


Livelli di 25-idrossivitamina D3 pre-infezione e associazione con la gravità della malattia da COVID-19

Amiel A. Dror , Nicole Morozov, Amani Daoud, Yoav Namir, Orly Yakir, Yair Shachar, Mark Lifshitz, Ella Segal, Lior Fisher, Matt Mizrahi, Netanel Eisenbach, Doa Rayan, Maya Gruber, Amir Bashkin, Edward Kaykov, Masad Barhoum, Michael Edelstein, Eyal Sela

Publicato: 3 febbraio 2022 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069>

Astratto

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Obiettivo

Gli studi hanno dimostrato una potenziale correlazione tra lo stato di vitamina D basso e sia un aumento del rischio di infezione da SARS-CoV-2 sia esiti clinici più poveri. Questo studio retrospettivo esamina se e in quale misura esiste una relazione tra il livello sierico di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) pre-infezione e la gravità e la mortalità della malattia dovute a SARS-CoV-2.

Partecipanti

I registri delle persone ricoverate tra il 7 aprile 2020 e il 4 febbraio 2021 al Galilee Medical Center (GMC) di Nahariya, Israele, con test di reazione a catena della polimerasi (PCR) positivi per SARS-CoV-2 (COVID-19) sono stati ricercati i livelli storici di 25(OH)D misurati da 14 a 730 giorni prima del test PCR positivo.

Design

I pazienti ammessi al GMC con COVID-19 sono stati classificati in base alla gravità della malattia e al livello di 25(OH)D. Utilizzando un'analisi di regressione multivariata è stata accertata un'associazione tra i livelli pre-infezione 25(OH)D, divisi in quattro categorie (carenti, insufficienti, adeguati e altamente normali) e la gravità di COVID-19. Per isolare la possibile influenza del modello sinusoidale delle variazioni stagionali di 25(OH)D durante l'anno, è stato utilizzato un modello cosenore.

Risultati

Dei 1176 pazienti ammessi, 253 avevano record di un livello di 25(OH)D prima dell'infezione da COVID-19. Uno stato di vitamina D inferiore era più comune nei pazienti con malattia grave o critica (<20 ng/mL [87,4%]) rispetto agli individui con malattia lieve o moderata (<20 ng/mL [34,3%] $p < 0,001$). I pazienti con carenza di vitamina D (<20 ng/mL) avevano una probabilità 14 volte maggiore di avere una malattia grave o critica rispetto ai pazienti con 25(OH)D ≥ 40 ng/mL (odds ratio [OR], 14; intervallo di confidenza 95% [CI], da 4 a 51; $p < 0,001$).

Conclusioni

Tra i pazienti ospedalizzati con COVID-19, la carenza di vitamina D pre-infezione è stata associata a un aumento della gravità e della mortalità della malattia.

Citazione: Dror AA, Morozov N, Daoud A, Namir Y, Yakir O, Shachar Y, et al. (2022) Livelli di 25-idrossivitamina D3 pre-infezione e associazione con la gravità della malattia COVID-19. PLoS ONE 17(2): e0263069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069>

Editore: Dong-Yan Jin, Università di Hong Kong, HONG KONG

Ricevuto: 27 giugno 2021; **Accettato:** 12 gennaio 2022; **Publicato:** 3 febbraio 2022

Copyright: © 2022 Dror et al. Questo è un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini della [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), che consente l'uso, la distribuzione e la riproduzione illimitati con qualsiasi mezzo, a condizione che l'autore e la fonte originali siano accreditati.

Disponibilità dei dati: tutti i dati rilevanti sono all'interno del manoscritto e dei suoi file [di informazioni di supporto](#).

Finanziamento: gli autori non hanno ricevuto finanziamenti specifici per questo lavoro.

Interessi in competizione: gli autori hanno dichiarato che non esistono interessi in competizione.

Introduzione

La vitamina D è più spesso riconosciuta per il suo ruolo nella salute delle ossa, ma uno stato basso di vitamina D è stato associato a una serie di malattie autoimmuni, cardiovascolari e infettive a causa del suo ruolo di mediatore immunologico essenziale [1]. Prove sperimentali di laboratorio che valutano l'impatto della vitamina D sulle risposte immunologiche hanno mostrato effetti inibitori sulla produzione di citochine pro-infiammatorie, inclusi TNF-alfa e IL-6, mediante vari meccanismi, tra cui la down-regolazione dell'attivazione di NFkB indotta da virus [2].

La carenza di vitamina D è un problema di salute globale ed è stata accertata la sua alta prevalenza in Medio Oriente [3]. I fattori di rischio epidemiologico per la carenza di vitamina D includono una maggiore pigmentazione della pelle, una bassa esposizione al sole, l'uso di indumenti che coprono la pelle e una dieta povera di pesce e latticini. Gli studi hanno precedentemente dimostrato che

le abitudini sociali in specifici gruppi etnici e la preferenza di indossare abiti lunghi all'aperto sono fattori di rischio indipendenti per la carenza di vitamina D, in particolare tra le donne [4]. Coerentemente con i dati di laboratorio, gli studi clinici hanno stabilito un'associazione tra bassi livelli di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) e un aumentato rischio di contrarre virus influenzali e respiratori [5]. Le meta-analisi di studi randomizzati e controllati condotti tra il 2007 e il 2020 suggeriscono che l'integrazione di vitamina D ha ridotto il rischio di infezioni respiratorie acute rispetto ai placebo [6].

COVID-19 è un'infezione respiratoria acuta causata dal virus SARS-CoV-2, che si ipotizza sia emerso in Cina nel dicembre 2019, che si è rapidamente trasformato in una pandemia globale. I fattori associati a una prognosi più scarsa per COVID-19 includono la posizione geografica nei paesi del nord, l'età avanzata, la pigmentazione della pelle più scura, l'etnia BAME (gruppi etnici neri e minoritari), il sesso maschile, l'obesità e la storia di condizioni preesistenti come diabete e ipertensione; questi fattori di rischio sono anche associati indipendentemente alla carenza di vitamina D [7].

Come con altre infezioni respiratorie, sta emergendo un legame tra carenza di vitamina D e infezione da COVID-19 [8 , 9]. Bassi livelli sierici di 25(OH)D tra i pazienti ospedalizzati con COVID-19 sono stati anche collegati a un aumento della gravità della malattia e a esiti clinici peggiori [10]. Inoltre, è stato dimostrato che i pazienti ospedalizzati con COVID-19 presentano livelli medi e mediani inferiori di 25(OH)D rispetto alla popolazione generale e ai pazienti ambulatoriali COVID-19 [11]. Tuttavia, il siero 25(OH)D viene spesso misurato durante il ricovero per COVID-19. Quando questo è il caso, determinare la direzione e la temporalità dell'associazione tra malattia acuta da COVID-19 e bassi livelli sierici di 25(OH)D è una sfida. In altre parole, è difficile accertare un effetto causale definitivo dello stato di base della vitamina D su una presentazione clinica durante l'infezione attiva da COVID-19.

Per comprendere meglio la sequenza temporale tra bassi livelli di 25(OH)D e la loro associazione con la gravità della malattia acuta da COVID-19, abbiamo determinato se la gravità della malattia tra i pazienti ricoverati con COVID-19 acuto fosse correlata alla loro preinfezione più recente Livelli sierici di 25(OH)D. Utilizzando i valori di 25(OH)D pre-infezione, ovvero quelli ottenuti dalle cartelle cliniche del paziente, e applicando una nuova tecnica del modello del cosenore per prevedere i livelli annuali e mensili di 25(OH)D, dimostriamo risultati statisticamente significativi e coerenti di un'associazione tra livelli inferiori di 25(OH)D e maggiore gravità della malattia COVID-19.

Metodi

1. Partecipanti

Questo era uno studio retrospettivo. Prima dell'inizio dello studio, l'approvazione etica è stata concessa dal Comitato etico di ricerca del Galilee Medical Center 0204-20-NHR. La raccolta dei dati includeva le cartelle cliniche dei pazienti esistenti non identificabili e il consenso informato è stato esentato per questo studio. I criteri di inclusione erano pazienti adulti con infezione da COVID-19 confermata dalla PCR ammessi al Galilee Medical Center (GMC) tra il 7 aprile 2020 e il 4 febbraio 2021. I pazienti di età inferiore ai 18 anni sono stati esclusi da questo studio.

2. Coinvolgimento del paziente e del pubblico

I pazienti e il pubblico non sono stati coinvolti nella progettazione o conduzione di questo studio e non hanno contribuito all'analisi dei risultati.

3. Misurazione

L'infezione da COVID-19 è stata confermata da due test di reazione a catena della polimerasi (PCR) positivi indipendenti. I dati clinici raccolti durante la degenza ospedaliera presso il Galilee Medical Center includevano la durata del ricovero in giorni, la gravità della malattia (lieve, moderata, grave e critica, come determinato dalla definizione dell'OMS di gravità della malattia COVID-19 (OMS/2019-nCoV/clinical/2020.5)), mortalità durante il ricovero e comorbidità (BPCO, insufficienza cardiaca cronica, cardiopatia ischemica cronica, malattia renale cronica, diabete e ipertensione). Ulteriori caratteristiche demografiche includevano età, etnia e BMI ([S1 Dataset](#)).

La gravità della malattia è stata calcolata nel punto di massima gravità durante la degenza ospedaliera del paziente; ad esempio, un paziente arrivato in ospedale in condizioni lievi ma scompensato in una condizione critica durante il ricovero verrebbe classificato come affetto da una malattia critica. Il livello 25(OH)D di ogni paziente è stato raccolto dalle rispettive cartelle cliniche elettroniche da 14 a 730 giorni prima della diagnosi di COVID-19. Il livello più recente di 25(OH)D prima dell'infezione da COVID-19 è stato raccolto tramite un test del kit commerciale standardizzato 25(OH)D. I pazienti con precedenti misurazioni di 25(OH)D erano stati probabilmente testati come parte di un esame del sangue di routine o in seguito a un sospetto clinico di carenza di vitamina D. Non abbiamo avuto accesso ai dati relativi al fatto che i pazienti fossero stati trattati per carenza di vitamina D.

4. Analisi

Le variabili continue sono state presentate come media \pm deviazione standard o come valori mediani e di intervallo. Le variabili qualitative sono state presentate come frequenze e percentuali.

Un'analisi univariata ha fornito confronti di variabili continue tra i gruppi esaminati con l'ANOVA, il test di Kruskal-Wallis, il test t del campione indipendente o il test di Mann-Whitney. Tali test sono stati scelti in base al numero dei gruppi confrontati, alla dimensione del campione dei gruppi e alla forma di distribuzione delle variabili. Le variabili ordinali sono state confrontate tra i gruppi con il test di Kruskal-Wallis o il test di Mann-Whitney, scelti in base al numero dei gruppi confrontati, e le variabili categoriali utilizzando il test del chi quadrato di Pearson o il test esatto di Fisher (se l'aspettativa < 5). L'intensità della correlazione tra BMI e 25(OH)D (che sono entrambe variabili categoriali) è stata esaminata con Cramer's V.

Per l'analisi multivariata, è stato eseguito un modello di regressione logistica multivariabile (con il metodo di eliminazione all'indietro) al fine di esaminare la correlazione tra il livello di 25(OH)D e la gravità della malattia COVID-19 come variabile dipendente. Sono state utilizzate categorie di gravità combinate ("lieve/moderata" e "grave/critica") coerenti con la specifica richiesta di questo modello per includere la variabile dipendente dicotomica. Questo modello è stato adattato a diverse variabili come età, sesso, BMI e comorbidità. Tali variabili sono state incluse nel modello multivariabile come variabili indipendenti perché risultate significative nell'analisi univariata o per considerazioni cliniche teoriche. È stato utilizzato il test di bontà di adattamento di Hosmer e Lemeshow e sono stati presentati l'odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI).

Abbiamo preso in considerazione in particolare le variazioni stagionali nelle concentrazioni circolanti di 25(OH)D. Diversi rapporti hanno stabilito che 25(OH)D segue un andamento sinusoidale, portando a classificazioni errate di 25(OH)D se la stagionalità non è considerata nelle analisi statistiche [12 – 18]. Per eliminare il verificarsi della variabilità stagionale, abbiamo approssimato le differenze stagionali utilizzando un modello cosenore per prevedere le concentrazioni medie annuali e mensili di 25(OH)D per la singola misurazione di 25(OH)D del paziente effettuata nei 14-730 giorni prima del COVID positivo -19 risultati. Il modello del cosenore è uno strumento validato per prevedere le concentrazioni medie annuali e mensili di 25(OH)D da una singola misurazione [14 – 20].

5. Il modello del coseno

Coerentemente con la ricerca pubblicata in precedenza che ha determinato che i valori di 25(OH)D seguono un andamento sinusoidale annuale, le concentrazioni mediane e medie di 25(OH)D della nostra popolazione di studio erano le più basse a gennaio e febbraio (fine inverno) e le massime a luglio e agosto (metà-fine estate). Pertanto, abbiamo esaminato se un modello cosenore è uno strumento adeguato per valutare i nostri dati. Il tempo è stato presentato in mesi.

In generale, il modello del coseno trasforma la variabile temporale (il mese) in termini seno e coseno e quindi adatta un modello di regressione lineare in cui la variabile dipendente è la concentrazione 25(OH)D pre-infezione e i termini seno e coseno sono le variabili indipendenti. Questi due termini rappresentano l'andamento sinusoidale della curva [16 – 18].

L'ipotesi del modello cosenore di un'ampiezza uguale a zero è stata rifiutata [$F(2, 250) = 3,10, p = 0,047$], $MSE = 9,87$ e la deviazione media (l'osservazione meno i valori previsti) è 0,53. Le ipotesi richieste dal modello del cosenore (in particolare l'ipotesi di varianza uguale, l'ipotesi di normalità dei residui e l'indipendenza dei residui) sono state esaminate con un grafico a dispersione (residui rispetto ai valori previsti), un istogramma per i residui, un grafico QQ, Kolmogrov- Smirnov test per la normalità e il test di esecuzione. Non abbiamo riscontrato violazioni significative delle ipotesi del modello che richiedono un rifiuto del modello del cosenore.

Insieme al modello del cosenore, i livelli di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) seguono un'onda sinusoidale nel tempo, caratterizzata dal mesor (il livello medio di oscillazione), fase (la posizione dei picchi lungo l'asse del tempo), acrofase (riferita all'angolo della fase) e un'ampiezza (stima della variazione stagionale, definita come la distanza dalla media al valore più alto o più basso della curva sinusoidale (il picco-minimo sull'asse y) divisa per 2. Si noti che il mesor, l'ampiezza e la fase possono essere ottenuti o calcolati direttamente dai coefficienti di regressione [16 – 18].

6. La previsione del modello

Per prevedere la concentrazione media annua di 25(OH)D per ogni specifico paziente, abbiamo utilizzato l'output del modello, il valore predittivo del modello cosenore. Un metodo manuale per calcolare questo valore previsto consiste nell'aggiungere al valore medio di 25(OH)D per l'intero campione (il mesor) la differenza tra la misurazione pre-infezione da 25(OH)D osservata per un paziente specifico e la misurazione mensile di 25 (OH)D livello medio, al mese in cui è stata raccolta la misura, calcolato secondo la curva sinusoidale con Eq 2, sotto.

Ad esempio, un individuo può avere una concentrazione di 25(OH)D di 40 ng/mL a gennaio e una curva sinusoidale a gennaio contenente un valore medio di 30 ng/mL. Con un modello cosenore che stima la media annuale dell'intera popolazione di studio (mesor) come 20 ng/mL, l'equazione risultante sarebbe: $20 \text{ ng/mL} + (40 \text{ ng/mL} - 30 \text{ ng/mL}) = 30 \text{ ng/mL}$, che è una stima del livello medio annuo di 25(OH)D di questo individuo [17].

L'equazione per prevedere la media annuale 25(OH)D per ciascun paziente (Eq 1) è scritta come segue:

Eq 1 [17]: media annuale prevista di 25(OH)D (specifica per il paziente)

$$pVitD_{annual} = M + (pVitD_{preinfezione} - mVitD_{preinfezione})$$

Abbreviazioni Eq 1:

$pVitD_{annuale}$ = media annuale prevista di 25(OH)D (specifica per il paziente)

M = Mesor

$pVitD_{preinfezione}$ = misurazione 25(OH)D del paziente pre-infezione (specifica per il paziente)

Preinfezione da $mVitD$ = media mensile prevista di 25(OH)D alla data di misurazione, utilizzando l'Eq 2 (specifica per mese)

L'equazione per prevedere il livello medio di 25(OH)D per ogni mese (Eq 2) è scritta come segue:

Eq 2: media mensile prevista di 25(OH)D (specifica per mese)

$$mVitD = M + A \times \left(\cos\left(\frac{2 \times \pi \times m}{Period} + Phi\right) \right)$$

Abbreviazioni Eq 2:

$mVitD$ = previsione di 25(OH)D media al mese

M = Mesor

A = Ampiezza

m = mese

Periodo = 12

Phi = acrofase

Il modello del cosenore calcolato di valori di 25(OH)D, seguendo un'onda sinusoidale, aveva una media di 26,33 ng/mL (mesor) (DS = 1,26) con una differenza picco-valle stimata (ampiezza) nella concentrazione di 25(OH)D di 4,55 ng/mL (DS = 1,84) e un'acrofase di -3,25 (DS = 0,39) (Figura 1).

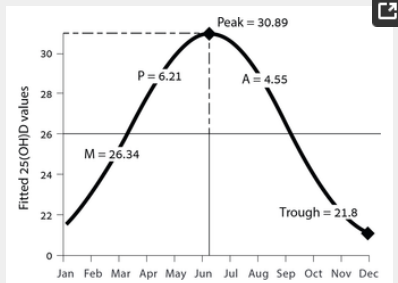


Fig 1. Il modello cosenore 25(OH)D per tutti i mesi.

Il valore medio previsto di 25(OH)D di ogni mese fino all'anno può essere estratto dal grafico. Questa cifra dimostra il picco previsto della concentrazione di 25(OH)D a giugno e il minimo previsto a dicembre. Il valore medio previsto di 25(OH)D di ogni mese può essere utilizzato per predire il 25(OH)D per il mese di ricovero di un dato paziente (Eq 3). M = mesor, A = ampiezza, P = Fase.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069.g001>

È possibile ottenere una previsione accurata del livello di 25(OH)D in una data specifica (ad es. alla data di ricovero) per ciascun paziente se esiste più di una misurazione di 25(OH)D per ciascun paziente o se viene adottato un modello multivariabile; le variabili indipendenti aggiuntive, ad eccezione del mese, devono essere variabili che possono influenzare l'ampiezza o la fase.

Se mancano misurazioni multiple, il metodo alternativo consiste nel predire il livello di 25(OH)D di ciascun paziente durante il mese di ricovero con la metodologia da noi utilizzata, scritta come segue:

Con il modello del cosenore, possiamo ottenere una previsione della variazione stagionale del campione e quindi assumere che questa variazione durante l'anno sia identica per tutti i partecipanti al campione. Se, ad esempio, il modello cosenore prevedeva che la concentrazione media mensile di 25(OH)D fosse di 60 ng/mL a giugno e 40 ng/mL a gennaio, la differenza sarebbe di 20 ng/mL. Pertanto, in un individuo con una misurazione 25(OH)D di 75 ng/mL a giugno, se desideriamo prevedere il livello di 25(OH)D di gennaio di questo individuo sottraiamo 20 ng/mL con il livello risultante di 55 ng/mL. L'equazione per prevedere la concentrazione di 25(OH)D per ogni specifico paziente alla data di ricovero (Eq 3) è scritta come segue:

Eq 3: 25(OH)D previsto per il mese di ricovero (paziente specifico)

$$pVitD_{hospitalization} = pVitD_{preinfezione} - (mVitD_{preinfezione} - mVitD_{hospitalization})$$

Abbreviazioni Eq 3:

Ricovero pVitD = previsione di 25(OH)D per il mese di ricovero (paziente specifico)

pVitD *preinfezione* = misurazione 25(OH)D del paziente pre-infezione (specifica per il paziente)

Preinfezione da *mVitD* = media mensile prevista di 25(OH)D alla data di misurazione, utilizzando l'Eq 2 (specifica per mese)

Ricovero mVitD = media mensile prevista di 25(OH)D per il mese di ricovero, utilizzando l'Eq 2 (mese specifica).

Presentiamo, complessivamente, i valori 25(OH)D pre-infezione dalla data di raccolta di ciascun paziente, nonché la previsione del modello cosenore per la media annuale e per il mese in cui il paziente è stato ricoverato in ospedale.

Abbiamo utilizzato una soglia di significatività statistica di $P < 0,05$ ed è stato presentato un valore p a due code se non diversamente indicato. L'analisi è stata eseguita utilizzando il software IBM SPSS Statistic, versione 27.0. Per l'adattamento del modello cosenore, abbiamo utilizzato la versione del software R 1.4.1717 con pacchetti inclusi cosenor, cosenor2, card e psych.

Risultati

Delle 1176 persone ricoverate per COVID-19 presso il Galilee Medical Center tra il 7 aprile 2020 e il 4 febbraio 2021, 253 (21,5%) individui (età media 63,3 [SD = 18,6] anni; 144 [56,9%] donne) avevano livelli storici di 25(OH)D ottenuti tra 14 e 730 giorni prima del loro primo test COVID-19 positivo (Tabella 1).

Characteristic	No. (%)	25(OH)D level (ng/mL) before COVID-19 onset			p value 1 (all)	p value 2 (all)
		<20	20-30	>30		
Age						
mean (SD)	68.4 (13.9)	62.2 (12.9)	69.7 (12.7)	67.4 (12.6)	p = 0.001	p < 0.001
Range	37-93	27-82	33-92	33-93		
<70	18 (13.3)	8 (12.2)	10 (10.9)	17 (14.5)	p < 0.001	p < 0.001
≥70	116 (86.7)	54 (87.8)	54 (59.7)	47 (40.5)		
Sex						
Female	49 (35.9)	18 (26.0)	20 (21.8)	17 (14.5)	p = 0.01	p = 0.01
Male	144 (108.1)	74 (114.0)	74 (81.2)	67 (57.5)		
Ethnicity						
Africa	83 (64.3)	34 (50.0)	33 (35.7)	30 (25.6)	p = 0.001	p = 0.001
Non-Africa	46 (35.7)	20 (30.0)	21 (22.8)	17 (14.5)		
COVID-19 disease severity category (N=203)						
Mild	7 (3.3)	4 (22.2)	0 (0.0)	2 (7.6)	p < 0.001	p < 0.001
Moderate	40 (19.7)	23 (126.1)	17 (16.6)	0 (0.0)		
Severe	44 (21.6)	13 (7.2)	24 (22.5)	7 (27.3)		
Critical	12 (5.9)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (3.7)		
BSI						
mean (SD)	16.7 (7.3)	15.0 (6.8)	16.7 (7.3)	16.8 (7.6)	p = 0.04	p = 0.07
<20	16 (11.9)	10 (14.3)	14 (15.2)	14 (11.9)		
≥20	120 (91.1)	67 (100.0)	80 (87.8)	83 (71.0)		
Mortality during hospitalization						
Yes	14 (10.6)	1 (5.6)	1 (1.1)	2 (1.7)	p = 0.001	p = 0.001
No	116 (87.4)	53 (94.4)	53 (57.9)	45 (38.5)		
Comorbidities						
COVID	42 (31.7)	13 (19.0)	20 (21.8)	10 (8.6)	p = 0.001	p = 0.001
Chronic heart failure	14 (10.6)	1 (5.6)	1 (1.1)	2 (1.7)	p = 0.21	p = 0.07
Chronic kidney disease	14 (10.6)	1 (5.6)	1 (1.1)	2 (1.7)	p = 0.001	p = 0.001
Chronic lung disease	17 (12.8)	1 (5.6)	1 (1.1)	2 (1.7)	p = 0.001	p = 0.001
Diabetes	36 (27.3)	13 (19.0)	17 (18.4)	13 (11.2)	p = 0.01	p = 0.01
Hypertension	42 (31.7)	13 (19.0)	20 (21.8)	10 (8.6)	p = 0.001	p = 0.001

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 stratificati per livello pre-infezione 25(OH)D misurato da 14 a 730 giorni prima del test COVID-19 positivo.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069.t001>

I dati sono stati analizzati sia direttamente che attraverso il modello cosenore; il metodo "diretto" includeva i livelli di 25(OH)D pre-infezione (cioè, se il livello di 25(OH)D di un paziente era di 50 ng/mL alla data dell'esame, questa era la misurazione utilizzata).

Le tabelle 1 e 2 includono il metodo diretto mentre i valori 25(OH)D annuali e mensili previsti dal modello del coseno alle date di ricovero sono presentati nella Tabella 3.

Characteristic	No. (%)	COVID-19 disease severity category (N=203)			p value 1 (all)	p value 2 (all)
		Mild	Moderate	Severe		
Age						
mean (SD)	61.1 (19.0)	64.2 (18.4)	71.1 (14.7)	74.0 (14.0)	p = 0.001	p < 0.001
Range	15-90	16-89	24-84	24-91		
<70	10 (7.4)	5 (7.2)	6 (6.6)	10 (8.6)	p < 0.001	p < 0.001
≥70	123 (92.6)	57 (82.8)	65 (73.4)	57 (49.4)		
Sex						
Female	13 (9.8)	5 (7.2)	5 (5.6)	3 (2.6)	p = 0.01	p = 0.01
Male	117 (88.2)	57 (82.8)	60 (68.4)	54 (46.8)		
Ethnicity						
Africa	49 (36.9)	19 (27.9)	27 (30.0)	18 (15.6)	p = 0.01	p = 0.01
Non-Africa	31 (23.5)	15 (21.4)	14 (15.6)	12 (10.4)		
BSI						
mean (SD)	21.2 (9.9)	27.4 (11.5)	20.2 (11.1)	20.8 (9.7)	p = 0.001	p = 0.01
<20	40 (30.1)	40 (57.1)	21 (23.3)	8 (6.9)		
≥20	117 (88.9)	67 (92.9)	69 (76.7)	54 (46.8)		
Mortality during hospitalization						
Yes	14 (10.6)	1 (5.6)	1 (1.1)	2 (1.7)	p = 0.001	p = 0.001
No	116 (87.4)	53 (94.4)	53 (57.9)	45 (38.5)		

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti COVID-19 ospedalizzati e loro misurazione pre-infezione dei livelli di 25(OH)D, stratificati per categoria di gravità della malattia COVID-19.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069.t002>

Characteristic	No. (%)	COVID-19 disease severity category (N=203)			p value 1 (all)	p value 2 (all)
		Mild	Moderate	Severe		
Age						
mean (SD)	76.2	76.2	76.2	76.2		
<70	13 (6.4)	13 (18.2)	4 (4.4)	1 (0.9)	p < 0.001	p < 0.001
≥70	117 (57.1)	57 (81.8)	65 (71.6)	57 (49.4)		
Sex						
Female	13 (9.8)	5 (7.2)	5 (5.6)	3 (2.6)	p = 0.01	p = 0.01
Male	117 (88.2)	57 (82.8)	60 (68.4)	54 (46.8)		
Ethnicity						
Africa	49 (36.9)	19 (27.9)	27 (30.0)	18 (15.6)	p = 0.01	p = 0.01
Non-Africa	31 (23.5)	15 (21.4)	14 (15.6)	12 (10.4)		
BSI						
mean (SD)	21.2 (9.9)	27.4 (11.5)	20.2 (11.1)	20.8 (9.7)	p = 0.001	p = 0.01
<20	40 (30.1)	40 (57.1)	21 (23.3)	8 (6.9)		
≥20	117 (88.9)	67 (92.9)	69 (76.7)	54 (46.8)		
Mortality during hospitalization						
Yes	14 (10.6)	1 (5.6)	1 (1.1)	2 (1.7)	p = 0.001	p = 0.001
No	116 (87.4)	53 (94.4)	53 (57.9)	45 (38.5)		

Tabella 3. Livello 25(OH)D stratificato per categoria di gravità della malattia COVID-19 prima e dopo i modelli di correzione del coseno per la media annuale e per la data di ricovero di ciascun paziente.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069.t003>

Nella metodologia diretta, dei 253 individui con livelli pre-infezione di 25(OH)D, 133 (52,5%) avevano un livello inferiore a 20 ng/mL, 36 (14,2%) avevano da 20 a meno di 30 ng/mL, 44 (17,3%) avevano da 30 a meno di 40 ng/mL e 40 (15,8%) avevano 40 ng/mL o superiore (Tabella 1). La mortalità tra i pazienti con livelli sufficienti di vitamina D era del 2,3%, in contrasto con il tasso di mortalità del 25,6% del gruppo carente di vitamina D (p < 0,001) (Tabella 1). Stratificato dalla gravità della malattia COVID-19, uno stato 25(OH)D inferiore era più comune nei pazienti con malattia grave o critica (<20 ng/mL: 76 su 87 individui [87,4%]) rispetto agli individui con malattia lieve o moderata (<20 ng/mL: 57 su 166 individui [34,3%] p < 0,001) (Tabella 2).

Seguendo il modello del coseno, abbiamo previsto lo stato di vitamina D dei pazienti per valori medi annuali o verso il mese di ricovero. Con le categorizzazioni riclassificate delle stratificazioni dei livelli di vitamina D, i risultati tra i modelli diretti e cosenore erano costantemente simili e le deviazioni erano tra categorie vicine. L'accuratezza tra i valori predittivi del modello pre e post-

cosinore era dell'85% per la correzione annuale media di 25(OH)D e dell'83% per la correzione del mese di ricovero del paziente. Inoltre, la proporzione di pazienti con carenza di vitamina D prima della correzione del cosenore era del 53% rispetto al 51% e al 52% dopo la correzione 25(OH)D rispettivamente per la media annuale o per il mese di ricovero.

Secondo l'analisi multivariata, è stato riscontrato che 25(OH)D è correlato alla gravità della malattia COVID-19 rispetto sia ai valori pre-infezione che ai valori previsti dal cosenore ([Tabella 4](#)).

Tabella 4. Analisi di regressione logistica multivariata di possibili predittori di malattia COVID-19 grave o critica tra i pazienti ospedalizzati con una misurazione pre-infezione di livello 25(OH)D.
 Vengono mostrate le analisi multivariabili prima e dopo i modelli di correzione del cosenore per la media annuale e la data di ricovero di ciascun paziente. Questo è il passaggio finale della regressione logistica (eliminazione all'indietro).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069.t004>

Le variabili incluse nel passaggio 1 di questo modello di regressione multivariabile (non presentato) erano età, sesso (maschile), BMI e comorbidità. Il modello finale rappresenta l'ultimo passaggio del processo di eliminazione all'indietro in seguito all'aggiustamento dei fattori confondenti ([Tabella 4](#)).

Sulla base dei valori pre-infezione, i pazienti con carenza di vitamina D (<20 ng/mL) avevano una probabilità 14 volte maggiore di avere una malattia grave o critica rispetto ai pazienti con 25(OH)D ≥40 ng/mL (OR, 14; 95 % CI, da 4 a 51; $p < 0,001$) ([Tabella 4](#)). Un fattore di rischio indipendente per la malattia grave da COVID-19 era l'età ([Tabella 4](#)). Mentre VitD ed età sono stati costantemente trovati come fattori di rischio per l'aumento della gravità della malattia COVID-19, un'analisi multivariata ha rilevato una BPCO preesistente associata alla gravità della malattia COVID-19 mentre un'altra analisi multivariata ha rilevato il diabete come associazione.

Un confronto dei valori di 25(OH)D pre-infezione tra le categorie di gravità della malattia COVID-19 ha dimostrato una progressiva diminuzione dei livelli di 25(OH)D all'aumentare della gravità della malattia ([Figura 2](#)). È stata trovata una differenza significativa nel livello di 25(OH)D tra le categorie di malattia lieve rispetto a moderata ($p = 0,001$) e moderata rispetto a grave ($p = 0,002$) (nel gruppo lieve, l'8,8% aveva un livello inferiore a 20 ng/mL, così come il 58,1% nel gruppo moderato e l'86,5% nei pazienti gravi) ([Figura 2](#) e [Tabella 1](#)). Non è stata osservata alcuna differenza tra individui gravi e critici per quanto riguarda 25(OH)D ($p = 0,41$) ([Figura 2](#)).

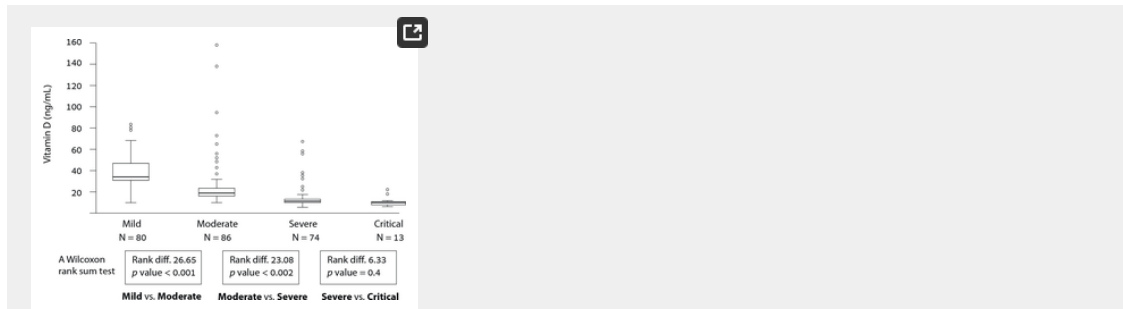
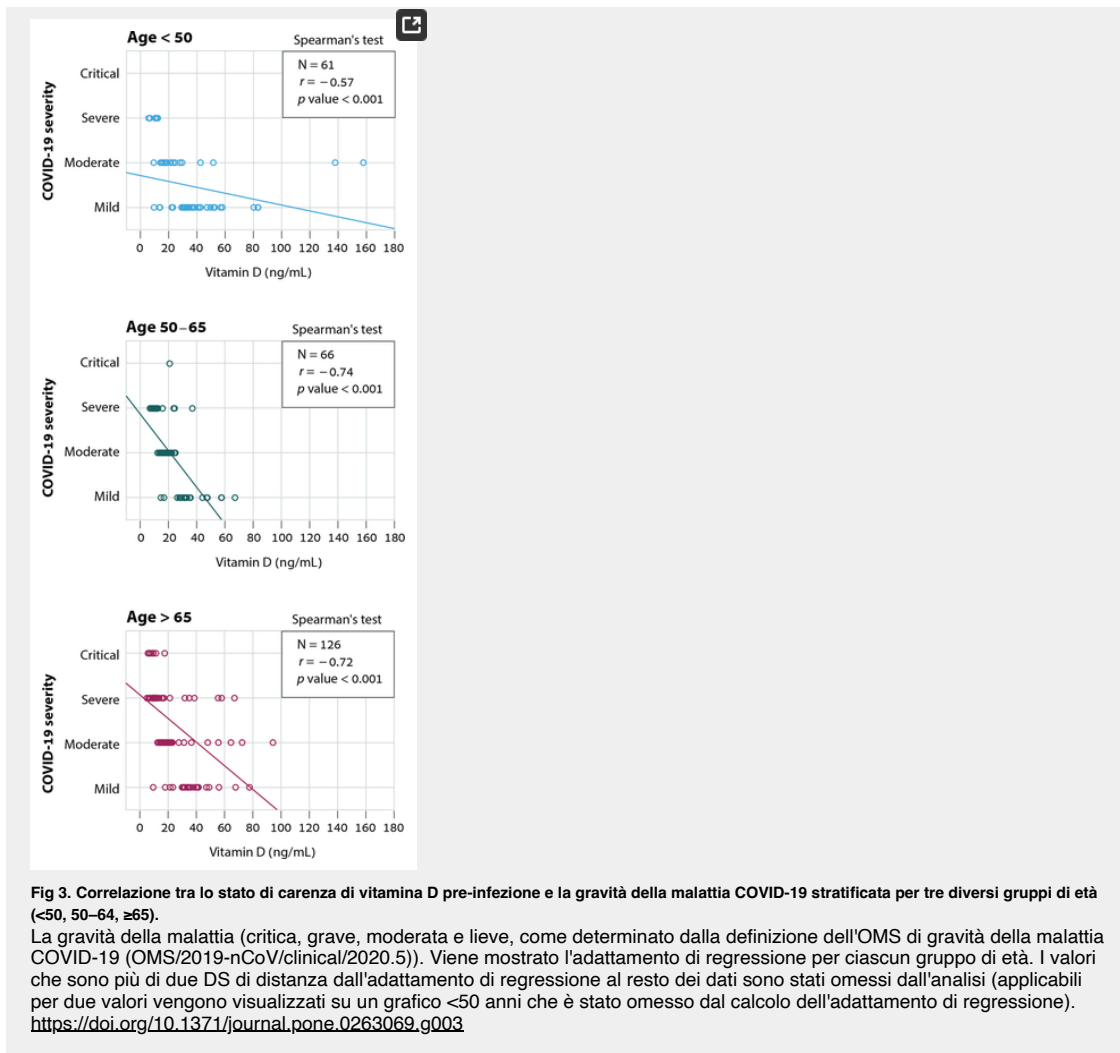


Fig 2. I grafici box-and-whisker dei più recenti livelli sierici di 25(OH)D pre-infezione prima del ricovero sono stati raccolti come riferimento (N = 253).
 Il livello medio di vitamina è stato confrontato tra le quattro categorie di gravità della malattia COVID-19 come determinato dalla definizione dell'OMS (OMS/2019-nCoV/clinical/2020.5). Un test di Kruskal-Wallis per il confronto di più categorie mostra una differenza significativa tra i gruppi $p < 0,001$. Un test di Mann-Whitney ha confrontato il rango medio della vitamina D di due categorie vicine in sequenza; lieve rispetto a moderato (differenza media, 12,96 ng/mL; [differenza di rango 26,65] $p < 0,001$); moderato rispetto a grave (differenza media, 10,72 ng/mL [differenza di rango 23,08]; $p < 0,002$); Grave rispetto a Critico (differenza media, 3,96 ng/mL [differenza di rango 6,33]; $p = 0,40$). Le caselle presentano l'intervallo dei valori di vitamina D all'interno dell'intervallo interquartile (50% dei casi). I baffi fuori dal riquadro segnano i valori più alti e più bassi entro 1,5 volte l'intervallo interquartile. I valori dei valori anomali in ogni gruppo sono rappresentati con cerchi vuoti.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069.g002>

Sebbene sia l'età che lo stato di base della vitamina D pre-infezione siano predittori indipendenti di un aumento della gravità della malattia, ulteriori analisi hanno trovato una correlazione significativa tra la carenza di vitamina D quando si stratificano i pazienti in tre gruppi di età (<50, 50–64, ≥65) ([Fig 3](#)). La correlazione più forte tra i livelli inferiori di 25(OH)D e la gravità della malattia COVID-19 è stata osservata in pazienti di età ≥50 anni ($r = -0,74$; $p < 0,001$ per età 50–64 anni; $r = -0,72$; $p < 0,001$ per età ≥65). Nei pazienti di età inferiore ai 50 anni, la gravità del COVID-19 era ancora correlata alla carenza di vitamina D, ma in misura minore ($r = -0,66$; $p < 0,001$). Andamenti simili sono stati riscontrati con la correzione del modello del cosenore (con la media annuale e con la correzione per il mese di ricovero di una persona).



Infine, tra i pazienti con un BMI <30, il 49,5% ha un 25(OH)D <20 ng/mL rispetto al 63,6% tra i pazienti con un BMI ≥ 30+ ($p = 0,07$, 2 code; $p = 0,04$, 1 -laterale). L'intensità della correlazione tra BMI e carenza di vitamina D non indica una forte correlazione (Cramer's V = 0,117). Di conseguenza, 25(OH)D non è stato e non può essere utilizzato come valore surrogato del BMI.

Discussione

In questo studio retrospettivo a istituto singolo, dimostriamo una correlazione tra il livello insufficiente di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) prima dell'infezione da COVID-19 e l'aumento della gravità e della mortalità della malattia COVID-19 durante il ricovero.

Il ruolo vitale della vitamina D durante la pandemia di COVID-19 è stato evidenziato al di là del suo ben noto beneficio per la salute delle ossa e dei muscoli come componente regolatrice delle risposte immunitarie innate e adattative durante le infezioni virali [21]. Altri segni distintivi della malattia COVID-19 sono stati collegati allo stato della vitamina D, inclusa la tempesta di citochine che fa presagire la sindrome da distress respiratorio acuto [22 , 23]. Diversi studi hanno dimostrato l'associazione della carenza di vitamina D nella storia di un paziente con un aumentato rischio di risultati positivi del test COVID-19 [9]. La ricerca esistente ha suggerito una correlazione tra bassi livelli di 25(OH)D al momento dell'ammissione come predittore di esiti peggiori della malattia COVID-19 [11]. Tuttavia, un basso livello sierico di 25(OH)D misurato durante l'infezione acuta da COVID-19 può riflettere una conseguenza dell'infiammazione cronica piuttosto che una causa sottostante [24].

Per superare questo possibile pregiudizio, abbiamo seguito una metodologia precedentemente descritta di utilizzo della vitamina D storica più recente prima della malattia COVID-19 [25]. Con questo approccio, i valori di vitamina D ottenuti hanno sicuramente preceduto l'infezione da COVID-19 e riflettono il potenziale effetto dello stato sierico della vitamina D sulla gravità e sulla mortalità della malattia COVID-19. Per garantire ulteriormente un elevato grado di accuratezza per quanto riguarda i livelli di 25(OH)D precedenti la data di infezione, abbiamo eseguito le nostre analisi utilizzando il valore pre-infezione e i valori previsti da un modello coseno, che considera i cicli della vitamina D sierica valori nelle stagioni dell'anno. Le metodologie di utilizzo di questo modello coseno, basato sul pattern sinusoidale di 25(OH)D valori durante l'anno, sono descritte in dettaglio nella nostra sezione Metodi. Con la curva sinusoidale, abbiamo previsto il livello di 25(OH)D alla data di ammissione del paziente in base alle misurazioni precedenti effettuate in qualsiasi momento pre-ricovero. Ai fini del nostro studio,

Sia per i valori pre-infezione che per quelli previsti dal coseno per ciascuna data di ricovero, abbiamo scoperto che livelli inferiori di 25(OH)D erano associati a una maggiore gravità e mortalità della malattia. Mentre il 48,1% dei pazienti con carenza di vitamina D (<20 ng/mL) (livello pre-infezione 25(OH)D) ha avuto decorso grave della malattia, meno del 10% dei pazienti con livelli di vitamina

D ≥ 20 ng/mL ha avuto decorso grave. Mentre la mortalità dei pazienti con livelli di vitamina D 25(OH)D ≥ 20 ng/mL era del 5% o inferiore, la mortalità dei pazienti con carenza di vitamina D (< 20 ng/mL) era molto più alta, al 25,6%.

L'età avanzata è associata sia a carenza di vitamina D che a esiti peggiori di COVID-19. Abbiamo eseguito un'analisi multivariabile che si è adattata all'età come fattore di confondimento, dimostrando che la carenza di vitamina D pre-infezione aumentava il rischio di grave malattia COVID-19, a qualsiasi gruppo di età. Livelli ridotti di 25(OH)D nei pazienti ricoverati per COVID-19 più giovani possono suggerire un aumento del rischio di ospedalizzazione a causa della malattia da COVID-19 in questo gruppo con 25(OH)D gravemente bassi mentre i pazienti più anziani rimangono ad aumentato rischio di ospedalizzazione per COVID-19, anche con livelli più elevati della gamma di carenza di vitamina D.

L'elevata percentuale di carenza di vitamina D tra gli arabi israeliani (64,3% dei pazienti con vitamina D < 20 ng/mL) rispetto ai non arabi israeliani (35,7% dei pazienti con vitamina D < 20 ng/mL) era coerente con ricerche precedenti che hanno dimostrato alti tassi di carenza di vitamina D negli arabi, comprese le popolazioni arabe americane e arabo-europee [26 , 27]. I meccanismi per l'insufficienza di vitamina D tra i diversi gruppi etnici sono soggetti a indagine e riguardano fattori ereditari e ambientali o una combinazione di entrambi [28 , 29]. Un recente studio tra i residenti degli Emirati Arabi Uniti (UAE) ha evidenziato il ruolo della genetica dell'ospite nella suscettibilità alla gravità della malattia COVID-19 attraverso il polimorfismo degli alleli chiave che partecipano alla via del metabolismo della vitamina D [30]. I potenziali fattori che contribuiscono alla carenza di vitamina D tra gli arabi includono una pigmentazione della pelle più scura, che diminuisce la sintesi dermica di vitamina D e una preferenza per l'abbigliamento conservativo in alcune culture e società religiose, specialmente tra le donne, che riduce ulteriormente l'esposizione della pelle alla luce e livelli sierici di vitamina D più bassi [31 – 33]. Uno studio recente ha suggerito un'associazione tra l'esposizione ai raggi UVA o UVB alla gravità della malattia COVID-19 indipendentemente dalla vitamina D [34].

Anche i modelli dietetici degli arabi israeliani, tradizionalmente a basso contenuto di carne e pesce, svolgono un ruolo essenziale nei bassi livelli di vitamina D osservati in questo gruppo [35 , 36]. Ulteriori potenziali cause di carenza di vitamina D tra gli arabi israeliani possono derivare da un ritardo nella ricerca di cure mediche negli ambienti della comunità, in particolare per le malattie non trasmissibili [37]. Potenziali disparità mediche e rinvii tardivi agli ospedali dopo l'insorgenza dei sintomi possono essere alla base del rapporto più elevato tra arabi israeliani e israeliani non arabi tra i casi critici di COVID-19 nella nostra coorte. Complessivamente, nonostante la significativa propensione alla carenza di vitamina D tra gli arabi israeliani, i nostri dati non hanno mostrato alcun effetto dell'etnia sulla gravità della malattia e sulla mortalità (Tabelle 1-3).

Condizioni mediche preesistenti, accessibilità all'assistenza sanitaria e fattori socioeconomici possono contribuire all'impatto sproporzionato del COVID-19 sulle popolazioni minoritarie in tutto il mondo. Un più alto tasso di positività al COVID-19 tra la popolazione nera e ispanica negli Stati Uniti è stato attribuito al basso stato di vitamina D circolante ma anche ad altri fattori non biologici come maggiori barriere al distanziamento sociale [38 – 40].

Ci sono diversi limiti importanti dello studio. In primo luogo, la carenza di vitamina D può essere un'indicazione di un'ampia gamma di condizioni di salute croniche o fattori comportamentali che aumentano contemporaneamente la gravità della malattia COVID-19 e i rischi di mortalità. Ad esempio, la BPCO è un noto fattore di rischio per esiti peggiori di COVID-19 con o senza carenza concomitante di vitamina D [41]. In secondo luogo, la storia dell'integrazione dei pazienti non è stata ottenuta o analizzata come parte della nostra ricerca. L'uso dei risultati storici degli operatori sanitari della comunità può essere influenzato da una precedente terapia correttiva per la carenza di vitamina D somministrata a causa dei bassi livelli sierici, il cui effetto è difficile da dedurre completamente. Tuttavia, la forte correlazione della nostra coorte tra la precedente carenza di vitamina D e l'esito della malattia COVID-19 implica che la maggior parte dei pazienti rimane con bassi valori di 25 (OH) D quando contrae l'infezione da COVID-19. In terzo luogo, mentre i nostri risultati hanno identificato un'associazione tra carenza di vitamina D pre-infezione e gravità di COVID-19, questi risultati non implicano necessariamente che il trattamento con vitamina D avrà un impatto sui risultati di COVID-19. Dunque,

La letteratura esistente suggerisce un potenziale effetto protettivo della vitamina D supplementare nella prevenzione e nel trattamento della malattia COVID-19 (rivisto in [42]). Una meta-analisi pubblicata di 43 studi osservazionali che analizzano i dati ottenuti da 612.601 pazienti ha mostrato che la carenza di vitamina D (definita come 25(OH)D < 20 ng/mL) aumenta il rischio di infezioni acute da COVID-19 rispetto a concentrazioni > 30 ng /mL (odds ratio [OR], 1,26; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 1,19 a 1,34; $p < 0,01$). Una meta-analisi di tre studi randomizzati controllati (RCT) e due dati di analisi quasi sperimentali ottenuti da 467 pazienti hanno sollevato dubbi sul fatto che una bassa vitamina D sia associata a un aumentato rischio di contrarre COVID-19 [43]. Un più recente RCT controllato con placebo, in doppio cieco, ha testato l'effetto del trattamento con calcifediolo 25(OH)D3 in 106 pazienti iraniani COVID-19 e ha scoperto che un trattamento orale con calcifediolo ha portato a un miglioramento della funzione immunitaria con un'aumentata percentuale di linfociti nel sangue e una riduzione del sangue rapporto neutrofilii/linfociti rispetto al gruppo placebo [44]. Un ulteriore studio retrospettivo ha rilevato che la prescrizione di calcifediolo o vitamina D, 15-30 giorni prima del ricovero in ospedale con infezioni da COVID-19, ha migliorato la sopravvivenza dei pazienti in un'ampia coorte andalusa retrospettiva ricoverata in ospedale [45]. Va sottolineato che 25(OH)D rappresenta solo un pezzo del complesso puzzle che è la malattia causata da COVID-19 oltre alle comorbilità sottostanti, alle predisposizioni genetiche, alle abitudini alimentari e ai fattori geografici. Nonostante i numerosi studi relativi a 25(OH)D e COVID-19, ad oggi, sono necessari RCT più ben progettati per affrontare ulteriormente le potenziali applicazioni terapeutiche della vitamina D per i pazienti infetti da SARS-CoV-2.

Conclusione

Fin dalle prime fasi della pandemia di COVID-19, stabilire la carenza di vitamina D come fattore di rischio era l'obiettivo di molti ricercatori. È stato oggetto di molti dibattiti nel pubblico in generale e in numerose riviste mediche [46]. Il nostro studio contribuisce a un corpus di prove in continua evoluzione che suggerisce che la storia di un paziente di carenza di vitamina D è un fattore di rischio predittivo associato a un decorso e alla mortalità della malattia clinica COVID-19 più poveri. L'uso dei risultati storici ottenuti prima della pandemia di COVID-19 come parte di un'indagine sulla salute pubblica ci ha permesso di suggerire che la carenza di vitamina D contribuisce al percorso causale del rischio di mortalità e alla gravità della malattia da COVID-19. Il nostro studio merita ulteriori studi per indagare se e quando l'integrazione di vitamina D tra gli individui carenti di vitamina D nella comunità influisce sull'esito di un eventuale episodio di COVID-19.

Informazioni di supporto

Set di dati S1. Caratteristiche demografiche.
10.1371/journal.pone.0263069.s001
(XLSX)

Ringraziamenti

PDF by:
<https://www.pro-memoria.info>

Eirik Degerud, per i suoi preziosi consigli nell'implementazione e nella comprensione del modello del cosenore. Rania Faris, per la sua sostanziale assistenza nelle analisi statistiche. Alon Hazan, per la sua consulenza statistica e l'assistenza nelle analisi del software R.

Riferimenti

- Charoenngam N, Holick MF. Effetti immunologici della vitamina D sulla salute umana e sulle malattie. *Nutrients*. MDPI AG; 2020. pagg. 1–28. pmid:32679784
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Priest B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamina D e funzione immunitaria. *Nutrients*. 2013. pagg. 2502–2521. pmd:23857223
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Chakhtoura M, Rahme M, Chamoun N, El-Hajj Fuleihan G. Vitamina D in Medio Oriente e Nord Africa. *Rapporti sull'osso*. 2018;8: 135–146. pmid:29955632
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Batieha A, Khader Y, Jaddou H, Hyassat D, Batieha Z, Khateeb M, et al. Stato di vitamina D in Giordania: stile di abbigliamento e discrepanze di genere. *Annali di nutrizione e metabolismo*. 2011;58: 10–18. pmd:21252499
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Bergman P, Lindh ÅU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Infezioni da vitamina D e delle vie respiratorie: una revisione sistematica e una meta-analisi di studi randomizzati controllati. *PLoS UNO*. 2013. pag. e65835. pmd:23840373
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Integrazione di vitamina D per prevenire le infezioni respiratorie acute: una revisione sistematica e una meta-analisi di dati aggregati da studi randomizzati e controllati. *The Lancet Diabete & Endocrinologia*. 2021;9: 276–292. pmd:33798465
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Prospettiva: carenza di vitamina D e gravità di COVID-19, plausibilmente collegate da latitudine, etnia, impatti su citochine, ACE2 e trombosi. *Giornale di medicina interna*. 2021;289: 97–115. pmd:32613681
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Associazione dello stato della vitamina D e altre caratteristiche cliniche con i risultati del test COVID-19. *Rete JAMA aperta*. 2020;3: e2019722. pmd:32880651
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Un basso livello plasmatico di vitamina D 25 (OH) è associato a un aumento del rischio di infezione da COVID-19: uno studio basato sulla popolazione israeliana. *Giornale FEBS*. 2020;287: 3693–3702. pmd:32700398
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analisi del livello di vitamina D tra pazienti asintomatici e gravemente malati di COVID-19 e sua correlazione con i marcatori infiammatori. *Rapporti scientifici*. 2020;10: 20191. pmd:33214648
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang KV, Özçakar L. "Strabismo scientifico" o due pandemie correlate: malattia da coronavirus e carenza di vitamina D. *Il giornale britannico della nutrizione*. 2020;124: 736–741. pmd:32393401
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Il maggiore JM, Graubard BI, Dodd KW, Iwan A, Alexander BH, Linet MS, et al. Variabilità e riproducibilità della vitamina D circolante in una popolazione statunitense a livello nazionale. *Il giornale di endocrinologia clinica e metabolismo*. 2013;98: 97. pmd:23144464
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Wang Y, Jacobs EJ, McCullough ML, Rodriguez C, Thun MJ, Calle EE, et al. Confronto dei metodi per la contabilizzazione della variabilità stagionale in un biomarcatore quando è disponibile un solo campione: approfondimenti da simulazioni basate sulla 25-idrossivitamina sierica D. *American Journal of Epidemiology*. 2009;170: 88–94. pmd:19406919
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Shoben AB, Kestenbaum B, Levin G, Hoofnagle AN, Psaty BM, Siscovick DS, et al. Variazione stagionale delle concentrazioni di 25-idrossivitamina D nello studio sulla salute cardiovascolare. *Giornale americano di epidemiologia*. 2011;174: 1363–1372. pmd:22112344
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Bolland Mark J, Chiu Weldon W, Davidson James S, Andrew Grey, Catherine Bacon, Gamble Greg D, et al. Gli effetti della variazione stagionale della 25-idrossivitamina D sulla diagnosi di insufficienza di vitamina D. *La rivista medica della Nuova Zelanda*. 2008;121: 63–74. Disponibile: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19098949/> pmd:19098949
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Sachs MC, Shoben A, Levin GP, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Swords-Jenny N, et al. Stima delle concentrazioni medie annue di 25-idrossivitamina D da singole misurazioni: lo studio multi-etnico sull'aterosclerosi. *L'American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;97: 1243–1251. pmd:23615830
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)

17. Archivio di ricerca aperto di Degerud E. Bergen: stato della vitamina D e malattie cardiovascolari. Studi osservazionali in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica. In: Tesi di dottorato [Internet]. [citato il 10 settembre 2021]. Disponibile: <https://bora.uib.no/bora-xmlui/handle/1956/12732>
18. Degerud E, Hoff R, Nygård O, Strand E, Nilsen DW, Nordrehaug JE, et al. Modellazione del cosenore della variazione stagionale delle concentrazioni di 25-idrossivitamina D in pazienti cardiovascolari in Norvegia. *Giornale europeo di nutrizione clinica* 2016 70:4. 2015;70: 517–522. pmd:26603883
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
19. Woitge HW, Knothe A, Witte K, Schmidt-Gayk H, Ziegler R, Lemmer B, et al. Ritmi circolari e interazioni dei metaboliti della vitamina D, dell'ormone paratiroideo e dei marcatori biochimici dell'omeostasi scheletrica: uno studio prospettico. *Giornale di ricerca sulle ossa e sui minerali*. 2000;15: 2443–2450. pmd:11127208
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
20. Levis S, Gomez A, Jimenez C, Veras L, Ma F, Lai S, et al. Carezza di vitamina D e variazione stagionale in una popolazione adulta della Florida meridionale. *Il giornale di endocrinologia clinica e metabolismo*. 2005;90: 1557–1562. pmd:15634725
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
21. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Effetti delle vitamine sul sistema immunitario: le vitamine A e D sono al centro della scena. *Recensioni sulla natura Immunologia*. Gruppo editoriale naturalistico; 2008. pagg. 685–698. pmd:19172691
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
22. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Meccanismo della risposta infiammatoria nelle comorbidità associate in COVID-19. *Diabete e sindrome metabolica: ricerca clinica e recensioni*. 2020;14: 597–600. pmd:32417709
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
23. Evans RM, Lippman SM. Luce splendente sulla pandemia COVID-19: un checkpoint del recettore della vitamina D in difesa della guarigione non regolamentata delle ferite. *Metabolismo cellulare*. 2020;32: 704–709. pmmid:32941797
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
24. Smolders J, van den Ouweland J, Geven C, Pickkers P, Kox M. Lettera all'editore: carezza di vitamina D in COVID-19: confondere causa e conseguenza. *Metabolismo*. 2021;115: 154434. pmd:33217408
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
25. Charoenngam N, Shirvani A, Reddy N, Vodopivec DM, Apovian CM, Holick MF. Associazione dello stato della vitamina D con la morbilità e la mortalità ospedaliera nei pazienti adulti con COVID-19 ospedalizzati. *Pratica endocrina: rivista ufficiale dell'American College of Endocrinology e dell'American Association of Clinical Endocrinologists*. 2021;0. pmd:33705975
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
26. Bassil D, Rahme M, Hoteit M, Fuleihan GE-H. Ipovitaminosi D in Medio Oriente e Nord Africa: prevalenza, fattori di rischio e impatto sui risultati. *Dermato-endocrinologia*. 2013;5: 274–298. pmd:24194968
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
27. Hobbs RD, Habib Z, Alromaihi D, Idi L, Parikh N, Blocki F, et al. Grave carezza di vitamina D nelle donne arabo-americane che vivono a Dearborn, nel Michigan. *Pratica endocrina*. 2009;15: 35–40. pmd:19211395
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
28. Bouillon R. Determinanti genetici e ambientali dello stato della vitamina D. *La lancetta*. 2010;376: 148–149. pmd:20541253
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
29. Elkum N, Alkayal F, Noronha F, Ali MM, Melhem M, Al-Arouj M, et al. L'insufficienza di vitamina D negli arabi e negli asiatici del sud si associa positivamente ai polimorfismi nei geni GC e CYP2R1. *PLoS ONE*. 2014;9: e113102. pmd:25405862
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
30. Al-Anouti F, Mousa M, Karras SN, Grant WB, Alhalwachi Z, Abdel-Wareth L, et al. Associazioni tra varianti genetiche nel percorso del metabolismo della vitamina D e gravità del COVID-19 tra i residenti degli Emirati Arabi Uniti. *Nutrients* 2021, Vol 13, Pagina 3680. 2021;13: 3680. pmd:34835935
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
31. Mishal AA. Effetti di diversi stili di abbigliamento sui livelli di vitamina D in giovani donne giordane sane. *Osteoporosis International: rivista nata dalla collaborazione tra la Fondazione Europea per l'Osteoporosi e la Fondazione Nazionale per l'Osteoporosi degli USA*. 2001;12: 931–935. pmd:11804019
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
32. al Attia HM, Ibrahim MA. L'elevata prevalenza di inadeguatezza di vitamina D e lo stile di abbigliamento delle donne nei soleggiate Emirati Arabi Uniti. *Archivi di osteoporosi*. 2012;7: 307–310. pmd:23150183
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
33. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafrir Y, Altman A, et al. Insufficienza di vitamina D in un ambiente soleggiato: un'analisi demografica e stagionale. *La rivista dell'Associazione medica israeliana: IMAJ*. 2010;12: 751–756. pmd:21348404
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
34. Ma W, Nguyen LH, Yue Y, Ding M, Drew DA, Wang K, et al. Associazioni tra stato previsto di vitamina D, assunzione di vitamina D e rischio di infezione da SARS-CoV-2 e gravità della malattia di Coronavirus 2019. *L'American Journal of Clinical Nutrition*. 2021 [citato 10 dic 2021]. pmmid:34864844
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)

35. Abu-Saad K, Murad H, Lubin F, Freedman LS, Ziv A, Alpert G, et al. Ebrei e arabi nella stessa regione in Israele mostrano grandi differenze nei modelli dietetici. *Il giornale della nutrizione*. 2012;142: 2175–2181. pmmid:23096004
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
36. Crowe FL, Steur M, Allen NE, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Concentrazioni plasmatiche di 25-idrossivitamina D nei mangiatori di carne, pesce, vegetariani e vegani: risultati dello studio EPIC-Oxford. *Nutrizione per la salute pubblica*. 2011;14: 340–346. pmd:20854716
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
37. Muhsen K, Green MS, Soskolne V, Neumark Y. Disuguaglianze nelle malattie non trasmissibili tra i principali gruppi di popolazione in Israele: risultati e sfide. *La lancetta*. 2017;389: 2531–2541. pmmid:28495112
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
38. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. Tassi di positività SARS-CoV-2 associati ai livelli circolanti di 25-idrossivitamina D. *PLO UNO*. 2020;15: e0239252. pmmid:32941512
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
39. Cozier YC, Castro-Webb N, Hochberg NS, Rosenberg L, Albert MA, Palmer JR. Livelli sierici di 25(OH)D più bassi associati a un rischio più elevato di infezione da COVID-19 nelle donne nere statunitensi. *PLO UNO*. 2021;16: e0255132. pmd:34314458
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
40. Yancy CW. COVID-19 e afroamericani. *GIAMA*. 2020;323: 1891–1892. pmd:32293639
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
41. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. L'impatto della BPCO e della storia del fumo sulla gravità del COVID-19: una revisione sistemica e una meta-analisi. *Giornale di virologia medica*. 2020;92: 1915–1921. pmmid:32293753
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
42. Grant WB, Lordan R. Vitamina D per COVID-19 in prova: un aggiornamento sulla prevenzione e sull'applicazione terapeutica. *Pratica endocrina*. 2021;27: 1266–1268. pmmid:34648940
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
43. Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. "Integrazione di vitamina D e trattamento COVID-19: una revisione sistemica e una meta-analisi". *Diabete e sindrome metabolica: ricerca clinica e recensioni*. 2021;15: 102189. pmd:34217144
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
44. Maghbooli Z, Sahraian MA, Jamalimoghadamsiahkali S, Asadi A, Zarei A, Zendehelel A, et al. Il trattamento con 25-idrossivitamina D3 (calcifediolo) è associato a una riduzione nel sangue del rapporto neutrofili/linfociti marcatore della gravità della malattia nei pazienti ospedalizzati con COVID-19: uno studio clinico pilota multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco. *Pratica endocrina*. 2021;27: 1242–1251. pmd:34653608
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
45. Loucera C, Peña-Chilet M, Esteban-Medina M, Muñozerro-Muñoz D, Villegas R, Lopez-Miranda J, et al. Prove nel mondo reale della prescrizione di calcifediolo o vitamina D e tasso di mortalità di COVID-19 in una coorte retrospettiva di pazienti andalusi ospedalizzati. *Rapporti scientifici* 2021 11:1. 2021;11: 1–12. pmd:34862422
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)
46. Rubin R. Determinare se la carenza di vitamina D aumenta il rischio di COVID-19. *GIAMA*. 2021. pmd:33404587
[Visualizza l'articolo](#) • [PubMed/NCBI](#) • [Google Scholar](#)

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>