

Agnieszka Lipińska-Opałka¹, Joanna Milart¹, Jacek Z. Kubiak^{2,3}, Bolesław Kalicki¹

Niedobory witaminy D a przebieg zakażenia SARS-CoV-2

Vitamin D deficiency and the course of SARS-CoV-2 infection

¹ Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

² Zakład Medycyny Regeneracyjnej i Biologii Komórki, Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Warszawa, Polska

³ UnivRennes, UMR 6290, CNRS, Institute of Genetics and Development of Rennes, Cell Cycle Group, Faculty of Medicine, Rennes, Francja

Adres do korespondencji: Agnieszka Lipińska-Opałka, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 236, e-mail: alipinska@wim.mil.pl

Streszczenie

Witamina D jest rozpuszczalnym w tłuszczach hormonem steroidowym, którego główna rola polega na regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, ściśle związanej z kostnieniem i homeostazą kości. Jednak ze względu na obecność jądrowego receptora dla witaminy D (VDR) w większości komórek ludzkiego organizmu wykazuje ona także liczne działania pozakostne. Calcitriol (1,25(OH)₂D) nie tylko wpływa na wzrost i różnicowanie komórek, ale również pobudza układ immunologiczny, np. poprzez modulację produkcji cytokin przeciwzapalnych IL-4 i IL-5. Obecność dużej liczby receptorów VDR stwierdzono m.in. na makrofagach, komórkach dendrytycznych i limfocytach, co można uznać za bardzo mocny argument wskazujący na udział witaminy D w procesach autoimmunologicznych i przeciwzapalnych. W ostatnich miesiącach obserwujemy rozwój pandemii COVID-19. Jednym z najgroźniejszych skutków zakażenia wirusem SARS-CoV-2 jest zespół ostrej niewydolności oddechowej spowodowany aktywacją makrofagów płucnych i tzw. burzą cytokinową. Niedawna analiza obejmująca chorych z COVID-19 sugeruje, że witamina D aktywuje wrodzoną i tłumi nabytą odpowiedź immunologiczną, która poprzez obniżenie poziomu ekspresji cytokin może zmniejszyć nasilenie procesu zapalnego w przebiegu COVID-19. Wśród starszych dzieci i dorosłych niedobory witaminy D są powszechne i obserwowane na całym świecie, również w populacji polskiej. Na podstawie licznych badań ustalono normy stężenia witaminy D w surowicy. Za niedobór uznaje się stężenie poniżej 20 ng/ml, a za stężenie suboptymalne wartości między 20 a 30 ng/ml. Optymalne stężenie witaminy D mieści się w granicach 30–50 ng/ml.

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, COVID-19, witamina D, makrofagi

Abstract

Vitamin D is a fat-soluble steroid hormone. Its main role is to regulate calcium and phosphate levels, which are strictly associated with ossification and bone homeostasis. However, due to the presence of a nuclear vitamin D receptor (VDR) in the majority of cells of the human body, vitamin D also displays multiple effects beyond the bones. Calcitriol (1,25(OH)₂D) not only affects cell growth and differentiation, but also stimulates the immune system by, for example, modulating the production of IL-4 and IL-5 anti-inflammatory cytokines. High numbers of VDRs have been found on macrophages, dendritic cells and lymphocytes, among other cells, which can be considered a very strong argument for the participation of vitamin D in autoimmune and anti-inflammatory processes. In recent months we have been witnessing the development of the COVID-19 pandemic. One of the most dangerous consequences of SARS-CoV-2 infection is acute respiratory distress syndrome caused by the activation of lung macrophages and the so-called cytokine storm. A recent study on COVID-19 patients suggests that vitamin D activates the innate immune response and suppresses the acquired immune response; the resultant decreased cytokine expression can reduce the severity of inflammation associated with COVID-19. Among older children and adults, vitamin D deficiency is widespread and observed worldwide, including in the Polish population. Based on numerous studies, normal serum vitamin D levels were established. Vitamin D concentration below 20 ng/mL is considered deficient and a level between 20 and 30 ng/mL is regarded as suboptimal. An optimal vitamin D concentration is 30–50 ng/mL.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, vitamin D, macrophages

WSTĘP

Pierwsze przypadki zachorowań wywołanych wirusem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) odnotowano w grudniu 2019 roku w Wuhan w Chinach. Od tego czasu choroba COVID-19 (*coronavirus disease 19*) rozprzestrzeniła się na całym świecie, osiągając skalę pandemii⁽¹⁾. Szczególnie narażone na jej ciężki przebieg są osoby chorujące przewlekle, na choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyce, choroby układu oddechowego oraz osoby po 60. roku życia. Do chwili obecnej nie jest znane leczenie celowane na ten typ wirusa, natomiast są już dostępne pierwsze szczepionki. Dlatego tak ważne jest określenie czynników łagodzących przebieg choroby i mogących zmniejszyć śmiertelność. Witamina D wykazuje udowodniony wpływ na zmniejszenie częstości i ciężkości infekcji układu oddechowego, dlatego należy rozważyć jej rolę w patogenezie i przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2⁽²⁾.

METABOLIZM WITAMINY D

Witamina D jest rozpuszczalnym w tłuszczach hormonem steroidowym, którego główna rola polega na regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Istnieją trzy formy witaminy D: kalcyferol, który w naturze występuje głównie w tłuszczu rybim, ergokalcyferol, występujący w roślinach, i cholekalcyfrol, który jest syntetyzowany endogennie^(3,4).

Pod wpływem promieniowania UVB o długości fali 280–315 nm z obecnego w keratynocytach skóry 7-dehydrocholesterolu (prowitamina D) powstaje prewitamina D. Jest ona niestabilna termodynamicznie i ulega szybkiej transformacji do cholekalcyferolu. Ten łączy się z białkiem wiążącym witaminę D (*vitamin D binding protein*, DBP) i jest transportowany do wielu narządów^(4,5). Synteza skórna witaminy D jest uzależniona od kąta padania promieni słonecznych, pory dnia oraz stosowania środków blokujących dostęp promieni UVB do głębszych warstw skóry. W Polsce synteza skórna jest możliwa od połowy kwietnia do połowy września; największa ma miejsce w środkowej części dnia, kiedy słońce znajduje się w zenicie. Stosowanie środków ze wskaźnikiem ochrony przeciwsłonecznej (*sun protection factor*, SPF) o wartościach powyżej 8 (SPF 8) powoduje skuteczną blokadę produkcji cholekalcyferolu^(3,5).

W mitochondriach i mikrosomach komórek wątroby cholekalcyferol za pomocą 25-hydroksylazy ulega hydroksylacji do 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D). Katalizatorami tego procesu są kompleksy CYP27A1 (mitochondria) i CYP2R1 (mikrosomy), a także enzymy cytochromu P450: CYP3A4 i CYP2J3⁽³⁾.

Produkcja 25(OH)D nie podlega ścisłej regulacji. Zwiększona synteza skórna oraz doustna suplementacja witaminy D wpływają na zwiększenie stężenia 25(OH)D w surowicy. Z uwagi na stosunkowo długi okres półtrwania (około 3 tygodni) i stabilność chemiczną ten metabolit wykorzystywany jest do oceny zasobów witaminy D w organizmie^(3,6).

W dalszym etapie w kanalikach proksymalnych nerki za pomocą 1 α -hydroksylazy 25(OH)D jest przekształcana do 1,25(OH)₂D (kalcytriolu). Związek ten stanowi aktywną biologicznie formę witaminy D. Proces ten jest katalizowany przez kompleks CYP27B1⁽³⁾. Okres półtrwania 1,25(OH)₂D jest krótki, wynosi tylko 4–6 godzin, dlatego tego markera nie wykorzystuje się do oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D^(3–6). Produkcja kalcytriolu (1,25(OH)₂D) podlega ścisłej regulacji i jest zależna od stężeń wapnia i fosforanów w surowicy.

Możliwość produkcji 1,25(OH)₂D wykazano również w innych narządach, tkankach i komórkach, np. w makrofagach, osteoblastach, keratynocytach, w prostatie, jelicie grubym, gruczołach sutkowych, a także w łożysku. Celem produkcji tego metabolitu w narządach innych niż nerka jest przypuszczalnie regulacja różnych procesów biologicznych, np. wzrostu i apoptozy, angiogenezy czy różnicowania komórek układu immunologicznego⁽³⁾.

Katabolizm zarówno 25(OH)D, jak i 1,25(OH)₂D odbywa się za pomocą 24-hydroksylazy (CYP24A1). Powstaje nieaktywna forma trihydroksywitaminy 1,24,25(OH)₃D. Stężenie 24-hydroksylazy jest regulowane przez 1,25(OH)₂D poprzez jądrowy receptor dla witaminy D (*vitamin D receptor*, VDR)⁽³⁾. Kalcytriol wiąże się z VDR, regulując za pomocą wiązania z DNA aktywność około 2000 genów, które wchodzą w skład wielu szlaków metabolicznych. Udowodniono, że kalcytriol (1,25(OH)₂D) nie tylko wpływa na wzrost i różnicowanie komórek, ale również pobudza układ immunologiczny (np. moduluje produkcję cytokin przeciwzapalnych – interleukin IL-4 i IL-5)^(5–7).

ROLA WITAMINY D W UKŁADZIE ODPORNOŚCIOWYM

Obecność VDR i aktywność 1 α -hydroksylazy stwierdzono praktycznie we wszystkich tkankach i komórkach organizmu, w tym w makrofagach, komórkach dendrytycznych i limfocytach, co sugeruje istotny udział witaminy D w procesach autoimmunologicznych i przeciwzapalnych^(6–8).

W monocytach i makrofagach można także znaleźć receptory szlaku Toll (*toll-like receptors*, TLR), które podlegają regulacji poprzez obszary elementów odpowiedzi na witaminę D (*vitamin D response elements*, VDREs), umożliwiające połączenie z VDR. W ten sposób powstają tzw. naturalne antybiotyki: katelicyna i defensyna, które kodują peptydy przeciwdrobnoustrojowe, zmniejszające szybkość replikacji wirusa i promujące chemotaksję makrofagów i innych komórek odpornościowych w stanach zapalnych⁽⁹⁾.

Jedną z niedawno udowodnionych funkcji VDR jest wpływ na rozwój, różnicowanie i funkcje komórek T i komórek dendrytycznych⁽¹⁰⁾. Badania na myszach wykazały, że ich komórki pozbawione receptora VDR (*vitamin D receptor knockout*, VDR-KO) prezentują bardziej wyrażoną reakcję prozapalnych komórek efektorowych Th17, odpowiedzialnych za wytwarzanie prozapalnej IL-17.

Natomiast zwiększenie ekspresji VDR hamuje transkrypcję genu IL-2 i dzięki temu zapobiega przeciążeniu układu odpornościowego^(10,11).

Ostatnie badania wykazały, że makrofagi, w tym makrofagi w pęcherzykach płucnych, odgrywają kluczową rolę w rozwoju tzw. burzy cytokinowej w płucach chorych z COVID-19 za sprawą obecności na ich powierzchni 1 α -hydroksylazy CYP27B1, która przekształca nieaktywną formę witaminy D w jej aktywny metabolit 1,25(OH)₂D. Metabolit ten wiąże się z VDR makrofagów⁽¹²⁾. Wykazano, że w modelu mysim pozabawienie makrofagów VDR osłabia odpowiedź immunologiczną w przypadku uszkodzenia skóry i skutkuje utrudnionym gojeniem się ran⁽¹³⁾. W badaniach przeprowadzonych na myszach Zhang i wsp.⁽¹⁴⁾ stwierdzili, że suplementacja witaminy D zwiększyła ekspresję aktywowanego mitogenu promotora kinazy białkowej fosfatazy-1 (*mitogen-activated protein kinase phosphatase 1*, MKP-1), co w konsekwencji zahamowało wytwarzanie prozapalnej IL-6 i czynnika martwicy nowotworu α (*tumour necrosis factor α* , TNF- α) w monocytach i makrofagach. Nadal nie wiadomo, czy wskutek połączenia z witaminą D receptory VDR zostają zlokalizowane na stałe w jądrze komórkowym, czy przemieszczają się między jądrem a cytoplazmą⁽¹⁵⁾. Badania nad przewlekłą zapalną chorobą płuc – mukowiscydozą – wykazały, że witamina D, działając poprzez swoje receptory, zwiększa transkrypcję przeciwzapalnego genu fosfatazy białkowej o podwójnej specyficzności 1 (*dual specificity protein phosphatase 1*, DUSP1), który zmniejsza ekspresję prozapalnej chemokiny IL-8, wytwarzanej przez nadmiernie reaktywne makrofagi⁽¹⁶⁾. Wyniki te sugerują duży potencjał terapeutyczny witaminy D w leczeniu zapalnych chorób płuc. Ponadto niedawna analiza obejmująca chorych z COVID-19 sugeruje, że witamina D aktywuje wrodzoną i tłumi nabytą odpowiedź immunologiczną, która poprzez obniżenie poziomu ekspresji cytokin może zmniejszyć nasilenie procesu zapalnego w przebiegu COVID-19⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Wykazano również, że witamina D, promując rozwój telogenicznych komórek dendrytycznych i supresyjnych indukowanych regulatorowych limfocytów T (iTreg) odpowiadających za równowagę immunologiczną, zapobiega potencjalnej nadmiernej reakcji układu odpornościowego^(10,19). VDR ma również kluczowe znaczenie dla prawidłowej funkcji mitochondriów i zapobiega zwiększonej aktywności oddechowej oraz produkcji reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species*, ROS), które są ważnymi aktywatorami reakcji prozapalnej w makrofagach⁽²⁰⁻²²⁾. Już sto lat temu, w erze przedantybiotykowej, w leczeniu gruźlicy wykorzystywano ekspozycję na słońce lub spożywanie oleju rybnego, które powodowały wzrost stężenia witaminy D w organizmie. Również obecnie suplementacja witaminy D jest stosowana jako leczenie uzupełniające w gruźlicy płuc⁽²³⁾.

Analiza danych chorych na COVID-19 z całego świata wskazuje na ryzyko cięższego przebiegu choroby u pacjentów z ciężkim niedoborem witaminy D⁽¹⁶⁾.

Jednym z najgroźniejszych skutków zakażenia SARS-CoV-2 jest rozwój zespołu ostrej niewydolności oddechowej (*acute*

Określenie stanu niedoboru	Stężenie 25(OH)D w surowicy		
	Jednostki miary	nmol/l	ng/ml
Deficyt		0–50	0–20
Stężenie suboptymalne		50–75	20–30
Stężenie optymalne		75–125	30–50
Stężenie wysokie		125–250	50–100
Stężenie potencjalnie toksyczne		>250	>100
Stężenie toksyczne		>500	>200

Tab. 1. Ocena stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy

respiratory distress syndrome, ARDS), spowodowanego aktywacją makrofagów płucnych i tzw. burzą cytokinową. Indukcja makrofagów może przebiegać dwiema drogami: zewnętrzną i wewnętrzną. Obie są ściśle związane z aktywacją receptora enzymu konwertującego angiotensynę 2 (*angiotensyn-converting enzyme 2*, ACE2)^(23,24).

Obecnie wiadomo, że dzieci rzadziej ulegają zakażeniu SARS-CoV-2 i częściej chorują bezobjawowo lub objawy są u nich mniej nasilone niż u dorosłych⁽²⁵⁻²⁷⁾. Układ odpornościowy noworodków i bardzo małych dzieci nie jest jeszcze w pełni rozwinięty⁽²⁸⁾, a ich wrodzona odpowiedź immunologiczna, oparta na monocytach, makrofagach, komórkach dendrytycznych i neutrofilach, jest stosunkowo słaba i związana z wyraźnie niższą odpowiedzią cytokinową niż u dorosłych^(27,28).

Wśród starszych dzieci i u dorosłych niedobory witaminy D są powszechne i obserwowane na całym świecie, również w populacji polskiej. Na podstawie licznych badań ustalono normy stężenia witaminy D w surowicy (tab. 1).

Za obserwowany w populacji deficyt witaminy D odpowiada przypuszczalnie postępująca zmiana trybu życia, przede wszystkim dłuższe przebywanie w pomieszczeniach zamkniętych, a tym samym krótsza ekspozycja na promieniowanie słoneczne. Szczególnie narażone na niedobór witaminy D są osoby chorujące przewlekłe⁽²⁹⁾.

W 2013 roku zespół ekspertów, na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa, opracował wytyczne dotyczące suplementacji witaminy D dla Europy Środkowej – rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka jej deficytu. Dane te zostały zaktualizowane w 2018 roku (tab. 2–4)⁽²⁹⁾.

U pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie niedoborem witaminy D suplementacja powinna trwać do uzyskania optymalnych wartości stężenia 25(OH)D w surowicy (30–50 ng/ml), jednak nie krócej niż miesiąc – najlepiej od 1 do 3 miesięcy⁽²⁹⁾.

WNIOSKI

Wydaje się, że wpływ witaminy D na modulację procesu zapalnego i hamowanie nadmiernej odpowiedzi immunologicznej może mieć znaczenie w łagodzeniu przebiegu infekcji wirusowych, w tym również zakażenia

Wiek	Zalecana dawka witaminy D	Uwagi
0.–6. miesiąc życia	400 IU/dobę (10,0 µg/dobę)	Suplementacja witaminy D powinna być wprowadzona już w pierwszych dniach życia
6.–12. miesiąc życia	400–600 IU/dobę (10,0–15,0 µg/dobę)	Dawka wyliczona na podstawie zawartości witaminy D w diecie dziecka
1–18 lat	600–1000 IU/dobę (15,0–25,0 µg/dobę)	Dawka zalecana: • w okresie od września do kwietnia • przez cały rok, jeśli w okresie letnim nie ma zapewnionej wystarczającej skórnej syntezy witaminy D Dawka zależy od masy ciała
18–65 lat	800–2000 IU/dobę (20,0–50,0 µg/dobę)	Dawka zalecana: • w okresie od września do kwietnia • przez cały rok, jeśli w okresie letnim nie ma zapewnionej wystarczającej skórnej syntezy witaminy D Dawka zależy od masy ciała
>65 lat	800–2000 IU/dobę (20,0–50,0 µg/dobę)	Suplementacja zalecana przez cały rok ze względu na obniżoną syntezę skórną witaminy D

Tab. 2. Rekomendacje dotyczące suplementacji witaminy D w populacji ogólnej

Grupa	Dawka witaminy D	Uwagi
Kobiety planujące ciążę	800–2000 IU/dobę (20,0–50,0 µg/dobę)	Najpóźniej w drugim trymestrze ciąży. Do rozważenia włączenie zalecanej dawki zaraz po potwierdzeniu ciąży. Do rozważenia monitorowanie stężenia witaminy D i modyfikacja dawki (cel – stężenie w surowicy 25(OH)D 30–50 ng/ml lub 75–125 nmol/l)
Kobiety w ciąży i karmiące	1500–2000 IU/dobę (37,5–50,0 µg/dobę)	

Tab. 3. Rekomendacje dotyczące suplementacji witaminy D u kobiet planujących ciążę, kobiet w ciąży i karmiących

Grupa ryzyka niedoboru witaminy D	Zalecana dawka witaminy D	Uwagi
Dzieci przedwcześnie urodzone	400–800 IU/dobę (10–20 µg/dobę)	Suplementacja w zalecanej dawce do uzyskania wieku korygowanego 40 tygodni, następnie zgodnie z zaleceniami dla dzieci w wieku 0.–6. miesiąca życia. Suplementacja wskazana od 1. doby życia/od 1. doby żywienia enteralnego
Dzieci i młodociani pacjenci z otyłością (BMI >90. percentyla dla wieku i płci)	1200–2000 IU/dobę (30–50 µg/dobę)	Dawka zalecana: • w okresie od września do kwietnia • przez cały rok, jeśli w okresie letnim nie ma zapewnionej wystarczającej skórnej syntezy witaminy D Dawka zależna od stopnia otyłości
Osoby dorosłe, otyłe (BMI >30)	1600–4000 IU/dobę (40–100 µg/dobę)	Dawka zalecana przez cały rok, nawet pomimo odpowiedniej ekspozycji na światło słoneczne w okresie letnim. Dawka zależna od stopnia otyłości
Osoby o ciemnej karnacji	1000–2000 IU/dobę (25–50 µg/dobę)	Dawka zalecana przez cały rok, zależna od masy ciała
Osoby pracujące w nocy	1000–2000 IU/dobę (25–50 µg/dobę)	Dawka zalecana przez cały rok, zależna od masy ciała

BMI – body mass index, wskaźnik masy ciała.

Tab. 4. Rekomendacje dotyczące suplementacji witaminy D w grupach ryzyka jej niedoboru^(14,15)

wirusem SARS-CoV-2. Grupę narażoną na szczególnie ciężki przebieg choroby i wysoką śmiertelność stanowią osoby, u których często obserwuje się niedobory witaminy D (osoby w starszym wieku, przewlekle chorujące). Suplementacja witaminy D może więc być skutecznym środkiem łagodzenia procesów chorobowych w COVID-19.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Centers for Disease Control and Prevention: COVID-19. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html> [cited: 23 January 2020].
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL et al.: Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12: 988.
- Zerwekh JE: Vitamin D metabolism and stones. In: Rao NP, Preminger GM, Kavanagh JP (eds.): *Urinary Tract Stone Disease*. Springer, London 2011: 169–179.
- Holick MF, Chen TC, Lu Z et al.: Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 28–33.
- Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K et al.: 1,25-(OH)₂D-24 hydroxylase (CYP24A1) deficiency as a cause of nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 649–657.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB et al.: Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 125–135.
- Watkins RR, Lemonovich TL, Salata RA: An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93: 363–368.
- Bugadze L, Manjavidze N, Jorjoliani L: Asthma control status and lung function in relation to vitamin D level in children with bronchial asthma. *Georgian Med News* 2018; 283: 115–118.
- Kuźmińska MP: Witamina D a układ oddechowy. *Post Nauk Med* 2012; 25: 241–246.
- Kongsbak M, Levring TB, Geisler C et al.: The vitamin D receptor and T cell function. *Front Immunol* 2013; 4: 148.
- Bruce D, Yu S, Ooi JH et al.: Converging pathways lead to overproduction of IL-17 in the absence of vitamin D signaling. *Int Immunol* 2011; 23: 519–528.
- Adams JS, Sharma OP, Gacad MA et al.: Metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1856–1860.
- Song L, Papaioannou G, Zhao H et al.: The vitamin D receptor regulates tissue resident macrophage response to injury. *Endocrinology* 2016; 157: 4066–4075.
- Zhang Y, Leung DYM, Richers BN et al.: Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012; 188: 2127–2135.
- Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F et al.: Vitamin D₃: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011; 134: 123–139.
- Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A et al.: The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.08.20058578.
- Aranow C: Vitamin D and the immune system. *J Investig Med* 2011; 59: 881–886.
- Goncalves-Mendes N, Talvas J, Dualé C et al.: Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo-controlled trial. *Front Immunol* 2019; 10: 65.
- Griffin MD, Lutz W, Phan VA et al.: Dendritic cell modulation by 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃ and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6800–6805.
- Ricca C, Aillon A, Bergandi L et al.: Vitamin D receptor is necessary for mitochondrial function and cell health. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1672.
- Rendra E, Riabov V, Mossel DM et al.: Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. *Immunobiology* 2019; 224: 242–253.
- Chen W, Sandoval H, Kubiak JZ et al.: The phenotype of peritoneal mouse macrophages depends on the mitochondria and ATP/ADP homeostasis. *Cell Immunol* 2018; 324: 1–7.
- Naik AL, Rajan MG, Manjrekar PA et al.: Effect of DOTS treatment on vitamin D levels in pulmonary tuberculosis. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: BC18–BC22.
- Lai CC, Shih TP, Ko WC et al.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105924.
- Balasubramanian S, Rao NM, Goenka A et al.: Coronavirus disease (COVID-19) in children – what we know so far and what we do not? *Indian Pediatr* 2020; 57: 435–442.
- Cristiani L, Mancino E, Matera L et al.: Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000749.
- Kuchar E, Załęski A, Wronowski M et al.: Children were less frequently infected with SARS-CoV-2 than adults during 2020 COVID-19 pandemic in Warsaw, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020: 1–7.
- Kloc M, Ghobrial RM, Kuchar E et al.: Development of child immunity in the context of COVID-19 pandemic. *Clin Immunol* 2020; 217: 108510.
- Rusińska A, Pludowski P, Walczak M et al.: Zasady suplementacji i leczenia witaminą D – nowelizacja 2018 r. *Stand Med Pediatr* 2018; 15: 531–559.