

Serum Vitamin D Concentrations in CoVID19 Patients

Hossein Azadeh¹,
Akbar Hedayatizadeh-Omran²,
Majid Saeedi³,
Laleh Vahedi-Larijani⁴,
Hossein Mehravaran⁵,
Keyvan Heydari⁶

¹ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Rheumatology Division, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Gastrointestinal Cancer Research Center, Non-Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Pulmonary and Critical Care Division, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 8, 2020 ; Accepted March 7, 2021)

Abstract

Background and purpose: Vitamin D deficiency is highly prevalent in Iran. Death toll due to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is high in this country. The purpose of the present investigation was to provide more information on the relationship between serum levels of vitamin D in confirmed cases of COVID-19 in north of Iran.

Materials and methods: This cross-sectional descriptive study was performed in COVID-19 patients (n=80) attending Sari Imam Khomeini Hospital, Iran 2020, who were confirmed for COVID-19 infection with CT-Scan or RT-PCR. Seventy healthy individuals were also examined as the control group. SPSS V19 was applied for data analysis.

Results: In this study, 80 patients with COVID-19 (mean age: 57.22 ± 17.44 years old) and 70 healthy individuals (mean age: 48.69 ± 12.99 years) were studied. There were 38 and 35 males in these two groups, respectively. Serum Vitamin D levels were significantly lower in patients with COVID-19 than those in the control group (18.72 ± 12.53 vs. 30.86 ± 15.19 ng/ml, $P < 0.001$).

Conclusion: This study showed that serum levels of Vitamin D were lower in patients with COVID-19 than healthy individuals and frequency of Vitamin D deficiency was higher in these patients. Hence, further studies are needed to clarify the role of serum Vitamin D concentrations in patients with COVID-19 infection.

Keywords: Vitamin D, COVID-19, SARS CoV-2, cholecalciferol

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (195): 30-36 (Persian).

* Corresponding Author: Keyvan Heydari - Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: K1heydari96@Gmail.com)

سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به CoVID-19

حسین آزاده^۱اکبر هدایتی زاده عمران^۲مجید سعیدی^۳لاله واحدی لاریجانی^۴حسین مهرآوران^۵کیوان حیدری^۶

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D در کشور ایران و همچنین میزان بالای مرگ و میر مرتبط با کووید در شمال ایران، بررسی سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ و مقایسه آن با افراد سالم در این مطالعه انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی - مقطعی در سال ۱۳۹۹ و بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) ساری، که بیماری ایشان توسط CT-Scan یا RT-PCR تایید شده است، انجام شد. ۷۰ نفر از افراد غیر مبتلا به کووید ۱۹ نیز به عنوان گروه مقایسه مورد بررسی قرار گرفتند. از نرم افزار SPSS Ver. 19 برای آنالیز آماری استفاده شد.

یافته‌ها: طی این مطالعه توصیفی، ۸۰ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ (با میانگین سنی $57/22 \pm 17/44$ سال) و ۷۰ نفر به عنوان گروه مقایسه (با میانگین سنی $48/69 \pm 12/99$ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. در دو گروه کووید ۱۹ مثبت و شاهد، به ترتیب ۳۸ نفر و ۳۵ نفر مذکر بودند. سطح سرمی ویتامین D در گروه بیماران مبتلا به کووید ۱۹ به طور معناداری نسبت به افراد گروه مشاهده پایین تر بود (به ترتیب $18/72 \pm 12/53$ و $30/86 \pm 15/19$ نانوگرم بر میلی لیتر، $P=0/001$).

استنتاج: نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ نسبت به افراد سالم پایین تر بوده و فراوانی کمبود ویتامین D در این بیماران بالاتر است. لذا توصیه می شود با انجام مطالعات جامع تر به بررسی دقیق تر نقش ویتامین D در این بیماران پرداخته شود.

واژه های کلیدی: ویتامین D، کووید ۱۹، SARS CoV-2، کوله کلسیفرول

مقدمه

بیماری کرونا جدید توسط ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2) ایجاد شده است. اولین مورد این بیماری در دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین مشاهده شد (۱) و در نهایت توسط سازمان جهانی بهداشت به

E-mail: K1heydari96@gmail.com

مؤلف مسئول: کیوان حیدری - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، کمیته تحقیقات دانشجویی

۱. استادیار بیماری های روماتولوژی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری های غیر واگیر، علوم دانشگاه پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۳. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۴. دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۵. استادیار بیماری های ریه بالغین، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۶. دانشجو پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۹/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۹/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۱۲/۱۷

عنوان یک پاندمی معرفی شد (۲). از آنجایی که تا به حال درمان مناسب و کارآمدی برای بیماران مبتلا به COVID19 معرفی نشده است، شناسایی افرادی که ریسک بالای ابتلا به این بیماری را دارند، از اهمیت بالایی برخوردار است؛ زیرا با شناسایی افراد در معرض ریسک بالای ابتلا به بیماری و همچنین افراد در معرض ریسک بالای ابتلا به فرم شدید این بیماری، می‌توان راه کارهای پیشگیری کافی برای این افراد اعمال کرد. از طرف دیگر با توجه به تعداد بالای بیماران مبتلا به COVID19 و کلاپس سیستم بهداشت و درمان در بسیاری از کشورها، شناسایی بیمارانی که ریسک بالای نیاز به خدمات ICU دارند، می‌تواند در جهت تریاز بهتر بیماران و تخصیص بهتر منابع، کمک کننده باشد (۳).

مطالعات انجام شده، رابطه بین کمبود ویتامین D و بروز عفونت مجاری تنفسی فوقانی و مرگ و میر ناشی از کروناویروس جدید را نشان داده‌اند (۵،۴). پیش از این نیز مطالعات متعددی رابطه بین سطوح پایین ویتامین D و نرخ بالای ابتلا به سایر انواع عفونت‌های تنفسی مورد بررسی قرار داده‌اند (۶). ویتامین D با روش‌های متعددی، ایمنی ذاتی و ادپتیو را تحت تاثیر قرار می‌دهد، به‌طوری که گیرنده‌های ویتامین D به‌طور مستمر در سطح سلول‌های اپیتلیال و همچنین سلول‌های سیستم ایمنی از قبیل مونوسیت‌ها و ماکروفاژها بیان می‌شود. از این رو احتمال آن وجود دارد که ویتامین D نقش حفاظتی علیه COVID19 داشته باشد (۷). علاوه به موارد گفته شده، یکی از نقش‌های ویتامین D، سرکوب آزادسازی بیش از حد سایتوکاین‌های التهابی می‌باشد که ممکن است منجر به بروز طوفان سایتوکاینی شود. این عارضه یکی از علل مهم مرگ و میر و عوارض ناشی از COVID19 می‌باشد (۸).

یافته‌های مطالعات مختلف نشان‌دهنده وجود تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید در مقایسه با افراد سالم بود (۱۰،۹). در یک مطالعه

متاآنالیز نیز نشان داده شد که کسر زیادی از بیماران کووید دارای Deficiency یا Insufficiency ویتامین D می‌باشند (۱۱). با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D در کشور ایران (۱۲) و همچنین میزان بالای مرگ و میر مرتبط با کووید در شمال ایران، در جهت شناخت عوامل تاثیرگذار بر روی بروز و شدت بیماری، در مطالعه حاضر به بررسی غلظت خونی ویتامین D در بیماران مبتلا به COVID19 و ارتباط آن با مرگ و میر مرتبط با کووید و میزان بستری در بخش ICU و همچنین مقایسه آن با گروه کنترل پرداختیم.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه توصیفی-مقطعی می‌باشد که با بررسی بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) شهرستان ساری در سال ۱۳۹۹ انجام پذیرفت. نمونه آماری این مطالعه شامل ۸۰ نفر از بیماران مبتلا به کرونا ویروس بوده و ابتلا ایشان توسط یک پزشک متخصص و با استفاده از CT اسکن و یا RT-PCR تایید شده بود، می‌باشد. جهت ورود به مطالعه از بیماران رضایت‌نامه آگاهانه اخذ شد. بیماران در دو گروه مورد بررسی قرار گرفتند، یک گروه از بیماران که به دلیل کرونا بستری و با حال عمومی خوب ترخیص شده‌اند و گروه دیگر از بیماران که بستری و بعد به ICU منتقل شدند. یک گروه کنترل از بیماران مورد بررسی در مطالعه‌ای که قبل از وقوع اپیدمی کرونا انجام شده است، به‌عنوان گروه مقایسه در نظر گرفته شد، با انتخاب این گروه کنترل احتمال وجود عفونت با ویروس SARS-Cov-2 در افراد گروه مقایسه وجود ندارد (۱۳). اطلاعات سن و جنس و سطح ویتامین D بیماران مذکور در دسترس بوده و برای مقایسه مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه ویتامین D با مقیاس نانوگرم بر میلی‌لیتر گزارش شد. سطوح ویتامین D در سه دسته کمبود (کم‌تر از ۱۰ ng/ml)، عدم کفایت (بین ۱۰-۲۰ ng/ml) و نرمال (بیش‌تر از ۲۰ ng/ml) مورد بررسی قرار گرفت. حجم

نمونه با پیش بینی $P=0/7$ و $d=0/1$ و سطح اطمینان ۹۵ درصد و با استفاده از فرمول کوکران ۸۰ نفر در گروه بیماران کووید ۱۹ تعیین گردید. معیار خروج مصرف ویتامین D در یک ماه گذشته بود. مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران و با کد مرجع IR.MAZUMS.REC.1399.189 تصویب شد. نحوه نمونه گیری در گروه بیماران به صورت در دسترس بود. سن، جنس و پیامد نهایی بیماران ثبت شد و سپس اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS Version 19 و آزمون های آماری T-test، chi-square و Anova مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. P کم تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

طی این مطالعه ۸۰ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ (با میانگین سنی $17/44 \pm 57/22$ سال) و ۷۰ نفر به عنوان گروه مقایسه (با میانگین سنی $12/99 \pm 48/69$ سال) مورد بررسی قرار گرفتند ($P=0/002$). در دو گروه کووید ۱۹ مثبت و مقایسه به ترتیب ۳۸ نفر و ۳۵ نفر مذکر بودند ($P=0/879$). سطح سرمی ویتامین D در گروه بیماران مبتلا به کرونا ویروس ۲۰۱۹ به طور معناداری نسبت به افراد گروه مشاهده پایین تر بود (به ترتیب $12/53 \pm 18/72$ در برابر $15/19 \pm 30/86$ واحد، $P=0/000$). طی بررسی وضعیت ویتامین D در دو گروه مورد بررسی مشخص شد کمبود ویتامین D در گروه مشاهده به طور معنی داری نسبت به گروه مبتلا به کووید ۱۹ کم تر بود ($P=0/000$). (جدول شماره ۱). همبستگی بین مقدار ویتامین D و طول مدت بستری بیماران وجود نداشت ($r=0/099$ ، $P=0/473$).

طی این مطالعه پیامد نهایی ۶۵ بیمار در دسترس بود که از این تعداد ۵۵ نفر (۸۵ درصد) بهبود یافته و ۱۰ نفر (۱۵ درصد) نیز فوت شدند. میانگین سطح ویتامین D در

این دو گروه از بیماران تفاوت معناداری نداشت ($P=0/803$). فراوانی افرادی که کمبود ویتامین D داشتند و همچنین فراوانی بیماران با سطح ویتامین D نرمال، در گروه بهبود یافته نسبت به گروه فوت شده بیش تر بود، اما تفاوت گفته شده از لحاظ آماری معنادار نبود ($P=0/355$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: وضعیت ۲۵ هیدروکسی ویتامین سرمی در گروه های

مورد مطالعه

متغیر	کووید مثبت	کووید منفی	سطح معنی داری
سن (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	$57/22 \pm 17/44$	$48/69 \pm 12/99$	۰/۰۰۲
جنسیت (مرد/زن)	۴۲/۳۸	۳۵/۳۵	۰/۸۷۰
ویتامین D سرمی (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	$18/72 \pm 12/53$	$30/86 \pm 15/19$	۰/۰۰۰
*کمبود ویتامین D، تعداد (درصد)	(۶۰) ۴۸	(۲۸) ۲۰	
**عدم کفایت ویتامین D، تعداد (درصد)	(۲۵) ۲۰	(۱۷) ۱۲	۰/۰۰۰
ویتامین D نرمال، تعداد (درصد)	(۱۵) ۱۲	(۵۴) ۳۸	

* Deficiency

** Insufficiency

اطلاعات بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU)

مربوط به ۶۴ نفر در دسترس بود که از این تعداد ۱۸ نفر (۲۸ درصد) در ICU بستری شده و ۴۶ نفر (۷۲ درصد) نیز نیاز به بستری در ICU نداشتند. طی بررسی انجام شده، تفاوت سطح سرمی ویتامین D بین بیماران این دو گروه معنی دار نبود ($P=0/844$). براساس آنالیز انجام شده مشخص شد که وضعیت ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ که نیاز به بستری در ICU داشتند و بیمارانی که نیاز به بستری در ICU پیدا نکردند، تفاوت معنی داری نداشت ($P=0/449$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: وضعیت ۲۵ هیدروکسی ویتامین سرمی در گروه های

مورد مطالعه بر اساس پیامد نهایی

متغیر	فوت شده	بهبود یافته	سطح معنی داری
ویتامین D سرمی (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	$18/30 \pm 10/14$	$19/45 \pm 13/87$	۰/۸۰۳
*کمبود ویتامین D، تعداد (درصد)	(۵۰) ۵	(۶۰) ۳۳	۰/۳۵۵
**عدم کفایت ویتامین D، تعداد (درصد)	(۲۰) ۴	(۲۰) ۱۱	
ویتامین D نرمال، تعداد (درصد)	(۱۰) ۱	(۲۰) ۱۱	
متغیر	ICU	غیر ICU	سطح معنی داری
ویتامین D سرمی (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	$20/00 \pm 10/27$	$19/26 \pm 14/43$	۰/۸۴۴
*کمبود ویتامین D، تعداد (درصد)	(۵۵) ۱۰	(۵۹) ۲۷	۰/۴۴۹
**عدم کفایت ویتامین D، تعداد (درصد)	(۱۷) ۳	(۲۶) ۱۲	
ویتامین D نرمال، تعداد (درصد)	(۲۸) ۵	(۱۵) ۷	

* Deficiency

** Insufficiency

بحث

در مطالعه حاضر به بررسی سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ و گروه کنترل که از بین افراد سالم انتخاب شد، پرداخته شد. نتایج این مطالعه نشان‌دهنده کاهش معنادار میانگین سطح سرمی ویتامین D در بیماران کووید ۱۹ مثبت بود. بعد از ماه‌ها تحقیق و بررسی بر روی جنبه‌های مختلف کووید ۱۹، فاکتورهای متعددی مانند جنسیت مذکر، سن بالاتر، بیماری‌های قلبی-عروقی، هایپرتانسیون، بیماری مرمی ریوی، چاقی و بیماری مزمن کلیوی موثر در پیامدهای نهایی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ شناخته شده است (۱۵، ۱۴). لازم به ذکر است که یکی از شرایط بسیار تاثیرگذار در سیر بیماری کووید ۱۹، کمبود ویتامین D می‌باشد. مطالعات مختلف نشان‌دهنده رابطه میان کمبود ویتامین D و بیماری‌هایی نظیر بدخیمی‌ها، دیابت، هایپرتانسیون و بیماری‌های قلبی عروقی هستند (۱۸-۱۶).

در مطالعه Im و همکاران که به بررسی وضعیت ویتامین‌ها و املاح در بیماران مبتلا به کرونا ویروس ۲۰۱۹ پرداخته است، مشابه نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر، مشخص شد که سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری پایین‌تر است. از طرف دیگر در این مطالعه فراوانی کمبود ویتامین D به‌طور معناداری در گروه مبتلایان به کووید ۱۹ بالاتر بود (۱۰). مطالعه متآنالیز قاسمیان و همکاران نیز نشان داد که کسر قابل توجهی از بیماران مبتلا به کووید ۱۹، از کمبود و عدم کفایت ویتامین D رنج می‌برند که این امر خود با افزایش ریسک ابتلا به کووید ۱۹ نیز مرتبط است (نسبت شانس ۱/۳۳، بازه اطمینان ۱/۷۵ - ۱/۰۱) (۱۱). برخلاف مطالعه ما، در مطالعه Faul و همکاران نشان داده شد که سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به کرونا ویروس که در نهایت نیاز به بستری در ICU داشتند، نسبت به بیمارانی که با تظاهرات خفیف‌تر در

بخش عمومی بستری بودند، پایین‌تر بود (۲۲). شواهد ارتباط بین کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و پیامدهای ضعیف بیماری در مطالعات متعددی گزارش شده است (۲۱-۱۹).

بر اساس مطالعه Baktash و همکاران که به بررسی وضعیت ویتامین D سرمی و پیامدهای نهایی بیماری بیماران مسن مبتلا به کووید ۱۹ پرداخته است، بیمارانی که سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D پایین‌تر داشتند، نسبت به بیماران همسن که مکمل ویتامین D دریافت کرده و سطح سرمی ویتامین D آن‌ها نرمال بود، پیامد نهایی نامطلوب‌تری داشتند (۲۱). در مطالعه ما نیز سطح سرمی ویتامین D در بیماران فوت شده و بیماران بهبود یافته در دو گروه بیماران بستری و غیر بستری در ICU مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت که در نهایت تفاوت معناداری در سطح سرمی ویتامین D بین گروه‌های مزبور مشاهده نشد (۲۲). تفاوت مشاهده شده در نتایج مطالعه حاضر و مطالعات منتشر شده می‌تواند ناشی از عوامل مختلفی از جمله سن بیماران مورد بررسی، وجود یا عدم وجود بیماری زمینه‌ای در داوطلبان مطالعه و همچنین دریافت مکمل‌های حاوی ویتامین D باشد. برای مثال مطالعه Baktash و همکاران فقط به بررسی بیماران مسن پرداخته بود (۲۱).

نتایج این پژوهش نشان داد که شیوع کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بیش‌تر بوده و میانگین سطح سرمی آن نیز در این بیماران به‌طور معنی‌داری پایین‌تر است. طی بررسی انجام شده مشخص شد که تفاوتی بین میانگین سطح سرمی ویتامین D و وضعیت ویتامین D در بیماران بدحال و بیماران با حال عمومی بهتر وجود ندارد.

از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به انجام مطالعه در یک مرکز درمانی و به‌صورت تک‌مرکزی اشاره کرد. لذا با توجه به محدودیت‌های این پژوهش توصیه می‌شود با انجام مطالعات با حجم نمونه بالاتر و بررسی عوامل مداخله‌گر به ارزیابی دقیق‌تر نقش ویتامین D در بیماری کووید ۱۹ و ارتباط آن با شدت بیماری،

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی مازندران و پرسنل محترم بیمارستان امام خمینی (ره) ساری قدردانی می‌گردد.

پرداخته شود. از نقاط قوت مطالعه حاضر مقایسه با نمونه‌های قبل از وقوع کرونا بود که به‌طور قطع می‌شد از عدم ابتلای آن‌ها مطمئن بود.

References

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* 2020; 26(4): 450-452.
- McIntosh K, Hirsch M, Bloom A. Coronavirus disease 2019(COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. *Lancet Infect Dis* 2021.
- Rhodes J, Dunstan F, Laird E, Subramanian S, Kenny RA. COVID-19 mortality increases with northerly latitude after adjustment for age suggesting a link with ultraviolet and vitamin D. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020; 3(1): bmjnph-2020-000110.
- Kohlmeier M. Avoidance of vitamin D deficiency to slow the COVID-19 pandemic. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020.
- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch intern Med* 2009; 169(4): 384-390.
- Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Reviews in medical virology* 2017; 27(1): e1909.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*. 2020; 395(10229): 1033-1034.
- Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 561-565.
- Im JH, Je YS, Baek J, Chung M-H, Kwon HY, Lee J-S. Nutritional status of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int J Infect Dis* 2020; 100: 390-393.
- Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The Role of Vitamin D in The Age of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis Along with an Ecological Approach. *MedRxiv* 2020.
- Tabrizi R, Moosazadeh M, Akbari M, Dabbaghmanesh MH, Mohamadkhani M, Asemi Z, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Med Sci* 2018; 43(2): 125-139 (Persian).
- Hedayatizadeh Omran A, Janbabaei G, Alizadeh Navaei R, Amjadi O, Izadi JM, Omrani Nava V. Association between pre-chemotherapy serum levels of vitamin D and clinicopathologic findings in gastric cancer. *Caspian J Intern Med* 2020; 11(3): 290-294.

14. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The lancet Diabetes & Endocrinology* 2020; 8(10): 823-833.
15. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2020.
16. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, Lambert L, Holton KF, Hoffman AR, et al. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4): 1214-1222.
17. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005; 62(3): 265-281.
18. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-specific SARS-CoV-2 mortality: among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis d. *Int J Mol Sci* 2020; 21(8): 2948.
19. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). Available at SSRN 3571484. 2020.
20. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020; 12(5): 1359.
21. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van Den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J* 2020.
22. Faul J, Kerley C, Love B, O'Neill E, Cody C, Tormey W, et al. Vitamin D deficiency and ARDS after SARS-CoV-2 infection. *Ir Med J* 2020; 113(5): 48.