

Integrazione preventiva di vitamina D e rischio di infezione da COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi

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

Accesso aperto Revisione sistematica



da^{1,2,*†}, ^{3,*†}, ¹, ¹, ³, ^{1,2}, ¹ e ^{1,2}

1

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova, 16132 Genova, Italia

2

Unità operativa Igiene ospedaliera, Ospedale Galliera, 16128 Genova, Italia

3

Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale Galliera, 16128 Genova, Italia

*

Autori a cui dovrebbe essere indirizzata la corrispondenza.

†

Questi autori hanno contribuito allo stesso modo a questo lavoro.

Nutrienti **2024**, *16*(5), 679; <https://doi.org/10.3390/nu16050679>

Presentazione ricevuta: 18 gennaio 2024/Rivisto: 15 febbraio

2024/Accettato: 25 febbraio 2024/Pubblicato: 28 febbraio 2024

(Questo articolo appartiene al numero speciale [L'effetto della vitamina D sulle malattie respiratorie](#))

Astratto

Negli ultimi decenni, la vitamina D è stata trovata per svolgere un ruolo cruciale nell'omeostasi ossea, nella funzione muscolare, nell'oncogenesi, nella risposta immunitaria e nel metabolismo. Nel contesto della pandemia di COVID-19, numerosi ricercatori hanno cercato di determinare il ruolo che la vitamina D potrebbe svolgere nella risposta immunitaria al virus. Lo scopo di questa revisione sistematica e meta-analisi è dimostrare che l'integrazione preventiva di vitamina D può svolgere un ruolo protettivo nell'incidenza del COVID-19, nella mortalità e nell'ammissione nelle unità di terapia intensiva (ICU). Una ricerca completa sui database PubMed/MEDLINE, Scopus, Cochrane e Google Scholar è stata eseguita il 15 maggio 2023, e due degli autori hanno esaminato in modo indipendente la letteratura. Come misure di effetto, abbiamo calcolato gli Odds Ratios con i loro corrispondenti intervalli di confidenza del 95% (IC). La valutazione del potenziale pregiudizio e la valutazione della qualità dello studio saranno condotte in modo indipendente da due ricercatori. Sedici pubblicazioni sono state selezionate per l'inclusione nella meta-analisi. I nostri risultati indicano che l'integrazione di vitamina D ha un effetto protettivo contro l'incidenza del COVID-19 negli studi RCT (OR 0,403, 95% IC 0,218, 0,747), nell'incidenza di COVID-19 negli studi analitici (OR = 0,592, 95% IC 0,476-0,736) e nel ricovero in terapia intensiva (OR 0,317, 95% IC 0,147-0,680). Le analisi successive sono state condotte per tipo di soggetto trattato (paziente/operatori sanitari) e tipo di integrazione (vitamina D vs. placebo/nessun trattamento o dose elevata vs. bassa dose). La nostra meta-analisi suggerisce un'associazione definitiva e significativa tra il ruolo protettivo della vitamina D e dell'incidenza del COVID-19 e il ricovero in terapia intensiva.

Parole chiave:

1. Introduzione

La vitamina D è una vitamina liposolubile e viene sintetizzata nell'epidermide. Per diventare attivo, richiede ulteriori processi metabolici. Questi processi si verificano nel fegato tramite 25-idrossilazione e nel rene. Il prodotto finale primario di questo processo è 1,25-diidrossivitamina D, che si lega al recettore della vitamina D (VDR). La maggior parte degli effetti della vitamina D sono mediati dal VDR, che promuove l'espressione di geni contenenti specifiche sequenze di DNA ed è espresso in quasi tutte le cellule nucleate [1]. L'interazione risultante tra vitamina D, VDR e le proteine promotori/repressori svolge un ruolo cruciale nell'influenzare la densità minerale ossea, con la sua carenza che causa rachitismo e osteomalacia nei bambini e osteomalacia negli adulti. L'interazione della vitamina D con il suo recettore aumenta l'efficienza dell'assorbimento del calcio intestinale dal 10-15% al 30-40% e l'assorbimento del fosforo dal 60 all'80%. La sua carenza provoca una diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio e un aumento del livello di ormone paratiroideo (PTH). Il PTH attiva la trasformazione dei preosteoclasti in osteoclasti maturi, che dissolve la matrice del collagene nell'osso e causa la fosfaturia, riducendo così la mineralizzazione della matrice del collagene [2].

La sufficienza di vitamina D è normalmente stimata misurando 25 idrossivitamina D (25[OH]D); tuttavia, il livello sierico ottimale di vitamina D per la salute scheletrica è controverso, soprattutto perché l'obiettivo può variare in base alla fase della vita e all'etnia [3,4,5]. Il National Institutes of Health suggerisce che la salute scheletrica delle persone con concentrazioni di vitamina D inferiori a 30 nmol/L (12 ng/mL) è a rischio di insufficienza di vitamina D, mentre questa condizione è prevista anche per la salute scheletrica di alcune persone con livelli di concentrazione di vitamina D inferiori a 50 nmol/L (20 ng/mL) [6].

Per altri autori, la concentrazione minima desiderabile per la salute scheletrica della vitamina D varia tra 70 e 80 nmol/L [7]. Poiché circa il 3 per cento del genoma umano è sotto il controllo della 1,25-diidrossivitamina D, l'attività della vitamina D è stata teorizzata per essere coinvolta nella regolazione di altri sistemi, come la funzione muscolare, l'oncogenesi, la risposta immunitaria e il metabolismo. Tuttavia, poiché non vi sono prove chiare in vivo per quanto riguarda i potenziali vantaggi della vitamina D nella regolamentazione di questi sistemi, l'istituzione di un valore limite definitivo per i livelli di vitamina D è ancora sotto esame [8].

Nel contesto dell'associazione tra vitamina D e infezione, è importante notare che una correlazione definitiva tra l'impatto dei livelli diminuiti o elevati di vitamina D e l'insorgenza o la gravità dell'infezione rimane sfuggente. D'altra parte, la vitamina D è stata osservata per attenuare l'attivazione del sistema immunitario acquisito, per contribuire alla sintesi delle defensine, per essere fondamentale per migliorare l'attività fagocitica dei macrofagi verso gli agenti patogeni [9] e per modulare la risposta del sistema immunitario regolando la cascata infiammatoria [10].

L'effetto complessivo della vitamina D è stato comunque in fase di valutazione in diverse malattie. Attualmente, le principali aree di studio riguardanti il ruolo della vitamina D nella risposta alle infezioni riguardano, in varia misura, il sistema respiratorio (esacerbazioni della BPCO, tubercolosi, malattia delle vie respiratorie superiori e COVID-19) [11,12]. Per quanto riguarda il COVID-19, c'è un crescente interesse a comprendere il ruolo della vitamina D nella risposta immunitaria al virus, soprattutto dato il suo ruolo unico come agente patogeno rispetto ad altre forme virali che causano infezioni del tratto respiratorio [13,14,15]. Sulla base dei risultati attuali, il ruolo della vitamina D nel COVID-19 è ancora sotto inchiesta. Esistono dati a sostegno della proposizione secondo cui livelli adeguati di vitamina D sierica possono conferire protezione contro le infezioni da COVID-19, sia in termini di incidenza che di mortalità. Gli

autori che affermano questa correlazione si sono basati su studi osservazionali in cui i livelli di vitamina D sembravano protettivi anche dopo aggiustamenti per variabili come età, sesso e comorbidità [16]. Tuttavia, è importante sottolineare che le ricerche precedenti non sono riuscite a convalidare questa ipotesi, in parte perché hanno scoperto che la carenza di vitamina D era secondaria ad altri fattori correlati a una maggiore suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 [17]. L'obiettivo di questa attuale meta-analisi è esaminare se la somministrazione di vitamina D per qualsiasi scopo prima dell'insorgenza della malattia COVID-19 potrebbe produrre un risultato benefico in termini di prevalenza, complicanze e mortalità. Ciò sarà ottenuto valutando gli studi che hanno specificamente considerato l'aggiustamento di altre variabili.

2. Materiali e metodi

Questa revisione sistematica e meta-analisi della letteratura è stata condotta e riportata secondo la dichiarazione Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) [18] per garantire che gli attuali standard per la segnalazione di revisione sistematica fossero soddisfatti. La domanda indagata è stata formulata utilizzando la metodologia PICO. La popolazione comprendeva pazienti o operatori sanitari integrati con vitamina D prima dell'infezione da COVID-19, con l'esito primario dell'incidenza di COVID-19 e degli esiti secondari tra cui il ricovero in terapia intensiva e la mortalità. Il protocollo di studio è stato registrato nel database PROSPERO (numero di registrazione CRD42023469817) [19].

2.1. Origini dati e strategia di ricerca

Una ricerca completa sui database PubMed/MEDLINE, Scopus, Cochrane e Google Scholar è stata eseguita per una combinazione di parole chiave ("COVID-19" O "SARS-CoV-2" O "coronavirus" O "2019-nCoV") E ("vitamina D" O "coleciferolo" O "calcitriolo") utilizzando i termini

Medical Subject Heading (MeSH) come vocabolario, secondo la nomenclatura e le linee guida del National Center for Biotechnology Information (NCBI) e, se del caso, un'opzione jolly.

2.2. Selezione di studi

I criteri di inclusione erano (1) articoli con dettagli quantitativi e informazioni pertinenti sull'integrazione di Vit D prima di una diagnosi di COVID-19 e il suo ruolo protettivo contro l'infezione da COVID-19, la mortalità e altri esiti clinicamente significativi; (2) sono stati presi in considerazione studi RCT, coorte, trasversali, caso-controllo e quasi sperimentali.

I criteri di esclusione erano (1) elementi non direttamente pertinenti alla stringa di query; (2) articoli che non contenevano informazioni sufficienti sulla relazione tra l'integrazione di vitamina D prima dell'infezione da COVID-19 e l'esito; (3) articoli che non soddisfacevano i criteri PICOS (P: pazienti e operatori sanitari; I: pazienti o operatori sanitari integrati con Vit D prima dell'infezione da COVID-19; C: pazienti o operatori sanitari che hanno ricevuto la dose standard, una dose inferiore, nessuna terapia o un placebo; O: incidenza di COVID-19, ricoveri in terapia intensiva e mortalità; S: sono stati considerati RCT, coorte, cross-sezionali, casi-controllo e studi quasi-sperimentali); tutti questi articoli sono stati di conseguenza scartati. Non è stato applicato nessun filtro orario o filtro lingua. Per ulteriori dettagli sulla strategia di ricerca, vedere la tabella 1.

Tabella 1. Strategia di ricerca adottata nella presente revisione sistematica e meta-analisi.

2.3. Estrazione dei dati e valutazione del rischio di pregiudizio

Due autori hanno esaminato in modo indipendente la letteratura. Qualsiasi caso di disaccordo è stato risolto per discussione fino a quando non è stato raggiunto il consenso. Dopo la revisione completa del test, i

documenti inclusi sono stati conservati per l'estrazione dei dati.

I dati per la meta-analisi sono stati estratti dagli studi inclusi mediante un modulo di documentazione standardizzato. I parametri estratti erano il cognome del primo autore, l'anno e il paese di pubblicazione, il tipo di studio, il numero di decessi, l'ammissione in terapia intensiva, la durata della degenza, l'intubazione endotracheale, il numero di infezioni da COVID-19, l'età, il sesso, il tipo di confronto eseguito nello studio (cioè l'integrazione di vitamina D vs. nessun trattamento; integrazione di vitamina D ad alte dosi rispetto a basse dosi; vitamina D vs. placebo); durata dell'intervento; quantità di vitamina D integrata nel gruppo trattato e ove disponibile anche nel gruppo di controllo; numero di pazienti arruolati e la loro suddivisione nel sottogruppo.

Come misure di effetto, abbiamo calcolato gli Odds Ratios con i loro intervalli di confidenza (CI) del 95%. La valutazione del potenziale pregiudizio e la valutazione della qualità dello studio sono state condotte in modo indipendente da quattro ricercatori che impiegano strumenti di valutazione distinti su misura per il progetto specifico dello studio presentato nel documento in questione. In particolare, per le serie di casi, abbiamo impiegato lo "strumento di valutazione della qualità del National Institutes of Health (NIH) per gli studi di serie di casi". Per i documenti che presentano studi di coorte o trasversali, abbiamo utilizzato lo "strumento di valutazione della qualità del National Institutes of Health (NIH) per studi osservazionali di coorte e trasversali". Nel caso degli studi caso-controllo, abbiamo impiegato lo "strumento di valutazione della qualità del National Institutes of Health (NIH) per gli studi caso-controllo" e per l'RCT, lo "Strumento di valutazione della qualità del National Institutes of Health (NIH) dello studio di intervento controllato" [20]. Qualsiasi disaccordo è stato risolto per consenso.

Dieci studi sono stati classificati come "buoni" [21,22,23,24,25,26,27,28,29], sei come "giusti" [30,31,32,33,34,35] e uno

come "povero" [36].

2.4. Analisi statistica

La sintesi dei dati, sia qualitativa che quantitativa, è stata intrapresa da una coppia di ricercatori. Qualsiasi incoerenza o discrepanza incontrata durante questo processo è stata diligentemente risolta attraverso il confronto diretto e i contributi di tutti i ricercatori. Per la meta-analisi, abbiamo impiegato STATA SE 18, un robusto pacchetto software statistico. Durante la meta-analisi, abbiamo anche valutato rigorosamente l'eterogeneità statistica utilizzando sia le statistiche I^2 che il test di eterogeneità χ^2 . L'eterogeneità è stata ritenuta statisticamente significativa quando il valore p (χ^2) era $<0,1$. Più specificamente, abbiamo stabilito che i valori I^2 del 25%, 50% e 75% corrispondevano rispettivamente a livelli bassi, moderati e alti di eterogeneità. Nei casi in cui l'eterogeneità ha raggiunto un livello significativo, classificato come moderato o alto, abbiamo impiegato un modello di effetti casuali per la meta-analisi. Nel caso di bassa eterogeneità, è stato utilizzato un modello fisso. I risultati della nostra analisi dello studio saranno presentati utilizzando misure riassuntive di risultato ed effetto.

Le OR delle meta-analisi sono state ritenute significative quando gli intervalli di confidenza non contenevano il valore "1". Un intervallo di confidenza più ristretto di quello dei singoli studi indica meno imprecisione.

Per identificare le fonti di variazione, è stata eseguita un'ulteriore stratificazione rispetto alla qualità dello studio. Inoltre, nelle analisi di sensibilità, la stabilità della stima aggregata rispetto a ciascuno studio è stata studiata escludendo i singoli studi dall'analisi. Il possibile pregiudizio di pubblicazione è stato ispezionato visivamente per mezzo di un grafico a imbuto. Se l'asimmetria è stata rilevata mediante valutazione visiva, sono state eseguite analisi esplorative utilizzando analisi di taglio e/o riempimento al fine di indagare e regolare questo. Inoltre, la probabilità di

bias di pubblicazione è stata testata per mezzo della regressione lineare di Egger, con un valore di $p < 0,05$ indicativo di bias di pubblicazione.

3. Risultati

Un totale di sedici pubblicazioni sono state incluse nell'analisi (Figura 1). Tra queste pubblicazioni, tre [24,26,29] presentavano due studi ciascuno. In totale, sono stati valutati sette RCT, mentre i restanti studi sono stati classificati come studi analitici. Tra i sette RCT [21,23,25,28,29,35,36], cinque sono stati condotti su HCW [28,29,35,36], mentre gli altri due si sono concentrati sui pazienti. Tra i cinque RCT condotti su HCW, quattro hanno confrontato una popolazione sottoposta a trattamento con vitamina D con una popolazione non in trattamento [28,29,36], mentre uno ha confrontato un regime di vitamina D ad alte dosi con un regime a basse dosi [35]. Per quanto riguarda i due RCT eseguiti sui pazienti, uno ha confrontato una popolazione trattata con una non trattata [23], e il secondo ha confrontato un regime ad alte dosi con un regime a basse dosi [25]. Tutti gli studi condotti sugli HCW sono stati eseguiti come RCT. I restanti otto studi analitici hanno valutato l'incidenza dell'integrazione di vitamina D in una popolazione di pazienti. Tre studi analitici hanno valutato il tasso di ammissione in terapia intensiva [22,27,31] e undici studi hanno valutato la mortalità, con dieci analitico e uno che è un RCT [21,22,24,26,27,30,31,32,34].

Figura 1. Diagramma di flusso PRISMA 2020 di selezione, inclusione e sintesi dello studio [18].

Le caratteristiche principali degli studi inclusi nella meta-analisi sono presentate nella tabella 2. Oltre alle caratteristiche precedentemente discusse, come il disegno dello studio, il tipo di partecipanti (pazienti o operatori sanitari) e i diversi tipi di trattamento, la tabella 2 fornisce informazioni sull'impostazione di ciascun studio, insieme al numero di partecipanti, all'età (media \pm deviazione standard o intervallo mediano e

interquartile (IQR)) e al sesso (in numero assoluto e percentuale). Questi dettagli sono ulteriormente suddivisi nel gruppo che ha ricevuto l'integrazione di vitamina D e nel gruppo di controllo.

Tabella 2. Caratteristiche degli studi inclusi nella meta-analisi.

Infine, vengono riportati gli esiti (incidenza COVID-19, mortalità e ricovero in terapia intensiva) per ogni studio incluso. A livello globale, come indicato nella tabella 2, l'incidenza del COVID-19 è stata valutata in tredici studi, la mortalità in undici studi e l'ammissione all'unità di terapia intensiva in soli tre studi.

La tabella 3 fornisce dettagli sulle quantità di vitamina D somministrate e sul tipo di confronto utilizzato nei due bracci di trattamento (intervento e controllo) per ogni studio, ove disponibile. La quantità precisa di vitamina D somministrata era disponibile per 15 studi su 19 ed è stata riportata in UI (unità internazionali), mg (ad esempio, 1 UI è uguale a 0,000025 µg) o µg (ad esempio, 1 UI è uguale a 0,025 µg). La frequenza della somministrazione di vitamina D variava, con alcuni studi che utilizzavano dosaggi giornalieri, settimanali o mensili. In 4 studi su 19, la quantità di vitamina D somministrata non è stata riportata e in due studi non è stata menzionata la molecola di vitamina D.

Tabella 3. Caratteristiche dei risultati dello studio inclusi nella meta-analisi.

Le dosi di vitamina D (colecalfiferolo) somministrate come UI/al giorno erano 5000, 4000, 3200, <1000 e 400; quelle somministrate come UI/settimanale erano 50.000 e 5600; e quelle somministrate come UI/mensile erano 100.000, 90.000, 80.000, 52.000, 50.000, 25.000 e 10.000. Le dosi di vitamina D somministrate come calcifediolo erano 54.000 UI/mese, 0,266 mg/mese e 250 µg per dose. L'integrazione di ergocalciferolo (vitamina D₂) è stata riportata solo in uno studio. Anche l'integrazione di calcitriolo è stata riportata in un solo studio.

In 14 studi su 19, il gruppo di controllo non ha ricevuto un'integrazione di vitamina D. In 2 studi su 19, il gruppo di controllo ha ricevuto una dose inferiore di vitamina D (2000 e 800 UI/d) e in 3 studi su 19, il gruppo di controllo ha ricevuto un placebo.

Inoltre, la tabella 3 presenta il numero di eventi come numeri assoluti (n/N) e percentuali (%) per ciascun risultato analizzato sia nel gruppo di intervento che in quello di controllo.

3.1. Prove degli RCT sul rischio di infezione da COVID-19

Nei sette RCT considerati e valutati tramite un modello di effetti casuali, l'integrazione di vitamina D è stata associata a una diminuzione del rischio di infezione (OR 0,403, IC 95% 0,218-0,747) nonostante la sostanziale eterogeneità tra gli studi. Tra i sette RCT, cinque sono stati condotti sugli operatori sanitari (HCW) ed erano più affidabili in termini di eterogeneità (Figura 2).

Figura 2. Traccia forestale di studi randomizzati controllati (RCT) condotti separatamente su operatori sanitari (HCW) e pazienti, nonché collettivamente [23,25,28,29,35,36].

Negli RCT eseguiti sugli operatori sanitari, la riduzione complessiva del rischio nella popolazione integrata con vitamina D è stata di circa l'80% (OR 0,210, 95% IC 0,132-0,332). Il livello di eterogeneità tra gli studi era trascurabile ($I^2 = 5,80$), e quindi è stato utilizzato un modello a effetti fissi di Mantel-Haenszel. In quattro dei cinque RCT, il periodo di follow-up è stato adeguato (almeno 6 mesi); l'unico con un follow-up più breve (45 giorni) è stato l'unico studio multicentrico eseguito sugli HCW. La carenza di vitamina D e la prevalenza dell'insufficienza erano coerenti tra gli studi che hanno incluso la sua misurazione nel loro progetto (55-67% di prevalenza di carenza di vitamina D, 27-30% di prevalenza di insufficienza di vitamina D e 6-15% dei soggetti che presentano valori normali).

Quattro dei cinque RCT eseguiti su HCW hanno confrontato l'integrazione

di vitamina D senza trattamento o misure dietetiche (trattamento vs. nessun trattamento). Uno ha valutato l'effetto di un dosaggio più alto rispetto a un basso dosaggio di vitamina D. Il trattamento rispetto all'analisi senza trattamento ha confermato una bassa eterogeneità tra gli studi e un maggiore effetto protettivo dell'integrazione di vitamina D (OR 0,177, IC 95% 0,104-0,301).

Per quanto riguarda l'effetto dell'integrazione di vitamina D sui non-HCW e registrato dagli RCT, non c'è stato alcun effetto sul tasso di infezione da COVID-19 (OR 0,963, 95% IC 0,814-1,139). Ciò può portare a una certa incertezza sull'efficacia dell'integrazione di vitamina D nella popolazione generale. Tuttavia, va sottolineato che nello studio di Brunvoll, il gruppo di trattamento è stato esposto a dosaggi più bassi di integrazione di vitamina D (400 UI) rispetto ad altri studi. La bassa prevalenza combinata di carenza di vitamina D nella popolazione in studio e il basso dosaggio di integrazione possono aver provocato l'assenza dell'effetto dell'integrazione di vitamina D.

Attraverso la valutazione dei risultati dell'RCT, abbiamo osservato che l'integrazione di vitamina D ha portato a un beneficio per la popolazione rispetto a una popolazione non sottoposta a integrazione (OR 0,307, 95% IC 0,127-0,739) (Figura 3), mentre questo beneficio non è stato mantenuto rispetto a una popolazione sottoposta a integrazione di vitamina D a un dosaggio ridotto (OR 0,730, 95% IC 0,505-1,055).

Figura 3. Diagramma forestale di studi randomizzati controllati (RCT) che confrontano l'integrazione di vitamina D con nessuna integrazione [23,28,29,36].

3.2. Prove da studi analitici sul rischio di infezione da COVID-19

Poiché questi studi hanno analizzato le persone a cui sono stati somministrati dosaggi diversi di integrazione di vitamina D rispetto alle persone che non stavano ricevendo il trattamento, non c'era alcuna standardizzazione dell'intervento. Di conseguenza, abbiamo trovato dati

limitati sulla prevalenza della carenza di vitamina D e dell'insufficienza. Al contrario, gli studi analitici si sono basati su un numero maggiore di pazienti e con una durata dello studio più lunga. La meta-analisi risultante ha confermato il ruolo protettivo dell'integrazione di vitamina D (OR 0,592, 95% IC 0,476-0,736) nonostante l'elevata eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 98,99$).

3.3. Prove da RCT e studi analitici sulla mortalità correlata alla SARS-CoV-2-

L'unico RCT che valuta l'integrazione di vitamina D prima dell'infezione da COVID-19 e della successiva mortalità è stato eseguito su 66 partecipanti. Le persone che ricevevano vitamina D (in questo caso, un singolo bolo di 80.000 UI) avevano una mortalità significativamente più bassa dopo l'aggiustamento per tutti i potenziali fattori confondenti. Nessun'altra covariabile è stata associata alla mortalità (OR 0,163, 95% IC 0,032–0,832).

Per quanto riguarda gli studi analitici, non è stata trovata alcuna associazione tra le integrazioni di vitamina D prima dell'infezione da COVID-19 e la mortalità relativa (OR 0,882, 95% IC 0,667–1,165). Dei dieci studi inclusi, solo tre hanno dimostrato un'azione protettiva della vitamina D contro la mortalità nell'analisi multivariabile. Va notato, tuttavia, che alcuni pregiudizi di selezione potrebbero limitare la generalizzabilità delle conclusioni tratte da tali studi analitici. In diversi studi, abbiamo trovato differenze significative nelle popolazioni al basale, nonostante l'omogeneità generale in termini di variabili confondenti tra casi e controlli. La maggior parte degli studi è stata condotta senza un'adeguata corrispondenza tra casi e controlli. In particolare, alcune differenze riguardanti il BMI e l'età sono state trovate in due studi [27,30], mentre le differenze tra la prevalenza di insufficienza renale cronica, malattie cardiovascolari e l'indice di comorbilità di Charlson sono state trovate in un altro [31]. Solo tre studi hanno eseguito la corrispondenza del

punteggio di propensione tra casi e controlli [24,26,34]. Inoltre, un alto livello di eterogeneità è stato trovato nella meta-analisi degli studi analitici ($I^2 = 93,93$)

3.4. Prove da studi analitici sui ricoveri in terapia intensiva

Tre studi analitici hanno valutato l'effetto della precedente integrazione di vitamina D e del ricovero in terapia intensiva a causa delle complicazioni dell'infezione da COVID-19. La meta-analisi eseguita con il modello degli effetti casuali ha rivelato che la precedente integrazione di vitamina D può avere un ruolo protettivo contro l'ammissione in terapia intensiva (OR 0,317, 95% IC 0,147–0,680) (Figura 4).

Figura 4. Trama forestale che dimostra la capacità di integrazione di vitamina D di ridurre l'ammissione in terapia intensiva [22,27,31].

Va notato che tra i tre studi inclusi, uno studio si è basato su due popolazioni con differenze al basale, mentre gli altri due sono stati condotti su popolazioni con un'alta prevalenza di carenza/insufficienza di vitamina D al basale.

4. Discussione

In questa meta-analisi di 19 studi, composti da 7 RCT e 12 studi analitici che comprendono un totale di 1.262.235 partecipanti, abbiamo mirato a valutare il potenziale ruolo protettivo dell'integrazione di vitamina D prima dell'infezione da COVID-19 in termini di riduzione dell'incidenza dell'infezione da COVID-19, del ricovero in terapia intensiva e della mortalità. È stato possibile valutare l'incidenza dell'infezione da COVID-19 in 13 studi su 19, la mortalità in 11 studi su 19 e il ricovero in terapia intensiva in soli 3 studi su 19.

Sia gli RCT che gli studi analitici hanno osservato una diminuzione dell'incidenza dell'infezione da COVID-19 nella popolazione sottoposta a integrazione di vitamina D. Tuttavia, alcuni aspetti devono ancora essere

affrontati. Per quanto riguarda gli RCT, limitazioni come la dimensione del campione e la loro natura monocentrica possono influire sulla generalizzabilità della loro conclusione, mentre gli studi analitici hanno mostrato una mancanza di dati sulla prevalenza di carenza/insufficienza di vitamina D al basale. Tuttavia, i dati sembrano dimostrare un effetto protettivo della vitamina D, specialmente nelle popolazioni con un'alta incidenza di carenza/insufficienza di vitamina D e se gli HCW sono coinvolti nel progetto dello studio, presumibilmente dimostrando una maggiore aderenza all'integrazione di vitamina D durante la pandemia. Una scoperta interessante che emerge da questo studio riguarda, oltre all'alta incidenza di carenza/insufficienza di vitamina D negli HCW, il ruolo protettivo della vitamina D anche nelle persone di mezza età. Anche se questo risultato è in linea con il consenso generale dei dati della letteratura [37,38,39,40], va sottolineato che le prove trovate non sono univoche e che rimangono alcuni studi che non hanno confermato il ruolo protettivo della vitamina D [17,41,42]. In particolare, nello studio di Brunvoll, l'effetto complessivo della vitamina D era trascurabile. Ciò potrebbe essere dovuto al basso dosaggio di vitamina D integrata nel gruppo di trattamento e alla bassa prevalenza di carenza di vitamina D nel gruppo di studio.

In termini di gravità del COVID-19, è stato osservato che gli individui che ricevono l'integrazione di vitamina D mostrano una minore incidenza di gravi complicazioni e una ridotta necessità di terapia intensiva, mentre non è stata notata alcuna differenza in termini di mortalità complessiva. È quindi concepibile, anche se non ancora dimostrabile, che l'integrazione di vitamina D possa svolgere un ruolo nel ridurre l'insorgenza e le complicanze della patologia. Tuttavia, va notato che il beneficio iniziale potrebbe non essere comprovato negli individui che sviluppano ancora la patologia. Tuttavia, questa conclusione è tratta da un piccolo numero di studi, e per questo motivo crediamo che sia utile effettuare ulteriori studi e misurazioni prima di poter fare ipotesi concrete. D'altra parte, questa conclusione è in linea con la maggior parte dei dati della letteratura

[16,43,44], nonostante molti autori esprimano preoccupazioni per la mancanza di dati solidi da grandi serie RCT [41,42,45,46]. Inoltre, è importante sottolineare che gran parte delle prove disponibili nella letteratura scientifica derivano da pazienti che hanno ricevuto vitamina D dopo la diagnosi di COVID-19, che si sovrappone solo parzialmente alla popolazione che riceve l'integrazione prima della diagnosi della malattia.

Da questo punto di vista, Pal et al., nel 2021 [47], non hanno trovato alcuna associazione tra l'uso della vitamina D prima della diagnosi di COVID-19 con l'ammissione all'unità di terapia intensiva e/o la mortalità (OR 0,71, 95% IC 0,16-3,03) in un'analisi di sottogruppi di soli tre studi.

Allo stesso modo, Beran et al. nel 2021 [48] hanno scoperto, in un'analisi di sottogruppi, che non vi era alcuna associazione tra l'integrazione preventiva di vitamina D prima delle infezioni da COVID-19 e la mortalità correlata (OR 0,83, 95% IC 0,39-1,76). Anche se la loro analisi è stata condotta solo su cinque studi, hanno trovato le stesse conclusioni del nostro studio sulla mortalità. Da questo punto di vista, il ruolo dell'integrazione di vitamina D e il suo impatto sulla mortalità nel contesto di diverse patologie sono stati ampiamente studiati. Tuttavia, le conclusioni di questi studi non sono inequivocabili data la presenza di problemi relativi alla mortalità attribuibile alla malattia e al ruolo delle comorbilità e delle variabili confondenti negli studi sulla popolazione [49,50,51]. La potenziale funzione protettiva dell'integrazione di vitamina D nell'attenuare le complicanze associate al COVID-19 sarebbe di maggiore interesse a causa della potenziale diminuzione delle esigenze di ospedalizzazione all'interno delle unità di terapia intensiva. Questa riduzione delle richieste di terapia intensiva potrebbe comportare una conseguente diminuzione delle spese, delle terapie antibiotiche e dell'emergere di ceppi resistenti agli antibiotici, che è stato comunemente osservato durante la pandemia e documentato da numerosi autori [52,53].

Limitazione

I principali limiti di questa meta-analisi riguardano il numero di studi analizzati, che, pur essendo maggiore del numero di altre meta-analisi su questo argomento, non è ancora ampio. Tuttavia, va notato che le precedenti meta-analisi erano anche in parte focalizzate su diversi aspetti, come la somministrazione di vitamina D durante l'infezione da COVID-19 e non prima, come nel nostro studio. Dovremmo anche sottolineare che ci sono poche prove da studi riguardanti l'ammissione in terapia intensiva. Le restanti limitazioni corrispondono a quelle presenti negli studi analizzati (in primo luogo, l'assenza di calcolo delle dimensioni del campione in diversi RCT e, in secondo luogo, la natura retrospettiva di diversi studi analitici). Ulteriori limitazioni degli studi sono l'assenza, in diversi studi, di dati sulla prevalenza di carenza/insufficienza di vitamina D nella popolazione al basale e, infine, l'uso di varie formulazioni di vitamina D (colecalfiferolo e/o calcitriolo) a diversi dosaggi, che complicano ulteriormente la valutazione dell'effetto dell'integrazione di vitamina D, in quanto ciò viene effettuato a diversi dosaggi in popolazioni con diversi tassi di carenza/insufficienza di vitamina D.

5. Conclusioni

Per quanto a nostra conoscenza, un punto di forza del nostro studio sta nel fatto che è la prima meta-analisi condotta esclusivamente su studi che hanno considerato l'integrazione preventiva di vitamina D nelle persone non affette dall'infezione da COVID-19. Prima della nostra indagine, come riportato nella discussione, solo due meta-analisi, che si sono concentrate principalmente sull'integrazione di vitamina D dopo la diagnosi di COVID-19, includevano analisi di sottogruppi condotte sulla supplementazione di vitamina D prima della diagnosi di COVID-19. Abbiamo scelto di non includere studi in cui si è verificata l'integrazione di vitamina D dopo la diagnosi di infezione da COVID-19 al fine di valutare l'impatto effettivo sull'incidenza della malattia.

Infine, i risultati della nostra meta-analisi sembrano sostenere l'uso della vitamina D, specialmente nelle popolazioni con carenze di vitamina D, nella prevenzione dell'infezione da COVID-19 e nella prevenzione delle relative complicanze.

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

Contributi dell'autore

Concettualizzazione, M.S. e F.D.P.; metodologia, M.S. e F.D.P.; curazione dei dati, M.O. e A.C.; analisi formale, M.O. e A.C.; indagine, M.S. e F.D.P.; risorse, M.L.C.; software, N.B., E.S. e L.G.; scrittura - preparazione della bozza originale, M.S., F.D.P., M.O., A.C. e M.L.C.; scrittura—revisione e modifica, M.S., F.D.P., M.O., A.C., N.B., E.S., L.G. e M.L.C. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamento

Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento esterno.

Dichiarazione del comitato di revisione istituzionale

Non applicabile.

Dichiarazione di consenso informato

Non applicabile.

Dichiarazione di disponibilità dei dati

I dati presentati in questo studio sono disponibili su richiesta dell'autore corrispondente. I dati non sono disponibili al pubblico a causa di regolamenti interni.

Conflitti di interesse

Gli autori non dichiarano conflitti di interesse.

Abbreviazioni

Terapia intensiva	unità di terapia intensiva
Circuiti integrati	intervallo di confidenza
O	Odds Ratio
PTH	ormone paratiroideo
BPCO	Malattia polmonare ostruttiva cronica
HCW	operatore sanitario
RCT	studio di controllo randomizzato

Riferimenti

1. Bikle, D.D. Vitamina D: concetti più recenti del suo metabolismo e della sua funzione a livello di base e clinico. *J. Endocr. Soc.* 2020, 4, bvz038. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Holick, M.F. Carezza di vitamina D. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 266–281. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Istituto di Medicina (IOM). *Assunzioni dietetiche di riferimento per calcio e vitamina D*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011. [[Google Scholar](#)]
4. Jones, G. Vitamina D. In *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11a ed. ; Ross, A.C., Caballero, B., Cousins, R.J., Tucker, K.L., Ziegler, T.R., Eds. ; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2014. [[Google Scholar](#)]
5. Brown, L.L. ; Cohen, B. ; Tabor, D. ; Zappalà, G.; Maruvada, P. ; Coates, P.M. Il paradosso della vitamina D nei neri americani: un approccio basato sui sistemi per indagare la pratica clinica, la ricerca e la salute pubblica - Rapporto della riunione del gruppo di esperti. *BMC Proc.* 2018, 12 (Suppl. S6), 6. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

6. Scheda informativa sulla vitamina D per gli operatori sanitari. Disponibile online: [https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#:~:text=Serum%20concentrations%20of%2025\(OH\)D%20and%20health&text=Some%20people%20are%20potentially%20at,are%20sufficient%20for%20most%20people](https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#:~:text=Serum%20concentrations%20of%2025(OH)D%20and%20health&text=Some%20people%20are%20potentially%20at,are%20sufficient%20for%20most%20people) (accessibile il 20 dicembre 2023).
7. Dawson-Hughes, B. ; Heaney, R.P. ; Holick, M.F.; Labbra, P. ; Meunier, P.J. ; Vieth, R. Stime dello stato ottimale della vitamina D. *Osteopori. Int.* 2005,16, 713–716. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Bouillon, R. ; Marcocci, C. ; Carmeliet, G.; Bikle, D. ; Bianco, J.H. ; Dawson-Hughes, B. ; Labbra, P. ; Munns, C.F.; Lazaretti-Castro, M. ; Giustina, A.; et al. Azioni scheletriche ed extrascheletriche della vitamina D: prove attuali e domande in sospeso. *Endocr. Rev.* 2018, 40, 1109-1151. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
9. Bouillon, R. ; Quesada-Gomez, J.M. Sistema endocrino di vitamina D e COVID-19. *JBMR Plus* 2021, 5, e10576. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
10. Gunville, C.F.; Mourani, P.M. ; Ginde, A.A. Il ruolo della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni. *Inflamm. Target di allergie e droghe* 2013, 12, 239–245. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
11. Nnoaham, K.E. ; Clarke, A. Bassi livelli sierici di vitamina D e tubercolosi: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Leuk. Res.* 2008, 37, 113–119. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
12. Jolliffe, D.A. ; Greenberg, L. ; Hooper, R.L. ; Mathysen, C. ; Rafiq, R. ; De Jongh, R.T.; Camargo, C.A. ; Griffiths, C.J. ; Janssens, W. ; Martineau, A.R. Vitamina D per prevenire le esacerbazioni della BPCO: revisione sistematica e meta-analisi dei dati dei singoli partecipanti da studi controllati randomizzati. *Thorax* 2019, 74, 337–345. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. Lamers, M.M. ; Haagmans, B.L. Patogenesi della SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* 2022, 20, 270–284. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
14. Gu, J. ; Korteweg, C. Patologia e patogenesi della sindrome

respiratoria acuta grave. *Sono. J. Pathol.* 2007, 170, 1136–1147.

[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Sartini, M. ; Del Puente, F.; Oliva, M. ; Carbone, A. ; Blasi Vacca, E. ; Parisini, A. ; Boni, S. ; Bobbio, N. ; Feasi, M. ; Battistella, A.; et al. Cavalcare le onde COVID: tendenze cliniche, risultati e insidie rimanenti della pandemia di SARS-CoV-2: un'analisi di due periodi ad alta incidenza in un ospedale nel nord Italia. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5239. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ali, N. Ruolo della vitamina D nella prevenzione dell'infezione, della progressione e della gravità del COVID-19. *J. Infetta. Salute pubblica* 2020, 13, 1373–1380. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Hastie, C.E. ; Mackay, D.F.; Ho, F.; Celis-Morales, C.A. ; Katikireddi, S.V. ; Niedzwiedz, C.L. ; Jani, B.D. ; Gallese, P. ; Mair, F.S. ; Gray, S.R.; et al. Concentrazioni di vitamina D e infezione da COVID-19 nella Biobanca del Regno Unito. *Diabete Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020, 14, 561–565. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Pagina, M.J. ; McKenzie, J.E. ; Bossuyt, P.M. ; Boutron, I. ; Hoffmann, T.C. ; Mulrow, C.D. ; Shamseer, L. ; Tetzlaff, J.M. ; Akl, E.A. ; Brennan, S.E.; et al. La dichiarazione PRISMA 2020: una linea guida aggiornata per la segnalazione di revisioni sistematiche. *BMJ* 2021, 372, 71. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Sartini, M. ; Del Puente, F.; Carbone, A. ; Oliva, M. Supplementazione preventiva di vitamina D e rischio di infezione da COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi. *PROSPERO* **2023**, CRD42023469817. [[Google Scholar](#)]
20. Ma, L.-L. ; Wang, Y.-Y. ; Yang, Z.-H. ; Huang, D. ; Weng, H. ; Zeng, X.-T. Strumenti di valutazione della qualità metodologica (rischio di pregiudizio) per gli studi medici primari e secondari: cosa sono e quali sono meglio? *Mil. Med. Res.* 2020, 7, 7. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. Annweiler, G.; Corvaisier, M. ; Gautier, J. ; Dubée, V. ; Legrand, E. ; Sacco, G.; Annweiler, C. Supplementazione di vitamina D associata a

una migliore sopravvivenza nei pazienti anziani e Fragili ospedalizzati COVID-19: lo studio quasi sperimentale GERIA-COVID. *Sostanze nutritive* 2020, 12, 3377. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

22. Hernández, J.L. ; Nan, D. ; Fernandez-Ayala, M. ; García-Unzueta, M. ; Hernández-Hernández, M.A. ; López-Hoyos, M. ; Muñoz-Cacho, P. ; Olmos, J.M. ; Gutiérrez-Cuadra, M. ; Ruiz-Cubillán, J.J.; et al. Stato della vitamina D nei pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021, 106, e1343–e1353. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
23. Brunvoll, S.H. ; Nygaard, A.B. ; Ellingjord-Dale, M. ; Olanda, P. ; Istre, M.S. ; Kalleberg, K.T.; Søråas, C.L. ; Holven, K.B. ; Ulven, S.M. ; Hjartåker, A.; et al. Prevenzione del COVID-19 e di altre infezioni respiratorie acute con l'integrazione di olio di fegato di merluzzo, un integratore di vitamina D a basso dosaggio: studio quadruplo cieco, randomizzato, controllato con placebo. *BMJ* 2022, 378, e071245. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
24. Gibbons, J.B. ; Norton, E.C. ; McCullough, J.S. ; Meltzer, D.O.; Lavigne, J. ; Fiedler, V.C. ; Gibbons, R.D. Associazione tra integrazione di vitamina D e infezione e mortalità da COVID-19. *Sci. Rep.* 2022, 12, 19397. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
25. Jolliffe, D.A. ; Holt, H. ; Greenig, M. ; Talaei, M. ; Perdek, N. ; Pfeffer, P. ; Vivaldi, G.; Maltby, S. ; Symons, J. ; Barlow, N.L.; et al. Effetto di un approccio test-and-treat all'integrazione di vitamina D sul rischio di infezione acuta del tratto respiratorio di tutte le cause e COVID-19: studio controllato randomizzato di fase 3 (CORONAVIT). *BMJ* 2022, 378, e071230. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Oristrell, J. ; Oliva, J.C. ; Casado, E. ; Subirana, I. ; Domínguez, D. ; Toloba, A. ; Balado, A. ; Grau, M. Integrazione di vitamina D e rischio di COVID-19: uno studio di coorte basato sulla popolazione. *J. Endocrinol. Investig.* 2022, 45, 167–179. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Parant, F.; Bouloy, J. ; Haesebaert, J. ; Bendim'red, L. ; Goldet, K. ;

Vanhems, P. ; Henaff, L. ; Gilbert, T.; Cuerq, C. ; Blond, E.; et al. Gravità della vitamina D e del COVID-19 nei pazienti anziani ospedalizzati: potenziale beneficio dell'integrazione preospedaliera di vitamina D. *Nutrienti* 2022, 14, 1641. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

28. Villasis-Keever, M.A. ; López-Alarcón, M.G.; Miranda-Novales, G.; Zurita-Cruz, J.N. ; Barrada-Vázquez, A.S. ; González-Ibarra, J. ; Martínez-Reyes, M. ; Grajales-Muñiz, C. ; Santacruz-Tinoco, C.E. ; Martínez-Miguel, B.; et al. Efficacia e sicurezza dell'integrazione di vitamina D per prevenire il COVID-19 negli operatori sanitari in prima linea. Uno Studio Clinico Randomizzato. *Arco. Med. Res.* 2022, 53, 423–430. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Romero-Ibarguengoitia, M.E. ; Gutiérrez-González, D. ; Cantú-López, C. ; Sanz-Sánchez, M. ; González-Cantú, A. Effetto dell'integrazione di vitamina D3 rispetto alle misure dietetiche-igieniche sui tassi di infezione da SARS-CoV-2 nei lavoratori ospedalieri con livelli di 25-idrossivitamina D3 [25(OH)D3] ≥ 20 ng/mL. *Microrganismi* **2023**, 11, 282. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Cangiano, B. ; Fatti, L.M. ; Danesi, L. ; Gazzano, G.; Croci, M. ; Vitale, G.; Gilardini, L. ; Bonadonna, S. ; Chiodini, I. ; Caparello, C.F.; et al. Mortalità in una casa di cura italiana durante la pandemia di COVID-19: correlazione con sesso, età, ADL, integrazione di vitamina D e limitazioni dei test diagnostici. *Intenzione* 2020, 12, 24522–24534. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Arroyo-Díaz, J.A. ; Julve, J. ; Vlachó, B. ; Corcoy, R. ; Ponte, P. ; Román, E. ; Navas-Méndez, E. ; Llauradó, G.; Franch-Nadal, J. ; Domingo, P.; et al. Precedente supplementazione di vitamina D e risultati di morbilità e mortalità nelle persone ricoverate per COVID-19: uno studio trasversale. *Davanti. Salute pubblica* 2021, 9, 758347. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Cereda, E. ; Bogliolo, L. ; Lobascio, F.; Barichella, M. ; Zecchinelli, A.L. ; Pezzoli, G.; Caccialanza, R. Integrazione di vitamina D ed esiti nei

pazienti con malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) provenienti dall'area del focolaio della Lombardia, Italia. *Nutrizione* 2021, 82, 111055. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

33. Ma, H. ; Zhou, T.; Heianza, Y. ; Qi, L. Uso abituale di integratori di vitamina D e rischio di infezione da coronavirus 2019 (COVID-19): uno studio prospettico nella Biobank del Regno Unito. *Sono. J. Clin. Nutr.* 2021, 113, 1275–1281. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
34. Oristrell, J. ; Oliva, J.C. ; Subirana, I. ; Casado, E. ; Domínguez, D. ; Toloba, A. ; Aguilera, P. ; Esplugues, J. ; Fafián, P. ; Grau, M. Associazione dell'integrazione di calcitriolo con riduzione della mortalità per COVID-19 nei pazienti con malattia renale cronica: uno studio basato sulla popolazione. *Biomedicines* 2021, 9, 509. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Karonova, T.L. ; Golovatyuk, K.A. ; Kudryavtsev, I.V. ; Chernikova, A.T.; Mikhaylova, A.A. ; Aquino, A.D. ; Lagutina, D.I. ; Zaikova, E.K. ; Kalinina, O.V. ; Golovkin, A.S.; et al. Effetto dell'integrazione di colecalciferolo sulle caratteristiche cliniche e sui marcatori infiammatori nei pazienti COVID-19 ospedalizzati: uno studio randomizzato, in aperto, a un solo centro. *Nutrients* 2022, 14, 2602. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
36. van Helmond, N. ; Brobyn, T.L. ; LaRiccia, P.J. ; Cafaro, T.; Hunter, K. ; Roy, S. ; Bandomer, B. ; Ng, K.Q.; Goldstein, H. ; Mitrev, L.V.; et al. Supplementazione di vitamina D3 a 5000 UI al giorno per la prevenzione della malattia simil-influenzale negli operatori sanitari: uno studio clinico pragmatico randomizzato. *Nutrients* 2022, 15, 180. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
37. Kaufman, H.W. ; Niles, J.K. ; Kroll, M.H. ; Bi, C. ; Holick, M.F. Tassi di positività SARS-CoV-2 associati ai livelli circolanti di 25-idrossivitamina D. *PLoS ONE* 2020, 15, e0239252. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Grant, W.B. ; Lahore, H. ; McDonnell, S.L. ; Baggerly, C.A. ; Francese, C.B. ; Aliano, J.L. ; Bhattoa, H.P. Prove che l'integrazione di vitamina D

potrebbe ridurre il rischio di infezioni e decessi per influenza e COVID-19. *Nutrienti* 2020, 12, 988. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

39. Sabetta, J.R. ; DePetrillo, P. ; Cipriani, R.J. ; Smardin, J. ; Burns, L.A. ; Landry, M.L. Siero 25-idrossivitamina D e l'incidenza delle infezioni acute del tratto respiratorio virale negli adulti sani. *PLoS ONE* 2010, 5, e11088. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
40. Charoenngam, N. ; Shirvani, A. ; Reddy, N. ; Vodopivec, D.M. ; Apovian, C.M. ; Holick, M.F. Associazione dello stato della vitamina D con la morbilità ospedaliera e la mortalità nei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19. *Endocr. Pratica*. 2021, 27, 271–278. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
41. Liu, Y. ; Clare, S. ; D'erasmo, G.; Heilbronner, A. ; Dash, A. ; Krez, A. ; Zaworski, C. ; Haseltine, K. ; Serota, A. ; Miller, A.; et al. Infezione da vitamina D e SARS-CoV-2: studio SERVE (esposizione a SARS-CoV-2 e ruolo della vitamina D tra i dipendenti ospedalieri). *J. Nutr.* **2023**, 153, 1420–1426. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
42. Martineau, A.R. Vitamina D nella prevenzione o nel trattamento del COVID-19. *Proc. Nutr. Soc.* **2023**, 82, 200–207. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
43. Shah, K. ; Varna, V.P. ; Sharma, U. ; Mavalankar, D. L'integrazione di vitamina D riduce la gravità del COVID-19? Una revisione sistematica. *QJM Int. J. Med.* 2022, 115, 665–672. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
44. Hariyanto, T.I. ; Intan, D. ; Hananto, J.E. ; Harapan, H. ; Kurniawan, A. Supplementazione di vitamina D e risultati COVID-19: una revisione sistematica, meta-analisi e meta-regressione. *Rev. Med. Virol.* 2022, 32, e2269. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
45. Ødum, S.F.; Kongsbak-Wismann, M. Vitamina D e SARS-CoV-2. *Clin di base. Pharmacol. Tossico.* **2023**, 133, 6–15. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Hu, X. L'effetto della vitamina D attiva sul Coronavirus. *Punti salienti Sci. Ing. Tecnologia.* **2023**, 30, 238–245. [[Google Scholar](#)]

[\[CrossRef\]](#)

47. Amico, R. ; Banerjee, M. ; Bhadada, S.K. ; Shetty, A.J. ; Singh, B. ; Vyas, A. Supplementazione di vitamina D e risultati clinici nel COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi. *J. Endocrinol. Investig. 2022, 45, 53–68.* [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
48. Beran, A. ; Mhanna, M. ; Srour, O.; Ayesh, H. ; Stewart, J.M. ; Hjouj, M. ; Khokher, W. ; Mhanna, A.S. ; Ghazaleh, D. ; Khader, Y.; et al. Significato clinico degli integratori di micronutrienti nei pazienti con malattia da coronavirus 2019: una revisione sistematica completa e una meta-analisi. *Clin. Nutr. ESPEN 2022, 48, 167–177.* [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
49. Wang, J. ; Feng, M. ; Ying, S. ; Zhou, J. ; Li, X. Efficacia e sicurezza dell'integrazione di vitamina D per la tubercolosi polmonare: una revisione sistematica e una meta-analisi. *L'Iran. J. Salute pubblica 2018, 47, 466–472.* [\[Google Scholar\]](#)
50. Charan, J. ; Goyal, J.P. ; Saxena, D. ; Yadav, P. Vitamina D per la prevenzione delle infezioni del tratto respiratorio: una revisione sistematica e una meta-analisi. *J. Pharmacol. Farmacotera. 2012, 3, 300–303.* [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
51. Autier, P. ; Gandini, S. Supplementazione di vitamina D e mortalità totale: una meta-analisi di studi controllati randomizzati. *Arco. Stagista. Med.* **2007**, *167*, 1730–1737. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
52. Parisini, A. ; Boni, S. ; Vacca, E.B. ; Bobbio, N. ; Del Puente, F.; Feasi, M. ; Prinapori, R. ; Lattuada, M. ; Sartini, M. ; Cristina, M.L.; et al. Impatto della pandemia di COVID-19 sull'epidemiologia della resistenza agli antibiotici in un'unità di terapia intensiva (ICU): l'esperienza di un centro italiano del nord-ovest. *Antibiotici* **2023**, *12*, 1278. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
53. Petrakis, V. ; Panopoulou, M. ; Rafailidis, P. ; Lemonakis, N. ; Lazaridis, G.; Terzi, I. ; Papazoglou, D. ; Panagopoulos, P. L'impatto della pandemia di COVID-19 sulla resistenza antimicrobica e sulla gestione delle infezioni del flusso sanguigno. *Agenti patogeni* **2023**, *12*, 780.

Disclaimer/Nota dell'editore: le dichiarazioni, le opinioni e i dati contenuti in tutte le pubblicazioni sono esclusivamente quelli dei singoli autori e collaboratori e non di MDPI e/o degli editori. MDPI e/o l'editore/i declinano la responsabilità per qualsiasi danno a persone o proprietà derivante da qualsiasi idea, metodo, istruzione o prodotto a cui si fa riferimento nel contenuto.

© 2024 degli autori. Licenziatario MDPI, Basilea, Svizzera. Questo articolo è un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Condividi e cita

Stile MDPI e ACS

Sartini, M. ; Del Puente, F.; Oliva, M. ; Carbone, A. ; Bobbio, N. ; Schinca, E. ; Giribone, L. ; Cristina, M.L. Supplementazione preventiva di vitamina D e rischio di infezione da COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Nutrients* **2024**, *16*, 679. <https://doi.org/10.3390/nu16050679>

Stile AMA

Sartini M, Del Puente F, Oliva M, Carbone A, Bobbio N, Schinca E, Giribone L, Cristina ML. Supplementazione preventiva di vitamina D e rischio di infezione da COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Sostanze nutritive*. 2024; 16(5):679. <https://doi.org/10.3390/nu16050679>

Chicago/Stile Turabian

Sartini, Marina, Filippo Del Puente, Martino Oliva, Alessio Carbone, Nicoletta Bobbio, Elisa Schinca, Luana Giribone e Maria Luisa Cristina. 2024. "Supplezione preventiva di vitamina D e rischio di infezione da COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi" *Nutrients* 16,

n. 5: 679.<https://doi.org/10.3390/nu16050679>

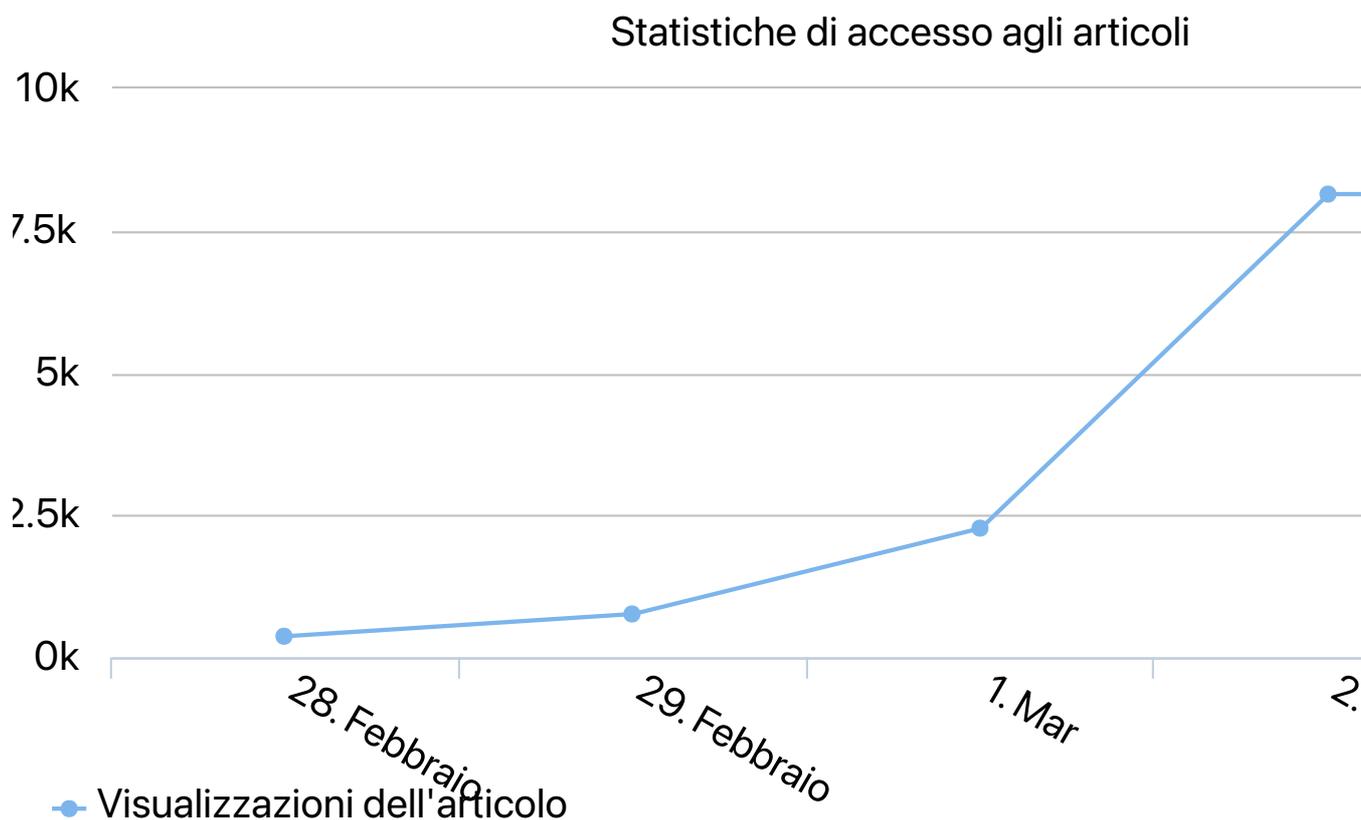
Si noti che dal primo numero del 2016, questa rivista utilizza i numeri degli articoli invece dei numeri di pagina. Vedi ulteriori dettagli [qui](#).

Articolo Metriche

Citazioni

Non sono state trovate citazioni per questo articolo, ma puoi controllare su [Google Scholar](#)

Statistiche di accesso all'articolo



Per ulteriori informazioni sulle statistiche della rivista, clicca [qui](#).

Più richieste dallo stesso indirizzo IP vengono conteggiate come un'unica vista.

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