Lin L., Zhang Z., Huang L., Gao D., Wang H., Kang C., et al. Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants. *Matern. Child. Nutr.* 2020;16:e12987. doi: 10.1111/mcn.12987. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

243. Jolliffe D.A., Camargo C.A., Jr., Sluyter J.D., Aglipay M., Aloia J.F., Ganmaa D., Bergman P., Bischoff-Ferrari H.A., Borzutzky A., Damsgaard C.T., 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;9:276–292. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

244. Kazemi A., Mohammadi V., Aghababaee S.K., Golzarand M., Clark C.C.T., Babajafari S. Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* 2021;12:1636–1658. doi: 10.1093/advances/nmab012. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

245. AlSafar H., Grant W.B., Hijazi R., Uddin M., Alkaabi N., Tay G., Mahboub B., Al Anouti F. COVID-19 Disease Severity and Death in Relation to Vitamin D Status among SARS-CoV-2-Positive UAE Residents. *Nutrients.* 2021;13:1714. doi: 10.3390/nu13051714. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

246. Bianconi V., Mannarino M.R., Figorilli F., Cosentini E., Batori G., Marini E., Lombardini R., Gargaro M., Fallarino F., Scarponi A.M., et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its prognostic impact on patients hospitalized with COVID-19. *Nutrition.* 2021;91–92:111408. doi: 10.1016/j.nut.2021.111408. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

247. Ebrahimzadeh A., Mohseni S., Narimani B., Ebrahimzadeh A., Kazemi S., Keshavarz F., Yaghoubi M.J., Milajerdi A. Association between vitamin D status and risk of covid-19 in-hospital mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023;63:5033–5043. doi: 10.1080/10408398.2021.2012419. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

248. Brown R., Sakar A. Vitamin D Deficiency: A Factor in COVID-19, Progression, Severity and Mortality?- An Urgent Call for Research. [(accessed on 5 March 2023)];*Mitofit Arch.* 2020 Available online: https://www.mitofit.org/images/e/ec/Brown_et_al_2020_MitoFit_Preprint_Arch_doi_10.26214_mitofit_200001.pdf [Google Scholar]

249. Zhang R., Zhang Y., Liu Z., Pei Y., Xu P., Chong W., Hai Y., He L., He Y., Yu J., et al. Association between Vitamin D Supplementation and Cancer Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* 2022;14:3717. doi: 10.3390/cancers14153717. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

250. Guo Z., Huang M., Fan D., Hong Y., Zhao M., Ding R., Cheng Y., Duan S. Association between vitamin D supplementation and cancer incidence and mortality: A trial sequential meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022:1–15. doi: 10.1080/10408398.2022.2056574. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

251. Grant W.B., Boucher B.J. Randomized controlled trials of vitamin D and cancer incidence: A modeling study. *PLoS ONE.* 2017;12:e0176448. doi: 10.1371/journal.pone.0176448. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

252. de Souza W.D.F., da Fonseca D.M., Sartori A. COVID-19 and Multiple Sclerosis: A Complex Relationship Possibly Aggravated by Low Vitamin D Levels. *Cells.* 2023;12:684. doi: 10.3390/cells12050684. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

253. Akhtar A., Neupane R., Singh A., Khan M. Radiological Association Between Multiple Sclerosis Lesions and Serum Vitamin D Levels. *Cureus.* 2022;14:e31824. doi: 10.7759/cureus.31824. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

254. Merzon E., Tworowski D., Gorohovski A., Vinker S., Cohen A.G., Green I., Frenkel-Morgenstern M. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: An Israeli population-based study. *FEBS J.* 2020;287:3693–3702. doi: 10.1111/febs.15495. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

255. Jain A., Chaurasia R., Sengar N.S., Singh M., Mahor S., Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci. Rep.* 2020;10:20191. doi: 10.1038/s41598-020-77093-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

256. Quraishi S.A., Bittner E.A., Blum L., Hutter M.M., Camargo C.A., Jr. Association Between Preoperative 25-Hydroxyvitamin D Level and Hospital-Acquired Infections Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *JAMA Surg.* 2014;149:112–118. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3176. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

257. Dancer R.C.A., Parekh D., Lax S., D'Souza V., Zheng S., Bassford C.R., Park D., Bartis D.G., Mahida R., Turner A.M., et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS) *Thorax.* 2015;70:617–624. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206680. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

258. Pilz S., Trummer C., Theiler-Schwetz V., Grübler M.R., Verheyen N.D., Odler B., Karras S.N., Zittermann A., März W. Critical Appraisal of Large Vitamin D Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2022;14:303. doi: 10.3390/nu14020303. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

259. Garland C.F., Kim J.J., Mohr S.B., Gorham E.D., Grant W.B., Giovannucci E.L., Baggerly L., Hofflich H., Ramsdell J.W., Zeng K., et al. Meta-analysis of All-Cause Mortality According to Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Am. J. Public Health.* 2014;104:e43–e50. doi: 10.2105/AJPH.2014.302034. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

260. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M., Christen W., Bassuk S.S., Mora S., Gibson H., Gordon D., Copeland T., D'Agostino D., et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2018;380:33–44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

261. Infante M., Ricordi C., Baidal D.A., Alejandro R., Lanzoni G., Sears B., Caprio M., Fabbri A. VITAL study: An incomplete picture? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23:3142–3147. doi: 10.26355/eurrev_201904_17599. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

262. Wimalawansa S.J. IOM recommendations vs. vitamin D guidelines applicable to the rest of the world; Proceedings of the 5th International Conference on Vitamin D; Abu Dhabi, United Arab Emirates. 14 March 2017; p. 9. [Google Scholar]

263. Grant W.B., Cross H.S., Garland C.F., Gorham E.D., Moan J., Peterlik M., Porojnicu A.C., Reichrath J., Zittermann A. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2009;99:104–113. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2009.02.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

264. Al Nozha O.M. Vitamin D and Extra-Skeletal Health: Causality or Consequence. *Int. J. Health Sci.* 2016;10:443–452. doi: 10.12816/0048739. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

265. Body J.-J., Bergmann P., Boonen S., Devogelaer J.-P., Gielen E., Goemaere S., Kaufman J.-M., Rozenberg S., Reginster J.-Y. Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos. Int.* 2012;23((Suppl. S1)):S1–S23. doi: 10.1007/s00198-011-1891-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

266. Cianferotti L., Bertoldo F., Bischoff-Ferrari H.A., Bruyere O., Cooper C., Cutolo M., Kanis J.A., Kaufman J.-M., Reginster J.-Y., Rizzoli R., et al. Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: Research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) *Endocrine.* 2017;56:245–261. doi: 10.1007/s12020-017-1290-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

267. Chiu K.C., Chu A., Go V.L.W., Saad M.F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79:820–825. doi: 10.1093/ajcn/79.5.820. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

268. Gupta A.K., Brashear M.M., Johnson W.D. Prediabetes and Prehypertension in Healthy Adults Are Associated With Low Vitamin D Levels. *Diabetes Care.* 2011;34:658–660. doi: 10.2337/dc10-1829. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

269. A Hamed E., Abu Faddan N.H., Elhafeez H.A.A., Sayed D. Parathormone-25(OH)-vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes.* 2011;12:536–546. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00739.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

270. Munger K.L., Zhang S.M., O'Reilly E., Hernán M.A., Olek M.J., Willett W.C., Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62:60–65. doi: 10.1212/01.WNL.0000101723.79681.38. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

271. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R., Cerhan J.R., Criswell L.A., Saag K.G. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:72–77. doi: 10.1002/art.11434. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

272. Feskanich D., Willett W.C., A Colditz G. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: A prospective study among postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:504–511. doi: 10.1093/ajcn/77.2.504. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

273. Meier C., Woitge H.W., Witte K., Lemmer B., Seibel M.J. Supplementation With Oral Vitamin $D_3$and Calcium During Winter Prevents Seasonal Bone Loss: A Randomized Controlled Open-Label Prospective Trial. *J. Bone Miner. Res.* 2004;19:1221–1230. doi: 10.1359/JBMR.040511. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

274. Akdere G., Efe B., Sisman P., Yorulmaz G. The relationship between vitamin D level and organ-specific autoimmune disorders in newly diagnosed type I diabetes mellitus. *Bratisl. Med. J.* 2018;119:544–549. doi: 10.4149/BLL_2018_098. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

275. Lieberman D.A., Prindiville S., Weiss D.G., Willett W. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA.* 2003;290:2959–2967. doi: 10.1001/jama.290.22.2959. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

276. McCullough M.L., Robertson A.S., Rodriguez C., Jacobs E.J., Chao A., Jonas C., Calle E.E., Willett W.C., Thun M.J. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States) *Cancer Causes Control.* 2003;14:1–12. doi: 10.1023/A:1022591007673. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

277. Tretli S., Schwartz G.G., Torjesen P.A., Robsahm T.E. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: A population-based study. *Cancer Causes Control.* 2012;23:363–370. doi: 10.1007/s10552-011-9885-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

278. Consiglio M., Destefanis M., Morena D., Foglizzo V., Forneris M., Pescarmona G., Silvagno F. The Vitamin D Receptor Inhibits the Respiratory Chain, Contributing to the Metabolic Switch that Is Essential for Cancer Cell Proliferation. *PLoS ONE.* 2014;9:e115816. doi: 10.1371/journal.pone.0115816. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

279. Rothen J.-P., Rutishauser J., Walter P.N., Hersberger K.E., Arnet I. Vitamin D oral intermittent treatment (DO IT) study, a randomized clinical trial with individual loading regimen. *Sci. Rep.* 2021;11:18746. doi: 10.1038/s41598-021-97417-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

280. Zheng Y.T., Cui Q.Q., Hong Y.M., Yao W.G. A Meta-Analysis of High Dose, Intermittent Vitamin D Supplementation among Older Adults. *PLoS ONE.* 2015;10:e0115850.

doi: 10.1371/journal.pone.0115850. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

281. Solís F., Salas A.A., Bartolomé M.J.L., Ballestín S.S. The Effects of Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:12424. doi: 10.3390/ijms232012424. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

282. Greer F.R. 25-Hydroxyvitamin D: Functional outcomes in infants and young children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88:529S–533S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.529S. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

283. Murai I.H., Fernandes A.L., Sales L.P., Pinto A.J., Goessler K.F., Duran C.S.C., Silva C.B.R., Franco A.S., Macedo M.B., Dalmolin H.H.H., et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D_3 on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:1053–1060. doi: 10.1001/jama.2020.26848. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

284. van Helmond N., Brobyn T.L., LaRiccia P.J., Cafaro T., Hunter K., Roy S., Bandomer B., Ng K.Q., Goldstein H., Mitrev L.V., et al. Vitamin D3 Supplementation at 5000 IU Daily for the Prevention of Influenza-like Illness in Healthcare Workers: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2022;15:180. doi: 10.3390/nu15010180. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

285. Nguyen H.S., Van Tran K., Chen S.-Y., Tam K.-W. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of the Effects of Vitamin D Supplementation on Children and Young Adults with HIV Infection. *J. Nutr.* 2023;153:138–147. doi: 10.1016/j.tjnut.2022.10.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

286. Binkley N., Ramamurthy R., Krueger D. Low Vitamin D Status: Definition, Prevalence, Consequences, and Correction. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2012;38:45–59. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

287. Hollis B.W., Wagner C.L. Clinical review: The Role of the Parent Compound Vitamin D with Respect to Metabolism and Function: Why Clinical Dose Intervals Can Affect Clinical Outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:4619–4628. doi: 10.1210/jc.2013-2653. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

288. Kato S., Nishimura K.-I., Mori J.-I. Update on recent progress in vitamin D research. Molecular basis of epigenetic regulation by vitamin D via its nuclear receptor. *Clin. Calcium.* 2017;27:1543–1550. [PubMed] [Google Scholar]

289. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013;88:720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]