

Suplementos de vitamina D en la COVID-19

Hernández Hernández JL

Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

La vitamina D es una hormona fundamental para el mantenimiento de la salud músculo-esquelética y el adecuado funcionamiento del sistema inmune¹. La pandemia por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, surgida en Wuhan a finales de 2019, ha golpeado al mundo con extraordinaria virulencia². Varias líneas de evidencia apoyan un potencial papel de la vitamina D en la COVID-19. En primer lugar, un reciente meta-análisis ha demostrado un efecto beneficioso de la vitamina D en la prevención de enfermedades respiratorias víricas, en especial en aquellos sujetos con mayor deficiencia de esta hormona³. Además, la vitamina D es clave en la modulación del sistema inmune innato (producción de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y activación de la autofagia) y adaptativo (inhibición de la activación de los linfocitos Th1, activación de los linfocitos Th2, disminución de las células Th17/Treg e inhibición de la proliferación y diferenciación de los linfocitos B). La deficiencia de vitamina D es especialmente marcada en los ancianos y en individuos obesos y con enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes o las enfermedades cardiovasculares, que también representan los grupos de mayor gravedad de la COVID-19. Finalmente, la vitamina D es un inhibidor de la producción de citocinas proinflamatorias y su deficiencia puede inducir activación del sistema renina-angiotensina (SRA) dando lugar a la producción de factores profibróticos y a daño pulmonar. Esta desregulación del SRA en la COVID-19, mediada por el receptor ACE2, por el que el SARS-CoV-2 penetra en la célula del huésped, es la responsable de la tormenta de citocinas que precede al síndrome de distrés respiratorio agudo, característico de la forma más grave de infección por este coronavirus⁴.

En este sentido, aunque los estudios publicados hasta el momento sean heterogéneos respecto a metodología, tamaño muestral, criterios de inclusión, etnicidad, factores geográficos, criterios de definición de gravedad de la COVID-19 y análisis estadístico, los resultados de los meta-análisis y revisiones sistemáticas indican una relación significativa entre la deficiencia de vitamina D y el aumento del riesgo de infección por SARS-CoV-2, y una mayor gravedad y mortalidad de la COVID-19⁵⁻¹⁰.

El objetivo de esta revisión breve es analizar los trabajos publicados sobre el potencial efecto de la administración de vitamina D (sin combinación con otros suplementos nutricionales o vitamínicos) en pacientes con COVID-19. Se realizó una búsqueda en la base PubMed/MEDLINE hasta el 1 de agosto de 2021, usando los términos clave y operadores "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" AND "vitamin D supplementation". Se incluyeron los estu-

dios observacionales y los ensayos clínicos, independientemente de su diseño.

VITAMINA D EN EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19

Estudios observacionales y ensayos clínicos

En la tabla 1 se resumen los estudios publicados sobre el empleo de suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19^{4,11-25}. Como puede observarse los trabajos han sido sobre todo de diseño observacional prospectivo y retrospectivo, en poblaciones variadas (pacientes hospitalizados, institucionalizados...), con un tamaño muestral muy variable y con un ajuste heterogéneo de la influencia de las potenciales variables de confusión sobre el objetivo primario. La mayoría emplearon colecalciferol y tres de ellos calcifediol. En la mayor parte no se disponía de datos sobre el tiempo desde el inicio de los síntomas de la infección por SARS-CoV-2 y el inicio del suplemento de vitamina D, ni tampoco de los niveles basales de 25(OH)D ni el grado de incremento de éstos tras el tratamiento. Además, las dosis de vitamina D fueron muy variables (entre 25.000 y 400.000 UI) y el momento de su inicio también fue diverso (al diagnóstico, al ingreso o en los primeros días de la hospitalización). La pauta terapéutica igualmente fue muy diferente entre los estudios clínicos disponibles. Los objetivos principales analizados con más frecuencia fueron la mortalidad y la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

De entre todos estos estudios, el denominado GERIA¹⁷ arroja unos resultados interesantes sobre el papel preventivo que podría asociarse al tratamiento con vitamina D previamente a contraer a la infección. El estudio GERIA es un estudio retrospectivo que se realizó en 3 grupos de pacientes geriátricos con COVID-19 de mal pronóstico. En el grupo 1 se incluyeron pacientes que durante el año anterior al diagnóstico de la infección habían sido suplementados con colecalciferol; en el grupo 2, pacientes suplementados con colecalciferol a las pocas horas de ser diagnosticados; y en el grupo 3, pacientes que no recibieron suplementación alguna. Como conclusión, los pacientes ancianos frágiles hospitalizados con COVID-19 que habían recibido una suplementación regular con vitamina D₃ durante, al menos, el año anterior al diagnóstico de COVID-19 (50.000 IU/mes, u 80.000 - 100.000 IU/2-3 meses) presentaron una COVID-19 menos severa y mejor tasa de supervivencia. Conscientes de que se necesitan estudios confirmatorios, los autores comentaron que la suplementación con vitamina D₃ puede representar un método eficaz, accesible y bien tolerado de tratamiento adyuvante para la COVID-19.



Meta-análisis y revisiones sistemáticas

A pesar de la heterogeneidad de los estudios publicados hasta el momento, los resultados de los meta-análisis, en general, muestran una tendencia hacia un efecto beneficioso de los suplementos de vitamina D, en términos de reducción de la gravedad de la COVID-19 y especialmente en pacientes con deficiencia de esta vitamina²⁶. Sin embargo, en todos ellos se señala que quedan muchas incógnitas por resolver, especialmente respecto al tipo de suplementación, la dosis, el momento más adecuado de uso y la duración del tratamiento con la vitamina D.

Recientemente, Pal *et al.*²⁷ realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis de 10 estudios observacionales y 3 ensayos clínicos, con un total de 2.933 pacientes con COVID-19. El hallazgo más relevante de este trabajo fue que la mejoría de los eventos adversos de la enfermedad se observó solamente en el subgrupo de pacientes que recibieron el suplemento de vitamina D tras el diagnóstico de la COVID-19, pero no en aquellos que lo recibían previamente. Rawat *et al.*²⁸ llevaron a cabo una revisión sistemática solamente de los estudios cuasi-experimentales y de los ensayos clínicos y no encontraron relación entre la suplementación con vitamina D y la necesidad de ventilación invasiva, de ingreso en la UCI o de mortalidad en pacientes con COVID-19. En todo caso, de nuevo señalan que las limitaciones mencionadas anteriormente de los diferentes estudios impiden sacar conclusiones sólidas y que es preciso realizar ensayos clínicos con metodología uniforme y un tamaño muestral adecuado para resolver esta cuestión. En la revisión sistemática de Da Rocha *et al.*²⁹ solo se analizaron los 3 ensayos clínicos, concluyendo que la evidencia para el uso de vitamina D en la COVID-19 es insuficiente en la actualidad. La misma conclusión la obtuvieron Grove *et al.*³⁰ en una revisión sistemática que evaluó el efecto de la suplementación con vitamina D y de los niveles de vitamina D en la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 o a la COVID-19, incluyendo variables de morbilidad y mortalidad.

La reciente revisión de la colaboración Cochrane³¹ publicada en mayo de 2021 analizó varios aspectos relevantes de la relación entre la administración de suplementos de vitamina D y la infección por SARS-CoV-2. De

acuerdo con esta revisión sistemática, solo 2 trabajos con un total de 213 participantes^{11,12} compararon el efecto de la suplementación con vitamina D (colecalfierol y calcidiol, respectivamente) frente a placebo o tratamiento estándar sobre la mortalidad por cualquier causa, en sujetos con COVID-19 moderada o severa, sin hallarse un claro efecto protector. Respecto a la necesidad de ventilación mecánica y la duración del ingreso en esta misma población, Murai *et al.*¹² mostraron una tendencia no significativa a un beneficio del suplemento con colecalfierol en el primer caso y ningún efecto en términos de reducción de la estancia media hospitalaria. Como ya se ha reflejado en la tabla 1, Entrenas-Castillo *et al.*¹¹, observaron una reducción significativa del ingreso en UCI con su pauta de calcifediol, mientras que Murai *et al.*¹², mostró una tendencia no significativa hacia el mismo efecto beneficioso con colecalfierol. Los autores de la revisión vuelven a señalar la heterogeneidad y la diferente metodología, tipo de suplemento, pauta, etc., entre los distintos trabajos, por lo que concluyen que la evidencia de un potencial beneficio de la suplementación con vitamina D en pacientes con COVID-19 es incierta en el momento actual. Están en marcha varios ensayos clínicos que permitirán dar respuesta a las preguntas abiertas respecto a la utilidad de la suplementación con vitamina D tanto en la prevención como en el tratamiento de la COVID-19 en distintos grupos poblacionales (clinicaltrials.gov).

CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos disponibles hasta el momento, la suplementación con vitamina D podría tener un efecto beneficioso en la evolución de la COVID-19, aunque el nivel de evidencia de los estudios es insuficiente para sacar conclusiones sólidas al respecto. La COVID-19 grave afecta particularmente a las personas con alto riesgo de deficiencia de vitamina D (ancianos, sujetos institucionalizados, personas obesas y pacientes con comorbilidades), por lo que se deben promover políticas institucionales dirigidas a lograr niveles adecuados de 25(OH)D en estas poblaciones. En espera de los ensayos clínicos en curso con la adecuada metodología, se puede considerar el tratamiento con suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19 y deficiencia de vitamina D.

Tabla 1. Estudios publicados sobre el empleo de suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19

Autor (ref.)	Tipo estudio	N I/C	Edad I/C	Población diana (COVID-19)	Tipo vitamina D	Objetivo primario	Resultados	Ajuste por confusores	Notas
Entrenas-Castillo ¹¹	Ensayo clínico piloto, aleatorizado, abierto, grupos paralelos, doble enmascaramiento	76 50/26	53±10	Hospital (neumonía)	Calcifediol 0,532 mg día 0 y 0,266 mg días 3 y 7 y luego semanal hasta alta o ingreso en UCI	Ingreso UCI	1/50 (2%) vs. 13/26 (50%) OR 0,03 (0,003-0,25)	DM2, HTA	Más HTA y DM en controles. No doble ciego. No poder para valorar mortalidad

Tabla 1. Estudios publicados sobre el empleo de suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19 (cont.)

Autor (ref.)	Tipo estudio	N I/C	Edad I/C	Población diana (COVID-19)	Tipo vitamina D	Objetivo primario	Resultados	Ajuste por confusores	Notas
Murai ¹²	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego grupos paralelos controlado con placebo	235 119/118	56±14/ 56±15	Hospital (moderado-grave)	200.000 UI colecalciferol	Estancia media Mortalidad	HR 1,07 (0,82-1,39) 9/119 (7,6%) vs 6/118 (5,1%)	Artralgias, HTA, DM2, odinofagia, niveles de PTH y creatinina	Mortalidad objetivo secundario prespecificado
Lakki-reddy ¹³	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, grupos paralelos, abierto	87 44/93	45±13	Hospital (leve-moderado)	Colecalciferol 60.000 UI/día/8 días si IMC 18-25 Kg/m ² o durante 10 días si IMC >25 Kg/m ²	Mortalidad Marcadores inflamatorios	2/44 (4,5%) vs. 5/43 (11,6%) Reducción de marcadores inflamatorios	NE	Estudio piloto
Sabico ¹⁴	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	73 35/38	54±12/ 46±15	Leve-moderado	5.000 vs 1.000 UI colecalciferol durante 14 días	Tiempo recuperación síntomas	Tos: 6,2±0,8 vs 9,1±0,8 (p=0,007) Ageusia: 11,4±1 vs 16,9±1,7 (p=0,035)	Edad, sexo, IMC, Dímero D	Excluidos COVID-19 grave Solo incluidos si niveles 25OHD <50 nmol/l
Rastogi ¹⁵	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo	40 16/24	NE	Leve o asintomático	Colecalciferol 60.000 UI/día/7 días y luego semanal si niveles de 25OHD>50 ng/ml o 60.000 UI/día/7 días más si niveles de 25OHD <50 ng/ml	% negatividad RNA viral Marcadores inflamatorios	10/16 (62,5%) vs 5/24 (20,8%) (p=0,018)	NE	Utilidad en el aclaramiento del RNA del SARS-CoV2 Solo incluye sujetos con niveles basales de 25OHD <20 ng/ml
Annweiler C ¹⁶	Cuasi-experimental retrospectivo	66 9/57	88±9/ 87±7	Residencia ancianos	80.000 UI colecalciferol en el mes o la semana previa al diagnóstico	Mortalidad	10/57 (17,5%) vs. 5/9 (55,6%) HR 0,11 (0,03-0,48)	Edad, sexo, medicaciones/día, estado nutricional y funcional, corticoides, HCQ, antibióticos, ingreso por COVID-19	Menor mortalidad en el grupo que recibía colecalciferol en el año previo, pero no tras el diagnóstico

Tabla 1. Estudios publicados sobre el empleo de suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19 (cont.)

Autor (ref.)	Tipo estudio	N I/C	Edad I/C	Población diana (COVID-19)	Tipo vitamina D	Objetivo primario	Resultados	Ajuste por confusores	Notas
Annweiler G ¹⁷	Cuasi-experimental retrospectivo	77 Grupo (A): 29 Grupo (B): 16 Grupo (C) sin vitamina D: 32	88 (85-92)	Unidad geriátrica agudos	(A) 80.000-100.000 UI colecalciferol/2-3 meses o 50.000 UI/mes en el año previo (B) 80.000 UI a las pocas horas del diagnóstico	Mortalidad a 14 días	(A) HR 0,07 (0,01-0,61) (B) 0,37 (0-06-2,21)	Edad, sexo, score de capacidad funcional, estado nutricional, comorbilidades, HbA1c, tratamiento hospital (corticoides, antibióticos, fármacos para infección respiratoria)	Diferentes grupos y diferentes dosis de vitamina D Reducción de mortalidad solo en grupo A pero no en grupo B
Ling ¹⁸	Transversal	Cohorte primaria (A): 444 Cohorte validación (B): 542	74 (63-83) 76 (61-84)	Hospital SARS-CoV-2 +	(A) Colecalciferol 40.000 UI/día/7 días a 200.000 UI cada 2 semanas (B) 4.000UI/día a 50.000 UI semanales	Mortalidad	(A) OR 0.13 (0,05-0,35) (B) OR 0.38 (0,17-0,84)	Sexo, IMC, raza, DM2, niveles 25OHD	Muestreo oportunístico No todos tenían niveles de 25OHD
Giannini ¹⁹	Cohorte retrospectiva	91 36/55	73±13 74±13	Hospital	400.000 UI colecalciferol (200.000 UI día 0 y 200.000 UI día 1)	Ingreso UCI + Mortalidad	OR 0,45 (0,20-1,22)	Comorbilidades, "propensity score"	Resultado significativo al introducir en el modelo la "carga de comorbilidades"
Jevalikar ²⁰	Transversal	197 128/69	45±18/ 49±15	Hospital	Colecalciferol (dosis media de 60.000 UI)	Ingreso UCI Mortalidad	16/128 (12,5%) vs 13/69 (18,8%) 1/128 (0,8%) vs 3/69 (4,3%)	NE	Incluye 17 pacientes asintomáticos Pacientes con deficiencia de vitamina D (25OHD <20 ng/ml)
Hernández ⁴	Caso-control retrospectivo	216 19/197	60 (59-75)/61 (56-66)	Hospital (neumonía)	Colecalciferol 25.000 UI/mes (n=10); 5600 UI/semana (n=1) Calcifediol 0,266 mg/mes (n=8)	UCI Mortalidad	1/19 (5,3%) vs 50/197 (25,4%) 2/19 (10,5%) vs 20/197 (10,4%)	Edad, tabaco, HTA, DM2, enfermedad cardiovascular, IMC, niveles de calcio, filtrado glomerular, inmunosupresión, mes de determinación de 25OHD	Tamaño muestral pequeño Diferentes dosis de vitamina D Niveles de 25OHD significativamente más bajos en pacientes ingresados vs controles poblacionales

Tabla 1. Estudios publicados sobre el empleo de suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19 (cont.)

Autor (ref.)	Tipo estudio	N I/C	Edad I/C	Población diana (COVID-19)	Tipo vitamina D	Objetivo primario	Resultados	Ajuste por confusores	Notas
Cereda ²¹	Transversal	324 38/236	69±11/ 71±13	Enfermedad de Parkinson (n=105) Cuidadores (n=92) Hospital COVID+ (n=127)	Colecalciferol 25.000 UI/mes (800 UI/día en los 3 meses previos)	Ingreso Mortalidad hospitalaria	OR 1,30 (0,51-3,32) OR 1,78 (0,69-4,91)	Edad, sexo, IMC, Parkinson, comorbilidades	No cálculo tamaño muestral Posible sesgo selección
Lohia ²²	Cohorte retrospectivo multicéntrico	26/95 pacientes con 25OHD <20 ng/ml	64±15	4 Hospitales (COVID-19+)	Vitamina D (no se especifica tipo)	Ingreso en UCI Ventilación mecánica Mortalidad	OR 0,96 (0,35-2,59) OR 0,68 (0,22-2,13) OR 0,86 (0,26-2,80)	Edad, sexo, IMC, comorbilidades	No se especifica dosis ni duración del suplemento de vitamina D
Alcalá-Díaz ²³	Cohorte retrospectivo multicéntrico	537 79/458	67±16 7 /69±15	Hospital (neumonía)	Calcifediol 0,532 mg día 0 y 0,266 mg los días 3 y 7 y luego semanal hasta alta o ingreso en UCI	Mortalidad a 30 días	4/79 (5,1%) vs. 50/458 (19,6%) OR 0,16 (0,03-0,80)	Edad, sexo, tabaco, hospital, comorbilidades, fármacos	No aleatorizado No niveles basales de 25OHD
Cangiano ²⁴	Cohorte prospectivo	157 (98 COVID+)	89±7	Residencia ancianos	Colecalciferol 25.000 UI/15 días	Mortalidad	3/20 (15%) vs 39/78 (50%)	NE	Residentes de institución geriátrica Duración del tratamiento no especificada
Nogués ²⁵	Cohorte abierto	838 447/391	62±16/ 62±17	Hospital (neumonía)	Calcifediol 0,532 mg día 0 y 0,266 mg días 3, 7, 15 y 30	Ingreso UCI Mortalidad	20/447 (4,5%) vs 82/391 (21%) OR 0,13 (0,07-0,23) 21/447 (4,7%) vs 62/391 (15,9%) OR 0,21 (0,10-0,43)	Edad, sexo, niveles 25OHD, comorbilidad	No aleatorizado ni controlado con placebo



Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020; 12(7):2097.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-1207.
- Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):276-292.
- Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(3):e1343-e1353.
- Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021; 104:58-64.
- Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2021;9:624559.
- Dramé M, Cofais C, Hentzien M, Proye E, Coulibaly PS, Demoustier-Tampère D, et al. Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021; 13(4):1339.
- Szarpak L, Rafique Z, Gasecka A, Chirico F, Gawel W, Hernik J, et al. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. *Cardiol J*. 2021;28 (5):647-654.
- Wang Z, Joshi A, Leopold K, Jackson S, Christensen S, Nayfeh T, et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Jun 23. doi: 10.1111/cen.14540. Epub ahead of print.
- Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, et al. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2021; 13(3):717.
- Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203:105751.
- Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1053.
- Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, Ragini, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Sci Rep*. 2021;11:10641.
- Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2021;13(7):2170.
- Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2020 Nov 12: postgradmedj-2020-139065. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139065. Epub ahead of print.
- Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier JM, Lafaie L, Célarié T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;204:105771.
- Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients*. 2020;12(11):3377.
- Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong ME, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multicentre observational study. *Nutrients*. 2020;12:3799.
- Giannini S, Passeri G, Tripepi G, Sella S, Fusaro M, Arcidiacono G, et al. Effectiveness of in-hospital cholecalciferol use on clinical outcomes in comorbid COVID-19 patients: a hypothesis-generating study. *Nutrients*. 2021;13:219.
- Jevalikar G, Mithal A, Singh A, Sharma R, Farooqui KJ, Mahendru S, Dewan A, et al. Lack of association of baseline 25-hydroxyvitamin D levels with disease severity and mortality in Indian patients hospitalized for COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11:6258.
- Cereda E, Bogliolo L, Lobascio F, Baricella M, Zecchinelli AL, Pezzoli G, et al. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy. *Italy Nutrition*. 2021;82:111055.
- Lohia P, Nguyen P, Patel N, Kapur S. Exploring the link between vitamin D and clinical outcomes in COVID-19. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2021; 320:E520-E526.
- Alcala-Diaz JF, Limia-Perez L, Gomez-Huelgas R, Martin-Escalante MD, Cortes-Rodriguez B, Zambrana-Garcia JL, et al. Calcifediol treatment and hospital mortality due to COVID-19: a cohort study. *Nutrients*. 2021;13:1760.
- Cangiano B, Fatti LM, Danesi L, Gazzano G, Croci M, Vitale G, et al. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. *Aging*. 2020;12:24522-24534.
- Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusi M, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, et al. Calcifediol treatment and COVID-19-related outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jun 7:dgab405. doi: 10.1210/clinem/dgab405. Epub ahead of print.
- Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM*. 2021 May 19;114(3):175-181.
- Pal R, Banerjee M, Bhadada SK, Shetty AJ, Singh B, Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021 Jun 24:1-16. doi: 10.1007/s40618-021-01614-4. Epub ahead of print.
- Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(4):102189.
- da Rocha AP, Atallah AN, Aldrighi JM, Pires ALR, Dos Santos Puga ME, Pinto ACPN. Insufficient evidence for vitamin D use in COVID-19: A rapid systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021 Jul 26:e14649. doi: 10.1111/ijcp.14649. Epub ahead of print.
- Grove A, Osokogu O, Al-Khudairy L, Mehrabian A, Zanganeh M, Brown A, et al. Association between vitamin D supplementation or serum vitamin D level and susceptibility to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 including clinical course, morbidity and mortality outcomes? A systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(5):e043737.
- Wieland LS. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: Summary of a living Cochrane review. *Explore (NY)*. 2021;17(5):481-482.