

Vitamina D e Sars-Cov-2: una revisione della letteratura

¹Stefano Mancin, ²Francesca Vecchio, ³Marianna Melina

¹Infermiere IRCCS Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)

²Infermiera IRCCS Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)

³Infermiera Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico/De Marchi- Milano

Corrispondenza: stefano.mancin@humanitas.it

INTRODUZIONE

La vitamina D (Vit. D) è una vitamina liposolubile e un ormone che svolge un ruolo centrale nel mantenimento dell'equilibrio calcio/fosforo e dell'omeostasi ossea, in stretta interazione con l'ormone paratiroideo. Essa agisce su tessuti bersaglio classici, quali ossa, reni, intestino e ghiandole paratiroidee. Tuttavia il sistema endocrino, regolando diversi geni (circa il 3% del genoma umano), è in grado di esercitare effetti pleiotropici sui tessuti extrascheletrici, come sistema immunitario, apparato cardiovascolare, cellule endocrine pancreatiche, muscoli e tessuto adiposo. Diversi studi hanno dimostrato il ruolo preventivo della Vit. D nella cura di varie malattie autoimmuni, in quanto essa agisce sull'attivazione del sistema immunitario, sul miglioramento del metabolismo, sulla funzione muscolare e sul tessuto adiposo (Caprio et al., 2016). Da ciò deriva che nella comunità scientifica internazionale siano emerse ricerche volte a dimostrare un ruolo attivo di questa vitamina come possibile terapia adiuvante nelle cure per infezione da Sars-Cov-2.

Fisiologia e metabolismo della vitamina D

L'apporto nutrizionale derivante da alimenti animali e vegetali garantisce una razione giornaliera in grado di coprire circa il 20% del fabbisogno giornaliero di Vit. D (Webb et al., 1990), sotto forma di Vitamina D2 (ergocalciferolo) e Vitamina D3 (colecalfiferolo). La restante quota viene prodotta a livello endogeno grazie all'irradiazione solare, che converte il 7-deidrocolesterolo in previtamina D3 e successivamente in vitamina D3, grazie alla temperatura corporea. La vitamina D3 si lega quindi a un alfa-globulina nota come *Vitamin D binding protein* (DBP) e viene trasportata al fegato, dove subisce un'idrossilazione in posizione 25 ed è rilasciata come 25-idrossivitamina D3 [25(OH) vitamina D3]. È necessaria una idrossilazione aggiuntiva per l'attivazione della Vit. D in C1 a livello renale. L'idrossilazione su C25 è catalizzata da diversi enzimi, tra cui il più importante è CYP2R1, noto anche come Vitamina

D 25-idrossilasi (Cheng et al., 2004) e nel tubulo prossimale renale ad opera dell'enzima CYP27B1, attività identificata anche nei cheratinociti, macrofagi e altri tessuti (Caprio et al., 2016).

Una volta attiva, la Vit. D, sotto forma di 1,25 (OH) 2D è in grado di andare a interagire con il recettore nucleare VDR (*Vitamin D receptor*), inducendo modificazioni e attivando effetti di tipo classico, ossia il controllo del metabolismo osseo attraverso un'azione diretta su rene, intestino, paratormone, calcitonina e IGF1 (Khammissa et al., 2018). Inoltre essa esercita anche effetti di tipo non classico, detti effetti pleiotropici, in quanto il suo recettore (VDR) viene espresso da diversi tessuti, tra cui endotelio vascolare, muscolo liscio e cardiomiociti, giocando un importante ruolo regolatore nella fisiologia di: sistema immunitario, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, metabolismo, cute sistema cardiovascolare, sistema riproduttivo e funzioni neuro-cognitive, insieme alla modulazione della proliferazione cellulare (Jensen et al., 2001; Santoro et al., 2015).

Vitamina D e sistema immunitario

Tutte le cellule immunitarie possiedono il recettore VDR, in particolare le cellule APC (cellule presentanti l'antigene), le quali sono in grado di produrre 1,25 (OH) 2D3 attraverso lo stesso enzima espresso a livello renale, ma solo a seguito di uno stimolo immunitario, come IFN-alfa (Gauzzi et al., 2020). La Vit. D esercita la sua azione sul sistema immunitario innato, così come sul sistema immunitario acquisito, anche se con effetti opposti. Per quanto riguarda l'immunità innata, la Vit. D e i suoi metaboliti stimolano la differenziazione dei macrofagi, per cui una dieta carente di Vitamina D3 porta a una compromissione di IL-6, TNF e IL-1, riducendo l'attività antimicrobica (Kankova et al., 2011). Viceversa stimoli infettivi che mediano l'espressione dei *Toll Like Receptor* sulla superficie dei macrofagi vanno a stimolare l'espressione del recettore VDR. È interessante notare che uno studio sul *Mycobacterium tuberculosis* (Caprio et al., 2015) ha dimostrato che gli individui afro-americani, noti per avere un'aumentata suscettibilità alla tubercolosi, presentano livelli bassi di 25 (OH) D3, un dato che supporta la presenza di un potenziale legame tra TLR e Vit. D, regolando l'immunità innata. Ciò suggerisce che le diverse suscettibilità alle infezioni microbiche tra le varie popolazioni umane potrebbero essere basate su differenze interrazziali di capacità di produzione della Vit. D.

Viceversa, a livello dell'immunità acquisita l'1,25 (OH) 2D3 inibisce l'espressione superficiale di MHC di classe II e molecole di co-segnalazione sulle cellule presentanti l'antigene, diminuendo l'attività delle cellule Th1 e Th17 e, regolando positivamente le cellule T regolatorie (*T-regs*), inibendo la produzione di citochine (Guillot et al., 2020).

È interessante notare inoltre come Sars-Cov-2 utilizzi quale sito d'ingresso ACE2 a livello delle cellule dell'apparato respiratorio, andando a creare una down regolazione di tale enzima e un aumento di livelli di angiotensina 2 (Malek Mahdavi et al., 2020), la quale favorirebbe lo sviluppo di flogosi e peggioramento della funzionalità respiratoria sino a quadri di edema polmonare. La Vit. D inoltre stimola la produzione di peptidi antimicrobici sull'epitelio respiratorio, in particolare è in grado di ridurre l'attivazione a cascata promossa dall'angiotensina 2, promuovendo l'espressione dell'enzima ACE2 e limitando la conseguente risposta infiammatoria (Figura 1).

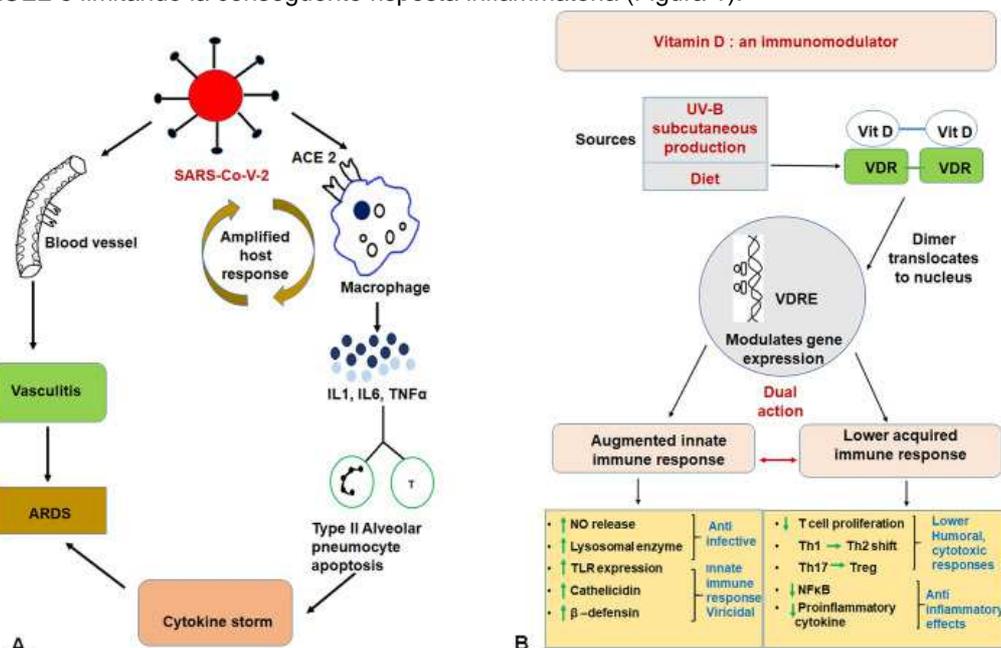


Figura 1. – A - Fisiopatologia dell'infezione da Sars-CoV-2. B - sviluppo di ARDS. Duplice azione della vitamina D sulla risposta immunitaria e sull'infiammazione: la vitamina D è in grado di modulare l'espressione di vari geni traducendosi in una risposta immunitaria innata aumentata e in una risposta immunitaria acquisita inferiore (Mohan et al., 2020).

Vitamina D e tessuto adiposo

La letteratura internazionale ha dimostrato, attraverso diversi studi clinici (Popkin et al., 2020; Vivek et al., 2020), che gli individui obesi sono soggetti a effetti maggiormente gravi verso l'infezione da Sars-Cov-2, probabilmente in parte dovuti alla presenza di maggiore comorbidità e alterata attivazione del sistema immunitario, con attivazione a cascata di un fenomeno chiamato 'tempesta citochinica', come indicato nel rapporto ISS Covid-19 48/2020 (Istituto Superiore di Sanità, 2020).

Nei soggetti obesi i livelli di Vit. D risultano ridotti, in particolare per l'abbondante presenza di tessuto adiposo: essendo una vitamina liposolubile, questa verrebbe diluita nei grassi di deposito e il suo rilascio risulterebbe ridotto. Inoltre la carenza di Vit. D è correlata con quasi tutti gli aspetti della sindrome metabolica, come obesità, insulino-resistenza, ipertensione, dislipidemia, diabete mellito di tipo 2 (Mathieu et al., 2020).

In ultimo leptina e resistina, due ormoni elevati nei soggetti obesi, sono correlati negativamente con livelli di Vit. D, mentre l'adiponectina è correlata positivamente (Stokic et al., 2015).

Vitamina D ed età

Nelle persone anziane i livelli 7-Deidrocolesterolo tendono a diminuire, poiché in questi soggetti tali depositi risultano ridotti nonostante un'adeguata esposizione solare (MacLaughlin et al., 2020). In parte tale fenomeno è dovuto a una riduzione dello spessore cutaneo, che può indurre una diminuzione della produzione di Vit. D fino a 4 volte minore rispetto a un soggetto giovane.

Inoltre in questa fascia di popolazione l'assunzione orale di alimenti fonti di vitamina D è ridotta, spesso correlata a forme di malnutrizione che possono raggiungere valori superiori al 50% di prevalenza nelle strutture di lungodegenza (Amerio et al., 2011).

Vitamina D: possibile correlazione con l'infezione da Sars-Cov-2 ?

Obiettivo di questa revisione è la valutazione della possibile associazione tra Vit. D e infezione da Sars-Cov-2 rispetto a associazione tra livelli di Vit. D e incidenza dell'infezione, gravità della malattia, mortalità.

L'analisi della letteratura per l'elaborazione della revisione è stata condotta nelle banche dati di Pubmed e Medline, utilizzando criteri di revisione sulla base delle linee guida PRISMA statement redatte dall'*Ottawa Hospital Research Institute* con ultimo aggiornamento del 2015.

Le parole chiave utilizzate sono state Vitamin D – Sars-Cov-2 – Covid-19 – infection – immune system – obesity – elderly patient –ACE2.

Sono stati considerati i dati reperibili su Pubmed-Medline, producendo inizialmente 274 risultati; successivamente, dopo lettura degli abstract, ne sono stati selezionati 57 e, in seguito a lettura del full-text, sono stati ritenuti eleggibili per la nostra revisione 8 articoli.

I criteri d'inclusione sono stati:

- articoli pubblicati nel periodo novembre 2019 – novembre 2020;
- articoli reperibili in full text;
- trial clinici e randomized control trial;
- review e systematic review.

Poiché dall'analisi della letteratura selezionata diversi trial clinici erano già inclusi nelle systematic review analizzate (Tan et al., 2020; Darling et al., 2020; Ilie et al., 2020; Alipio, 2020; Merzon et al., 2020) e, in considerazione delle linee guida PRISM A statement utilizzate come strumento di valutazione degli studi, siamo arrivati a selezionare 8 articoli (Figura. 2).

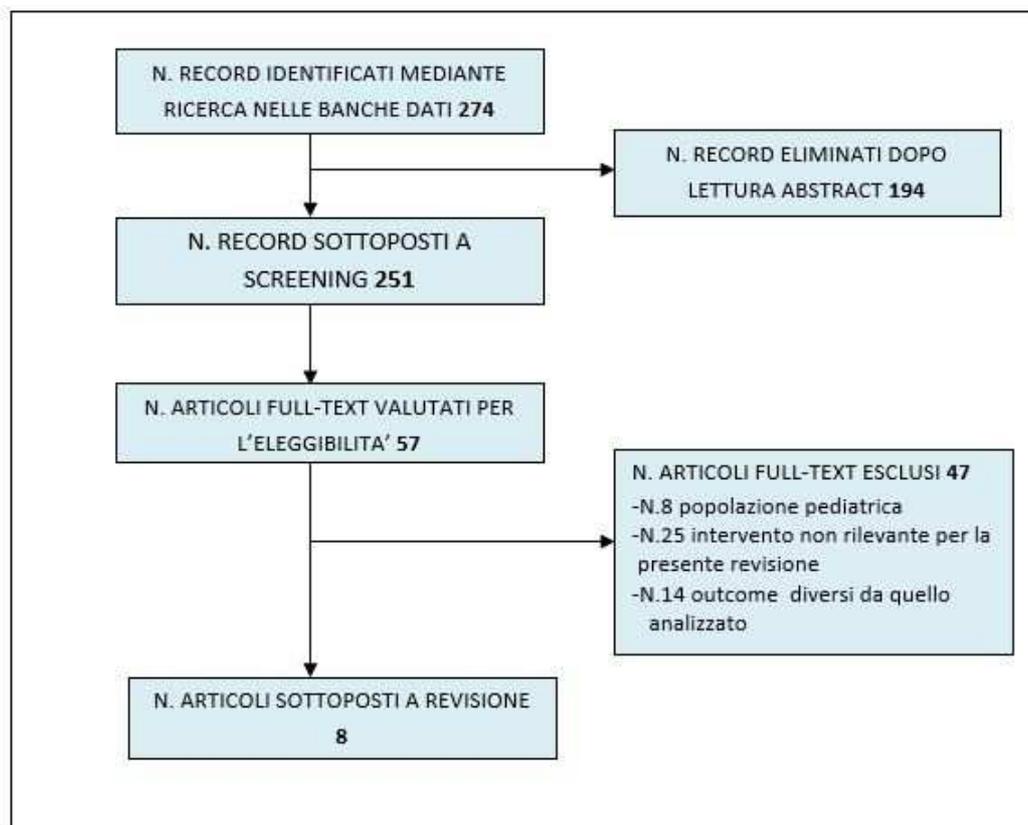


Figura 2. – Percorso di revisione.

RISULTATI

Tutte le review prese in considerazione sono state valutate secondo la metodologia di revisione *PRISMA statement for reporting systematic reviews* (Moher et al., 2015). Gli articoli sono stati analizzati in modo indipendente da due ricercatori per identificarne e analizzarne le caratteristiche, confrontando e sintetizzando i risultati di ciascuna analisi. Si evince da tale revisione che la Vit. D ricopre un ruolo primario nella modulazione del sistema immunitario umano, andando a contrastare la cascata infiammatoria incontrollata generata dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone attraverso la down regolazione dell'enzima ACE2, causato dall'infezione virale da Sars-Cov-2 (Popkin et al., 2020; Zhang et al., 2020).

Tutti gli autori hanno indicato che livelli di Vit. D deficitari (range ≤ 30 ng/ml) sono associati a un rischio maggiore di infezione da Covid-19 e esiti clinici più severi. In particolare uno studio (Mohan et al., 2020) ha evidenziato che tale problema è particolarmente frequente, riscontrando una deficienza pari al 50% della popolazione in oltre 40 Paesi e con maggiore prevalenza in nazioni come l'India.

Inoltre si evidenzia l'associazione tra bassi livelli di Vit. D e patologie polmonari (Ali, 2020), patologie croniche associate a sindrome metabolica (Mitchell, 2020), danno vascolare (Zhang et al., 2020), episodi trombotici (Meftahi et al., 2020), confermando che la deficienza di Vit. D associata a tali condizioni comporta un serio rischio per lo sviluppo dell'infezione da Sars-Cov-2 (Mansur, 2020). Dalle ricerche non emerge un'omogeneità di trattamento, poiché la supplementazione terapeutica indicata dagli autori o somministrata nei diversi trial clinici presentava notevoli differenze, che potevano variare da dosaggi giornalieri paria a 1800 u.i., arrivando a 100.000 u.i. a settimana.

Inoltre non è presente uno schema temporale ben definito di somministrazione, poiché in diverse revisioni non vengono espressi intervalli di trattamento precisi, in contrasto con altri che a loro volta esprimono con puntualità dose e tempo di somministrazione (Tabella 1).

Autore	Nazione	PRISMA Checklist item	N° articoli selezionati	Tipologia di studio	Supplementazione terapeutica	Range ematico Vit. D terapeutico
Grant WB et Al.2020	USA	9	157	Review	1800-3600 u.i/gg	40-60 ng/ml.
Ali N. et Al 2020	Bangladesh	15	75	Review	N.D	75-125mg/ml
Mitchell F. 2020	Canada	11	17	Review	100.000 u.i/sett per 2 settimane, poi 50.000 u.i per 1 sett.	40-60 ng/ml
Mohan M et Al 2020	India	7	35	Review	N.D	≥20ng/ml
Mansur JL et Al 2020	Argentina	10	75	Review	10.000u.i/gg per 1 mese, poi 5000 u.i di mantenimento	40-60 ng/ml
Malek et Al 2020	Iran	9	77	Review	N.D	≥30ng/ml
Zhang J et Al 2020	USA	9	38	Review	N.D	≥30ng/ml
Meftahi GH 2020	USA	8	7	Review	10.000 u.i/gg	40-60 ng/ml

Tabella 1. – Sinossi degli esiti della revisione.

CONCLUSIONI

Livelli adeguati di Vit. D hanno dimostrato avere un effetto protettivo verso l'infezione da Sars-Cov-2, riducendo la risposta infiammatoria generata dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, promuovendo la produzione di peptidi antimicrobici a livello della mucosa dell'apparato respiratorio e migliorando la modulazione dei linfociti T regolatori (Meftahi et al., 2020).

Diversi studi clinici e revisioni sistematiche (Grant et al., 2020; Mitchell, 2020; Zhang et al., 2020; Ali et al., 2020; Meftahi et al., 2020) hanno mostrato un'associazione tra bassi livelli di Vit. D e varie patologie, quali: influenza, polmonite, patologie vascolari, trombosi, malattie croniche tra cui diabete, ipertensione e obesità (Mitchell 2020; Ali et al., 2020), ovvero condizioni sfavorevoli durante l'infezione da Covid-19.

Il deficit di Vit. D risulta essere una condizione frequente in oltre 40 Paesi, con una prevalenza stimata in oltre il 50% della popolazione considerata, a dimostrazione che tale deficienza potrebbe rivestire un ruolo rilevante nell'evoluzione dell'infezione da Sars CoV-2.

Dai dati analizzati possiamo identificare come range ematici di 25-OH Vit. D potenzialmente terapeutici siano compresi tra i 40 - 60 ng/ml ma, riguardo alla supplementazione terapeutica di Vit. D è apparsa una notevole eterogeneità tra le diverse revisioni analizzate.

A tal proposito, sarebbero necessari ulteriori studi clinici sulla base di protocolli di trattamento condivisi dalla comunità scientifica internazionale, al fine di stabilire una supplementazione terapeutica adeguata al fine di ridurre possibili fonti di bias o confondimento.

È di recente pubblicazione (Owen, 2020) la scelta degli United Kingdom, che ha promosso la somministrazione gratuita di Vit. D a partire da dicembre 2020 per tutte le persone anziane ospitate in strutture di lungodegenza (oltre 2 milioni di persone), in quanto ritenute soggetti fragili e ad alto rischio di contrarre l'infezione da Covid-19 in modo severo. Con l'effettuazione di trial clinici o studi di coorte, quindi con maggiori esiti a disposizione, in un prossimo futuro si potranno avere evidenze scientifiche di qualità superiore a supporto della pratica clinica.

Conflitto di interessi

Si dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

Finanziamenti

Gli autori dichiarano di non aver ottenuto alcun finanziamento e che lo studio non ha alcuno sponsor economico.

BIBLIOGRAFIA

- Ali N. (2020) *Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity*. J Infect Public Health. Oct;13(10):1373-1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32605780; PMCID: PMC7305922.
- Alipio M. (2020) *Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019*. Disponibile da: <https://ssrn.com/abstract=3571484>, o <https://doi.org/10.2139/ssrn.3571484>.
- Amerio M., Ventriglia G. (2011) *La malnutrizione "per difetto": un problema sottostimato?* MeDia 11:55-62.
- Caprio M., Infante M., Calanchini M. (2016), *Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelatal effects*. Eat Weight Disord (2017) 22:27–41. DOI 10.1007/s40519-016-0312-6.
- Cheng J.B., Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW (2004) *Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase*. Proc Natl Acad Sci USA 101:7711–7715. doi:10.1073/pnas.0402490101.
- Darling A.L., Ahmadi K.R., Ward K.A., Harvey N.C., Couto Alves A., Dunn-Waters D.K. et al. (2020) *Vitamin D status, body mass index, ethnicity and COVID-19: Initial analysis of the first-reported UK Biobank COVID-19 positive cases (n 580) compared with negative controls (n 723)* [preprint]. Infect Dis (except HIV/AIDS), <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.29.20084277>.
- Gauzzi M., Fantuzzi L. (2020), *Reply to Jakovac: COVID-19, vitamin D, and type I interferon*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020 Aug 1; 319(2): E245–E246. doi: 10.1152/ajpendo.00315.2020.
- Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattoa H.P. (2020) *Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths*. Nutrients. Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988. PMID: 32252338; PMCID: PMC7231123.
- Guillot X., Semerano L., Saidenberg-Kermanac'h N. et al. (2020), *Vitamin and inflammation Joint Bone Spine* 77 (2010) 552–557. doi:10.1016/j.jbspin.2010.09.018.
- Ilie P.C., Stefanescu S., Smith L. (2020), *The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality*. Aging Clin Exp Res 2020, [http:// dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8](http://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8).
- Istituto Superiore di Sanità (2020) *Immunologia COVID-19. Strategie immunologiche ad interim per la terapia e prevenzione della COVID-19*. Rapporto ISS COVID-19 n. 48/2020. Disponibile dal 4 giugno 2020 a: <https://www.iss.it/rapporti-covid-19>.
- Jensen S.S., Madsen M.W., Lukas J., Binderup L., Bartek J. (2001), *Inhibitory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery*. Mol Endocrinol 15:1370–1380. doi:10.1210/mend.15.8.0673 Eat Weight Disord (2017) 22:27–41 37 123.
- Kankova M., Luini W., Pedrazzoni M., Riganti F., Sironi M., Bottazzi B. et al (1991), *Impairment of cytokine production in mice fed a vitamin D3-deficient diet*. Immunology 73:466–471.
- Khammissa R., Fourie J., Motswaledi M. et al. (2018) *The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health*. BioMed Research International. Article ID 9276380 | <https://doi.org/10.1155/2018/9276380>.
- MacLaughlin J., Holick M. (1985) *Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3*. J Clin Invest Oct;76(4):1536-8. doi: 10.1172/JCI112134.
- Malek Mahdavi A. (2020) *A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19*. Rev Med Virol. 2020 Sep;30(5):e2119. doi: 10.1002/rmv.2119. Epub Jun 25. PMID: 32584474; PMCID: PMC7362103.
- Mansur J.L, Tajer C., Mariani J., Inserra F., Ferder L., Manucha W. (2020) *Vitamin Dhigh doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection*. Clin Investig Arterioscler. May 29;S0214-9168(20)30048-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.05.003. Epub ahead of print. PMID: 32718670; PMCID: PMC7256522.
- Mathieu C., Gysemans C., Giuliotti A., Bouillon R. (2005), *Vitamin D and diabetes*. Diabetologia 48:1247–1257. doi:10.1007/s00125-005-1802-7.
- Meftahi G.H., Jangravi Z., Sahraei H., Bahari Z. (2020) *The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "inflamm-aging"*. Inflamm Res. 2020 Sep;69(9):825-839. doi: 10.1007/s00011-020-01372-8. Epub Jun 11. PMID: 32529477; PMCID: PMC7289226.
- Merzon E., Tworowski D., Gorohovski A., Vinker S., Golan Cohen A., Green I., et al. (2020) *Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study*. 2020 Jul;8(7):570. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30183-2. PMID: 32445630; PMCID: PMC7239633.
- Mohan M., Cherian J.J., Sharma A. (2020) *Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19*. PLoS Pathog. Sep 18;16(9):e1008874. doi: 10.1371/journal.ppat.1008874. PMID: 32946517; PMCID: PMC7500624.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. (2015), *Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement*. Evidence Volume 7 Issue 6 e1000114.
- Owen G. (2020) *Millions of elderly and vulnerable will get free Vitamin D from government as evidence grows that it helps in battle against Covid-19*. www.dailymail.co.uk

- Popkin B. M., Du S., Green W. D., Beck M. A., Algaith T., Herbst C. H., & Shekar M. (2020). *Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships*. *Obesity Reviews*. Volume 21 issue 11 November 2020. <https://doi.org/10.1111/obr.13128> Volume 21 issue 11 November 2020. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>.
- Santoro D., Sebekova K., Teta D., De N.L. (2015), *Extraskeletal Functions of Vitamin D*. *Biomed Res Int*. doi:10.1155/2015/294719.
- Stokic E., Kupusinac A., Tomic-Naglic D., Smiljenic D., Kovacev- Zavisic B., Srdic-Galic B. et al (2015), *Vitamin D and 38 Eat Weight Disord (2017) 22:27–41123 dysfunctional adipose tissue in obesity*. *Angiology* 66:613–618. doi:10.1177/0003319714543512.
- Tan C.W., Ho L.P., Kalimuddin S., Cherng B.P.Z., Teh Y.E., Thien S.Y., et al. (2020) *A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients* [preprint]. *Infect Dis (except HIV/AIDS)* <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.01.20112334>.
- Vivek S. et al. (2020) *Higher body mass index is an important risk factor in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*. *Environmental Science and Pollution Research*. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10132-4>.
- Webb A.R., Pilbeam C., Hanafin N., Holick M.F. (1990), *An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston*. *Am J Clin Nutr* 51:1075–1081.
- Zhang J., McCullough P.A., Tecson K.M. (2020) *Vitamin D deficiency in association with endothelial dysfunction: Implications for patients with COVID-19*. *Rev Cardiovasc Med*. Sep 30;21(3):339-344. doi: 10.31083/j.rcm.2020.03.131. PMID: 33070539.