



Rola witaminy D w rozwoju oraz przebiegu zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2 i w innych chorobach wirusowych

The role of vitamin D in the development and course of SARS-CoV-2 infection and other viral diseases

Agnieszka I. Pytel , Joanna K. Strzelczyk 

Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach / Department of Medical and Molecular Biology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

STRESZCZENIE

Witamina D jest rozpuszczalnym w tłuszczach prohormonem. Wykazuje wielokierunkowe działanie, wpływając m.in. na procesy mineralizacji kości. Bierze również udział w modulacji układu immunologicznego. Z uwagi na wskazane właściwości prowadzone są badania dotyczące wpływu witaminy D na rozwój zakażenia SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Postulowanym mechanizmem działania witaminy D w zakażeniu koronawirusem jest oddziaływanie na równowagę ACE2/ACE (*angiotensin converting enzyme*) oraz hamowanie burzy cytokin. Badania wskazują, że niskie poziomy 25(OH)D w surowicy mogą zwiększać zachorowalność. Wyniki badań wpływu hipowitaminozy na ciężkość przebiegu COVID-19 (*coronavirus disease 19*) oraz śmiertelność z powodu tej choroby są niejednoznaczne. Witamina D odgrywa również rolę w zakażeniach innymi wirusami, na przykład wirusem grypy. W celu jednoznacznego określenia funkcji witaminy D w infekcji koronawirusem potrzebne są dalsze randomizowane badania.

SŁOWA KLUCZOWE

witamina D, COVID-19, SARS-CoV-2, wirus, 25(OH)D

ABSTRACT

Vitamin D is a prohormone soluble in fats. It has multidirectional effects, among others on bone mineralization processes and modulation of the immune system. Due to these properties, research is being conducted on the influence of vitamin D on the development of SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) infection. The postulated mechanism of action of vitamin D in coronavirus infection is that it affects the ACE2/ACE (*angiotensin converting enzyme*) balance and inhibits the cytokine storm. Research shows that low serum levels of 25(OH)D can increase morbidity. The results of studies on the influence of hypovitaminosis on the severity of the course of COVID-19

Received: 08.03.2022

Revised: 01.06.2022

Accepted: 08.07.2022

Published online: 24.11.2022

Adres do korespondencji: Agnieszka I. Pytel, Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze, tel. +48 32 272 21 71, e-mail: biolmedzab@sum.edu.pl



Artykuł opublikowany w modelu Open Access i udostępniony na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa-Na tych samych warunkach 4.0 Międzynarodowe (CC BY-SA 4.0), określającej zasady jego wykorzystania. Dozwolone jest kopiowanie, zmienianie, rozprowadzanie i przedstawianie utworu w dowolnym celu, także komercyjnym, pod warunkiem oznaczenia autorstwa i wykonanych modyfikacji utworu, jeśli takie zostały wykonane, a przetwarzając lub tworząc na podstawie utworu, należy udostępniać swoje dzieło na tej samej licencji co oryginał. Pełny tekst licencji dostępny na stronie <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode.pl>.

Wydawca: Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach



(coronavirus disease 19) infection and mortality are inconclusive. Vitamin D also plays a role in infections caused by other viruses, such as the flu virus. Further randomized studies are needed to clearly define the function of vitamin D in coronavirus infection.

KEY WORDS

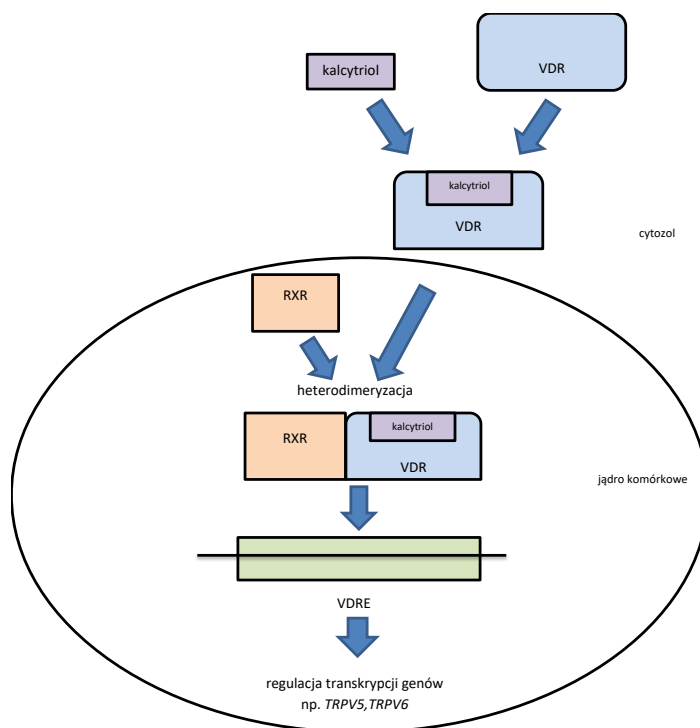
vitamin D, COVID-19, SARS-CoV-2, virus, 25(OH)D

WPROWADZENIE

Termin „witamina D” obejmuje grupę rozpuszczalnych w tłuszczach związków o budowie steroidowej. Witamina D₂ (ergokalcyferol) oraz witamina D₃ (cholekalcyferol) są nieaktywnymi biologicznie prohormonami [1]. Witamina D₃ dostarczana jest do organizmu wraz z pożywieniem (głównym źródłem są tłuste ryby, oleje rybne oraz jaja) [1]. Jej źródłem dla organizmu jest również synteza skórna, zachodząca pod wpływem promieniowania ultrafioletowego B (UVB) [2,3], następnie poddawana jest dwukrotnej hydroksylacji. W pierwszym etapie zachodzącym w wątrobie powstaje 25(OH)D, główny metabolit oznaczany w badaniach poziomu witaminy D w organizmie, natomiast w nerkach dochodzi do jej przemiany z udziałem enzymu 1 α -hydroksylazy w aktywną postać 1,25(OH)₂D (kalcytriol) [4]. Działa ona za pośrednictwem receptorów dla witaminy D (*vitamin D receptor* – VDR), ulegającymi heterodimeryzacji z receptorami retinoidowymi X (*retinoid X receptors* – RXR) [5]. Kompleks ten, łącząc się z elementem VDRE (*vitamin D response*

element), reguluje ekspresję wielu genów, w tym kodujących białka, takie jak osteopontyna, osteokalcyna, transportery wapnia TRPV5 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 5*) oraz TRPV6 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 6*), jak również cytochrom P450 CYP3A4, IRF8 (*interferon regulatory factor 8*) oraz PTPN2 (*protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2*) [6,7]. Mechanizm działania witaminy D został przedstawiony na rycinie 1.

Witamina D wykazuje działanie pleiotropowe. Podstawową jej funkcją w organizmie człowieka jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej poprzez zwiększanie absorpcji wapnia w jelitach oraz regulację wchłaniania fosforu [1]. Zwiększa również reabsorpcję wapnia w nerkach, zapewnia prawidłową mineralizację kości – jej niedobór może prowadzić do krzywicy, osteoporozy lub osteomalacji [1]. Coraz większa liczba badań potwierdza związek niedoboru witaminy D z rozwojem nowotworów, chorób układu krążenia oraz chorób autoimmunologicznych. Ponadto badania potwierdzają również pozytywny wpływ witaminy D poprzez jej działanie przeciwzapalne i neuroprotektcyjne [8].



Ryc. 1. Wpływ kalcytriolu na regulację transkrypcji genów. Receptor dla witaminy D (*vitamin D receptor* – VDR), aktywowany ligandem ulega heterodimeryzacji z receptorem retinoidowym X (*retinoid X receptor* – RXR). Kompleks VDR-RXR-ligand wiąże się z VDRE (*vitamin D response element*), co prowadzi do regulacji transkrypcji genów.

Fig. 1. Effect of calcitriol on regulation of gene transcription. Ligand-activated vitamin D receptor (VDR) heterodimerizes with retinoid X receptor (RXR). VDR-RXR-ligand complex binds to vitamin D response element (VDRE), which regulates gene transcription.



Wpływ witaminy D na odporność

Wielokierunkowe działanie witaminy D zapewniają również jej właściwości immunomodulujące [9]. Wpływa zarówno na odpowiedź immunologiczną wrodzoną, jak i nabytą. Receptory VDR zlokalizowane są w większości komórek układu immunologicznego, m.in. na limfocytach B i T, monocytach, czy też komórkach prezentujących antygen [2]. W komórkach tych wykazano obecność 1α -hydroksylazy [9,10]. Kalcitriol wzmacnia działanie przeciwdrobnoustrojowe makrofagów i monocytów poprzez wzmacnianie ich zdolności do chemotaksji i fagocytozy [2]. Dochodzi również do aktywacji transkrypcji peptydów antybakteryjnych, takich jak katelicydyny czy defensyna [11]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wywiera również proróżnicujący wpływ na monocyty i komórki z linii monocytarnej w kierunku makrofagów [2,10]. Witamina D hamuje także ekspresję cytokin, takich jak interleukina 6 (IL-6), IL-8, IL-12 oraz białek CD40, CD80, CD86, co świadczy o zmniejszonej zdolności makrofagów do prezentacji antygenów, jednocześnie zmniejsza dojrzewanie i różnicowanie komórek dendrytycznych [2,10]. Kalcitriol wpływa ponadto na odpowiedź immunologiczną nabytą (limfocyty T pod wpływem witaminy D zwiększają sekrecję cytokin, m.in. IL-4, IL-10) oraz promuje różnicowanie się limfocytów Th_2 , równocześnie zmniejszając różnicowanie się limfocytów Th_1 i wydzielanie cytokin, takich jak IL-2, IFN- γ (*interferon gamma*), TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) i IL-17 [11,12]. Odwrotnie działa na limfocyty regulatorowe, których różnicowanie promuje. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ oddziałuje również na limfocyty B, hamując ich proliferację oraz dojrzewanie [13].

Wpływ witaminy D na zachorowanie oraz przebieg COVID-19

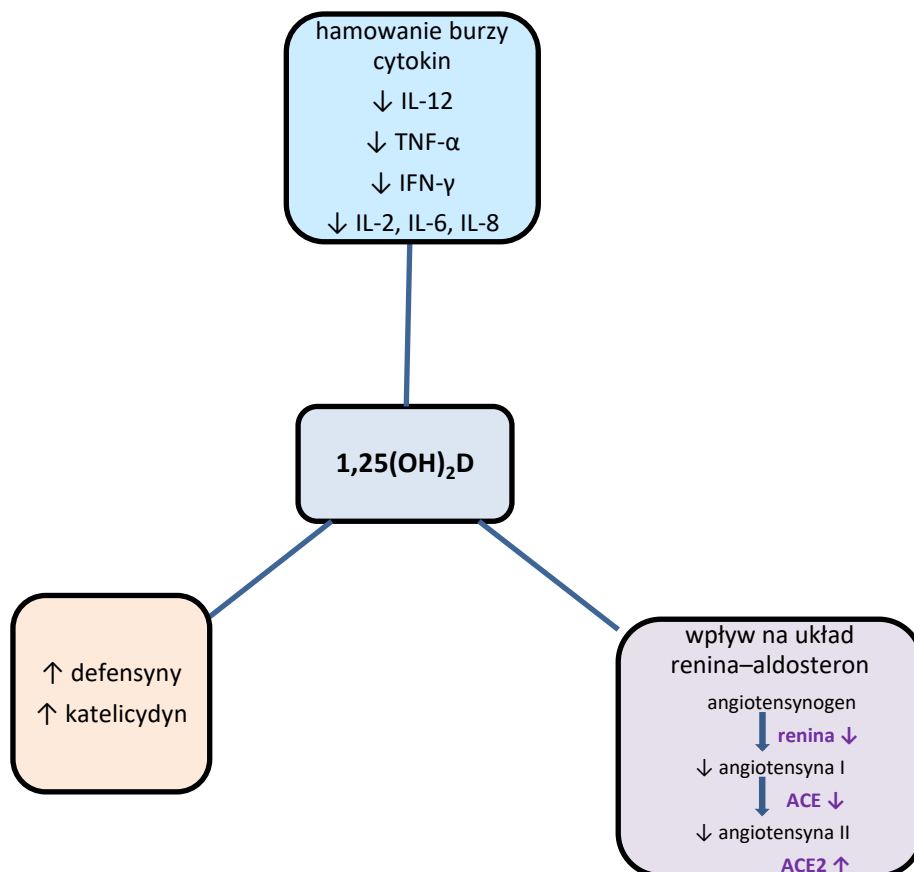
Od początku 2020 r. świat zmaga się z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), powodującego chorobę COVID-19 (*coronavirus disease 19*). Do tej pory zdiagnozowano ponad 400 milionów zakażeń tym wirusem i ponad 5,84 miliona zgonów [14]. W ciężkich przypadkach zakażenia może dojść do zespołu ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS), który wymaga hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej oraz bardzo często kończy się zgonem [11]. Głównymi mechanizmami zaangażowanymi w patogenezę ARDS są:

- 1) burza cytokin, wynikająca z produkcji dużych ilości cytokin (TNF- α , IL-6, IL-12, IL-18 itd.) oraz chemokin [15],
- 2) SARS-CoV-2 korzysta z receptorów ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*), występujących również w pneumocytach typu II, w celu „wejścia” do komórki; dochodzi do spadku poziomu ACE2, wzrostu ilości angiotensyny II i pobudzenia recep-

tora AT1, co w konsekwencji prowadzi do intensywnego skurczu naczyń, zwiększenia ich przepuszczalności oraz obrzęku płuc [16,17].

Ze względu na wielokierunkowe działanie witamina D jest przedmiotem wielu badań ze względu na potencjalne działanie prewencyjne lub łagodzące przebieg zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Naukowcy sugerują, że niskie stężenie witaminy D może być przyczyną cięższych objawów COVID-19. Hipotezę tą mają potwierdzać również dane demograficzne, które wskazują, że najmniejsza liczba zakażeń oraz ciężkich przebiegów COVID-19 przypada na rejony tropikalne. W każdej populacji najbardziej narażeni na ciężkie zachorowanie są starsi mężczyźni, osoby z chorobami współistniejącymi oraz Afroamerykanie, czyli osoby, u których istnieje bardzo wysokie prawdopodobieństwo niedoborów witaminy D, a największe fale zachorowań przypadają na miesiące zimowe i wczesnowiosenne, gdy synteza skórna witaminy D jest zmniejszona [18].

Postulowanym mechanizmem działania witaminy D jest jej wpływ na układ renina–aldosteron. VDR aktywowany ligandem hamuje połączenie białka wiążącego element odpowiedzi cAMP (CREB – *cAMP response element-binding protein*) z elementem odpowiedzi cAMP (CRE – *cAMP response element*). Sprawia to, że zahamowana zostaje transkrypcja genu reniny, która jest czynnikiem ograniczającym szybkość szlaku RAAS [19,20]. Angiotensynogen jest w mniejszym stopniu przekształcany w angiotensynę I, a ta w angiotensynę II, co zmniejsza jej kumulację. Xu i wsp. [21] w badaniu na szczurach wykazali również, że kalcitriol zwiększa ekspresję ACE2, równocześnie zmniejszając ekspresję ACE. W procesie wiązania się wirusa SARS-CoV-2 z receptorem ACE2 biorą udział wiązania dwusiarczkowe między resztami cysteiny w domenie wiążącej receptor [22]. Witamina D poprzez wpływ na biosyntezę cysteiny oraz glutationu, redukujących wiązania dwusiarczkowe, może hamować łączenie się wirusa z receptorem gospodarza. Dodatkowo dzięki właściwościom immunomodulującym zmniejsza burzę cytokin, która może prowadzić do rozszerzenia naczyń krwionośnych, a w konsekwencji do niedotlenienia lub niewydolności narządów [19]. Witamina D, wiążąc się z receptorem VDR na komórkach dendrytycznych, zmniejsza produkcję IL-12, która bierze udział w aktywacji limfocytów Th_1 , te zaś w produkcji cytokin prozapalnych. Łącząc się z komórkami dendrytycznymi, aktywuje również limfocyty Th_2 , produkujące m.in. IL-4 [19,23]. Regulując produkcję cytokin, przesuwa równowagę z Th_1 do Th_2 . Ponadto $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nasila produkcję peptydów (katelicydyn i defensyn), które pełnią rolę w mechanizmach obronnych skierowanych przeciwko patogenom. Peptydy te wpływają m.in. na regulację odpowiedzi immunologicznej (ryc. 2). Witamina D zmniejsza też ryzyko zakrzepicy płucnej lub układowej [18].



Ryc. 2. Prawdopodobny udział witaminy D w rozwoju zakażenia SARS-CoV-2 i zapobieganiu mu. Witamina D może zapobiegać rozwojowi ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) oraz zaburzeniom układu sercowo-naczyniowego poprzez hamowanie syntezy reniny, obniżenie stężenia angiotensyny I i angiotensyny II, zmniejszenie ekspresji ACE (*angiotensin converting enzyme*) oraz zwiększenie ekspresji ACE2. Może ograniczać rozwój stresu oksydacyjnego oraz uszkodzenia narządów poprzez hamowanie burzy cytokin. Poprzez zwiększenie produkcji defensyny i katelicydyn może nasilać aktywność przeciwdrobnoustrojową.

Fig. 2. Possible role of vitamin D in development and prevention of SARS-CoV-2 infection. Vitamin D may prevent development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and cardiovascular disorders by inhibiting renin synthesis, lowering angiotensin I and angiotensin II levels, reducing ACE (*angiotensin converting enzyme*) expression and increasing ACE2 expression. It may reduce development of oxidative stress and organ damage by inhibiting cytokine storm. By increasing production of defensin and cathelicidins, it may increase antimicrobial activity.

Ilie i wsp. [24] badali zależność między średnimi poziomami witaminy D w krajach europejskich a liczbą przypadków i śmiertelnością z powodu COVID-19. Kraje, w których średni poziom witaminy D wskazywał na ciężki niedobór w populacji, miały wyższy wskaźnik zachorowalności oraz śmiertelności z powodu zakażenia koronawirusem. W badaniu Ye i wsp. [25] również potwierdzono wpływ zbyt niskich stężeń 25(OH)D na zachorowalność oraz stwierdzono, że suplementacja może działać ochronnie przeciwko ciężkiemu przebiegowi choroby. W innym badaniu retrospektywnym wykazano, że pacjenci z dodatnim testem PCR w kierunku SARS-CoV-2 mieli niższy średni poziom witaminy D w osoczu niż pacjenci z wynikiem negatywnym [26]. W grupie osób niezarażonych koronawirusem poziom ten również był poniżej optymalnego, dlatego trudno jest wyciągać jednoznaczne wnioski. W innym retrospektywnym badaniu Carpagnano i wsp. [27] wykazali, że 81% spośród 42 hospitalizowanych pacjentów

(u większości rozwinął się ARDS) miała hipowitaminozę. Hernández i wsp. [28], pomimo niższych poziomów 25(OH)D w surowicy osób hospitalizowanych z powodu COVID-19 niż w grupie kontrolnej, nie wykazali istotnych różnic w nasileniu zakażenia. Z kolei inne badania wykazały, że niedobory witaminy D są związane z dłuższym czasem choroby u starszych pacjentów [29]. Baktash i wsp. [30] stwierdzili, że pacjenci powyżej 65 roku życia, zakażeni SARS-CoV-2, częściej mieli hipowitaminozę i byli bardziej narażeni na konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej. Nie stwierdzili jednak różnicy w śmiertelności między tymi pacjentami a grupą pacjentów z prawidłowym poziomem witaminy D, co może wskazywać, że u pacjentów geriatrycznych rokowanie jest związane głównie ze stanem zdrowia [29,30].

W badaniach przeprowadzonych na grupie chorych w zachodnim Meksyku jedynie u 19% ambulatoryjnych pacjentów zarażonych SARS-CoV-2 stwierdzono



wystarczający poziom witaminy D [31]. Ponadto chorzy, którzy przyjmowali podczas choroby 10 000 IU witaminy D dziennie, mieli mniejszą liczbę objawów chorobowych niż grupa chorych nieprzyjmująca witaminy D [31]. Z kolei inne randomizowane badania kliniczne wpływu pojedynczej wysokiej dawki witaminy D na długość hospitalizacji z powodu COVID-19 wykazały, iż podanie 200 000 IU witaminy D w jednej doustnej dawce nie skróciło znacząco czasu hospitalizacji w porównaniu z grupą stosującą placebo [32]. Według danych literaturowych w Europie niedobory witaminy D występują u 28–100% zdrowych osób i stanowią często obserwowany problem zdrowia publicznego [33, 34]. Retrospektywna ocena wyników badań polskich dzieci wykazała, że u ponad 40% starszych dzieci i młodzieży występował deficyt witaminy D [35]. W miesiącach zimowych głównym źródłem witaminy D, ze względu na zmniejszoną ekspozycję na światło słoneczne, jest pożywienie. W trakcie pandemii problem ten uległ nasileniu ze względu na wprowadzony przez większość krajów *lockdown* [36].

Rola witaminy D w innych chorobach wirusowych

Witamina D może odgrywać kluczową rolę w przebiegu zakażeń również innymi wirusami. Syncytialny wirus oddechowy oraz wirus grypy podobnie jak koronawirus posiadają RNA i pacjenci nimi zarażeni często wymagają hospitalizacji. Oba wirusy wykazują sezonowość zachorowań ze szczytem w miesiącach zimowych i wiosennych, w których większość populacji zmaga się z niedoborami witaminy D [18,37,38]. Badania wskazują, że niedobór witaminy D jest jednym z czynników zarażenia RSV (*respiratory syncytial virus*) oraz wirusem grypy. Urashima i wsp. [37] w randomizowanym badaniu wykazali, że suplementacja witaminą D miała efekt prewencyjny przeciwko wirusowi grypy A, lecz nie wykazywała takiego działania w stosunku do wirusa grypy B. Zakażenie wirusem grypy A w grupie osób przyjmujących witaminę wystąpiło u 10,8% badanych dzieci, a w grupie placebo choroba rozwinęła się u 18,6% dzieci. Witamina D w zakażeniu tymi wirusami ma podobne działanie jak w zakażeniu SARS-

-CoV-2. Działa immunomodulująco, zmniejszając produkcję cytokin prozapalnych, produkuje peptydy przeciwdrobnoustrojowe i zwiększa liczbę reaktywnych form tlenu [38]. Trudno jest jednak jednoznacznie stwierdzić, że na sezonowość m.in. grypy ma wpływ jedynie niedobór witaminy D, gdyż ważnymi czynnikami mogą być również temperatura oraz wilgotność. Prowadzono również badania wpływu 1,25(OH)₂D na zakażenie komórek ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV). Komórki krwi obwodowej z witaminą D hamowały wnikanie do wnętrza wirusa HIV. W innym badaniu u kobiet zarażonych HIV, z niższymi poziomami witaminy D szybciej następowała progresja zakażenia [39].

PODSUMOWANIE

Witamina D odgrywa ważną rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego, a jej niedobór wiąże się z większym ryzykiem wielu chorób. Najnowsze badania sugerują też, że prawidłowe stężenie witaminy D zmniejsza ryzyko infekcji wirusem SARS-CoV-2 oraz redukuje prawdopodobieństwo niekorzystnych następstw immunologicznych obserwowanych w przebiegu COVID-19. Na szczególną uwagę zasługują właściwości przeciwzapalne, przeciwutleniające oraz immunomodulujące witaminy D, która mogłaby stanowić stosunkowo tanie, łatwo dostępne oraz dobrze tolerowane przez pacjentów leczenie uzupełniające w COVID-19 [40]. Biorąc pod uwagę aktualne badania, warto rozważyć suplementację witaminą D, aby zintensyfikować odporność zarówno wrodzoną, jak i nabytą, szczególnie u osób z grup ryzyka [41]. Aktualne rekomendacje (*Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r.*) zalecają dostarczanie 800–2000 IU dziennie (dorośli i seniorzy, 19–75 lat) przez cały rok [42,43]. Jednak w celu dokładnego określenia wpływu witaminy D na ryzyko zakażenia i ciężkość przebiegu COVID-19 potrzebne są dalsze, szerzej zakrojone, randomizowane badania.

Author's contribution

Study design – A.I. Pytel, J.K. Strzelczyk

Data collection – A.I. Pytel

Manuscript preparation – A.I. Pytel

Literature research – A.I. Pytel

Final approval of the version to be published – J.K. Strzelczyk



PIŚMIENNICTWO

1. Dittfeld A., Gwizdek K., Koszowska A., Fizia K. Wielokierunkowe działanie witaminy D. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2014; 68(1): 47–52.
2. Myszkowski M., Klinger M. The immunomodulatory role of Vitamin D. [Article in Polish]. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2014; 68: 865–878, doi: 10.5604/17322693.1110168.
3. Gruber B.M. The phenomenon of vitamin D. [Article in Polish]. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2015; 69: 127–139.
4. Marcinkowska M., Mickiewicz A., Fijałkowski M. Plejotropowe działanie witaminy D. *Chor. Serca Naczyń* 2019; 16(1): 45–52, doi: 10.5603/ChSiN.2019.0007.
5. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 2014; 21(3): 319–329, doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
6. Stompór T., Ciechanowski K., Durlak M., Małyżko J., Nowicki M., Rutkowski P. i wsp. Agoniści receptora dla witaminy D – mechanizmy selektywności działania. *Forum Nefrol.* 2012; 5(1): 89–97.
7. Kolańska W., Kolańska B., Klatka M., Wrzolek K., Krzewska A. Witamina D – rekomendacje czy też konieczność indywidualizacji dawek? *Endokrynol. Ped.* 2015; 14(1): 11–21, doi: 10.18544/EP-01.14.01.1506.
8. Sajkowska-Kozielewicz J.J., Paradowska K. Witamina D – składnik o wielostronnym działaniu. *Herbalism* 2016; 1(2): 35–58, doi: 10.12775/HERB.2016.003.
9. Trovas G., Tournis S. Vitamin D and COVID-19. *Hormones* 2021; 20(1): 207–208, doi: 10.1007/s42000-020-00231-9.
10. Baek F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10(4): 482–496, doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001.
11. Panfili F.M., Roversi M., D’Argenio P., Rossi P., Cappa M., Fintini D. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. *J. Endocrinol. Invest.* 2021; 44(1): 27–35, doi: 10.1007/s40618-020-01327-0.
12. Skrobot A., Demkow U., Wachowska M. Immunomodulatory role of vitamin D: A review. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1108: 13–23, doi: 10.1007/5584_2018_246.
13. Ao T., Kikuta J., Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules* 2021; 11(11): 1624, doi: 10.3390/biom11111624.
14. World Health Organisation. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2022 [online] <https://covid19.who.int> [dostęp 17.02.2022].
15. Sawicki K.B., Skawiński W. Vitamin D3 – a fundamental component of human health and a potential supplement for COVID-19 prevention and therapy. *Med. Og. Nauk Zdr.* 2021; 27(3): 227–234, doi: 10.26444/monz/140406.
16. Quesada-Gomez J.M., Entrenas-Castillo M., Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020; 202: 105719, doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105719.
17. Pawlik L., Śpiótek E., Fichna J., Tarasiuk A. Charakterystyka wirusa SARS-CoV-2 i potencjalne farmakologiczne sposoby leczenia. *Post. Bioch.* 2020; 66(2): 83–90, doi: 10.18388/pb.2020_321.
18. Rhodes J.M., Subramanian S., Laird E., Griffin G., Kenny R.A. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J. Intern. Med.* 2021; 289(1): 97–115, doi: 10.1111/joim.13149.
19. Abdrabbo M., Birch C.M., Brandt M., Cicigoi K.A., Coffey S.J., Dolan C.C. i wsp. Vitamin D and COVID-19: A review on the role of vitamin D in preventing and reducing the severity of COVID-19 infection. *Protein Sci.* 2021; 30(11): 2206–2220, doi: 10.1002/pro.4190.
20. Yuan W., Pan W., Kong J., Zheng W., Szeto F.L., Wong K.E. i wsp. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(41): 29821–29830, doi: 10.1074/jbc.M705495200.
21. Xu J., Yang J., Chen J., Luo Q., Zhang Q., Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(5): 7432–7438, doi: 10.3892/mmr.2017.7546.
22. Manček-Keber M., Hafner-Bratkovič I., Lainšček D., Benčina M., Govednik T., Orehek S. i wsp. Disruption of disulfides within RBD of SARS-CoV-2 spike protein prevents fusion and represents a target for viral entry inhibition by registered drugs. *FASEB J.* 2021; 35(6): e21651, doi: 10.1096/fj.202100560R.
23. Bikle D.D. Vitamin D regulation of immune function. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2022; 20(3): 186–193, doi: 10.1007/s11914-022-00732-z.
24. Ilie P.C., Stefanescu S., Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin. Exp. Res.* 2020; 32(7): 1195–1198, doi: 10.1007/s40520-020-01570-8.
25. Ye K., Tang F., Liao X., Shaw B.A., Deng M., Huang G. i wsp. Does serum vitamin D level affect COVID-19 infection and its severity? – A case-control study. *J. Am. Coll. Nutr.* 2021; 40(8): 724–731, doi: 10.1080/07315724.2020.1826005.
26. D’Avolio A., Avataneo V., Manca A., Cusato J., De Nicolò A., Lucchini R. i wsp. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020; 12(5): 1359, doi: 10.3390/nu12051359.
27. Carpagnano G.E., Di Lecce V., Quaranta V.N., Zito A., Buonamico E., Capozza E. i wsp. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* 2021; 44(4): 765–771, doi: 10.1007/s40618-020-01370-x.
28. Hernández J.L., Nan D., Fernandez-Ayala M. García-Unzueta M., Hernández-Hernández M.A., López-Hoyos M. i wsp. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106(3): e1343–e1353, doi: 10.1210/clinem/dgaa733.
29. Szarpak L., Rafique Z., Gasecka A., Chirico F., Gawel W., Hernik J. i wsp. 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, doi: 10.5603/CJ.a2021.0072.
30. Baktash V., Hosack T., Patel N., Shah S. Kandiah P., Van den Abbeele K. i wsp. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad. Med. J.* 2021; 97(1149): 442–447, doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138712.
31. Sánchez-Zuno G.A., González-Estevéz G., Matuz-Flores M.G., Macedo-Ojeda G., Hernández-Bello J., Mora-Mora J.C. i wsp. Vitamin D levels in COVID-19 outpatients from Western Mexico: clinical correlation and effect of its supplementation. *J. Clin. Med.* 2021; 10(11): 2378, doi: 10.3390/jcm10112378.
32. Murai I.H., Fernandes A.L., Sales L.P., Pinto A.J., Goessler K.F., Duran C.S.C. i wsp. 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(11): 1053–1060, doi: 10.1001/jama.2020.26848.
33. Walicka M., Jasik A., Paczyńska M., Wąsowski M., Talała J., Marciniowska-Suchowierska E. Vitamin D deficiency – public health problem. [Article in Polish]. *Post. Nauk Med.* 2007; 23(1): 14–22.
34. Kmieć P., Żmijewski M., Lizakowska-Kmieć M., Sworczak K. Widespread vitamin D deficiency among adults from northern Poland (54°N) after months of low and high natural UVB radiation. *Endokrynol. Pol.* 2015; 66(1): 30–38, doi: 10.5603/EP.2015.0006.
35. Wójcik M., Płudowski P., Rowińska E., Pronicka E. Stężenie 25(OH)D u noworodków, niemowląt, dzieci i nastolatków – przegląd danych konsultacyjnych poradni pediatrycznej z trzech dekad. *Stand. Med. Pediatr.* 2015; 12: 870–881.
36. Karimian P., Tahami M.S., Sayyahfar S., Aghajani Delavar M. Association of vitamin D and severity of COVID-19 in children. *Eur. J. Transl. Myol.* 2022; 32(2): 10453, doi: 10.4081/ejtm.2022.10453.
37. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91(5): 1255–1260, doi: 10.3945/ajcn.2009.29094.
38. Stoppelenburg A.J., von Hegedus J.H., Huis in’t Veld R., Bont L., Boes M. Defective control of vitamin D receptor-mediated epithelial STAT1 signalling predisposes to severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J. Pathol.* 2014; 232(1): 57–64, doi: 10.1002/path.4267.
39. Mansueto P., Seidita A., Vitale G., Gangemi S., Iaria C., Cascio A. Vitamin D deficiency in HIV infection: Not only a bone disorder. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 735615, doi: 10.1155/2015/735615.
40. Gröber U., Holick M.F. The coronavirus disease (COVID-19) – A supportive approach with selected micronutrients. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2022; 92(1): 13–34, doi: 10.1024/0300-9831/a000693.
41. Bae J.H., Choe H.J., Holick M.F., Lim S. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity: Vitamin D and COVID-19: a narrative review. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022; 23(3): 579–599, doi: 10.1007/s11154-021-09705-6.
42. Buczkowski K., Chlabicz S., Dytfeld J., Horst-Sikorska W., Jaroszyński A., Kardas P. i wsp. Wytyczne dla lekarzy rodzinnych dotyczące suplementacji witaminy D. *Forum Med. Rodz.* 2013; 7(2): 55–58.
43. Płudowski P., Karczmarewicz E., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J., Dębski R., Dobrzańska A. i wsp. Witamina D: rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Stand. Med. Pediatr.* 2013; 10(5): 573–578.