



Revisión

Vitamina D y polimorfismos de los genes VDR y GC en la severidad y mortalidad por COVID-19. Una revisión sistemática

Vitamin D and polymorphisms of VDR and GC genes in the severity and mortality from COVID-19. A systematic review

Giulia Camporesi¹, Regina Hernández Payró¹, Tania Levy Esses¹, María José Peláez Samperio¹, Adrián Macho-González², Francisco J. Sánchez-Muniz²

¹Alumnos de la asignatura Nutrición personalizada: interacción dieta-genes. Grado de Nutrición Humana y Dietética. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

²Departamento de Nutrición y Ciencias de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Resumen

Estudios previos han señalado una posible relación entre la deficiencia de la vitamina D y la severidad de la enfermedad promovida por el SARS-CoV-2, reduciendo las complicaciones respiratorias y cardiovasculares causadas por una respuesta exacerbada del sistema inmune. Esta vitamina ejerce múltiples funciones que dependen de la presencia y niveles de diferentes proteínas, como el receptor de la vitamina D (VDR) y la proteína de unión de la vitamina D (DBP), y de la existencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de los genes que codifican a estas proteínas. El objetivo de esta revisión es evaluar si algunos SNP de VDR y GC son factores de riesgo de las formas más severas de la enfermedad COVID-19 y si condicionan la respuesta a la suplementación con vitamina D. Se realizó una búsqueda en PubMed, Google Scholar y Scielo, encontrándose que son escasos los genotipados en pacientes afectados por COVID-19, aunque algunos trabajos hallan una relación entre diferentes alelos y la severidad de la enfermedad. Destaca el polimorfismo Apal del gen VDR, el cual alelo menor "a" aumenta el riesgo de mortalidad por COVID-19 (OR = 11,828, CI: 2.493-56.104, p = 0,002). La divergencia de resultados en la eficacia de la suplementación de vitamina D sugiere la necesidad de un mayor número de estudios. En conclusión, el estudio de polimorfismos VDR y GC resulta fundamental para tratar eficazmente la deficiencia de vitamina D y en particular en la protección frente a COVID-19. Se necesitan estudios bien diseñados para dilucidar si los niveles plasmáticos de vitamina D juegan un papel de casualidad o causalidad.

Palabras clave:

Vitamina D. COVID-19.
Genes VDR y GC.
Polimorfismos. Mortalidad.
Severidad.

Abstract

Previous studies have pointed to a possible relationship between vitamin D deficiency and the severity of the disease promoted by SARS-CoV-2, reducing respiratory and cardiovascular complications caused by a hyperreaction of the immune system known as "cytokine storm". This vitamin exerts multiple functions that depend on the presence and levels of different proteins, such as the vitamin D receptor (VDR) and the vitamin D binding protein (DBP), and the existence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the genes that encode these proteins. The objective of this review is to assess whether some VDR and GC SNPs are risk factors for the most severe forms of COVID-19 disease and whether they condition the response to vitamin D supplementation. A search was performed in PubMed, Google Scholar and Scielo, finding that genotypes in patients affected by COVID-19, were rarely performed, although some studies find a relationship between different alleles and the severity of the disease. The Apal polymorphism of the VDR gene stands out, as the minor allele "a" increases the risk of mortality from COVID-19 (OR = 11.828, CI: 2,493-56,104, p = 0.002). Results divergency in the efficacy of vitamin D supplementation suggest the need for a larger number of studies. In conclusion, the study of VDR and GC polymorphisms seems essential to effectively treat vitamin D deficiency and particularly to protect against COVID-19. Well-designed studies are needed to elucidate whether plasma vitamin D levels play a role of casuality or causality.

Keywords:

Vitamina D. COVID-19.
Mortality. Severity. VDR and
GC genes. Polymorphisms.

Recibido: 23/06/2022 • Aceptado: 27/09/2022

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Camporesi G, Hernández Payró R, Levy Esses T, Peláez Samperio MJ, Macho-González A, Sánchez-Muniz FJ. Vitamina D y polimorfismos de los genes VDR y GC en la severidad y mortalidad por COVID-19. Una revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2022;39(6):1397-1407

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04299>

Correspondencia:

Francisco J. Sánchez-Muniz. Departamento de Nutrición y Ciencias de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Plaza Ramón y Cajal, s/n. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid
e-mail: frasan@ucm.es

INTRODUCCIÓN

En marzo de 2020 el brote de la enfermedad de COVID-19 fue declarado pandemia, al haber causado una elevada mortalidad en el mundo. Hasta la fecha de hoy, se han descrito siete olas que conllevaron el contagio de 12,3 millones de personas en España entre las cuales ha habido 160.000 fallecidos (1). La gravedad de la enfermedad se ha relacionado con la presencia de factores de riesgo como la edad, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares o cáncer (2). Los casos más severos se han caracterizado por la presencia de neumonía, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), miocarditis, daño renal agudo y sobreinfecciones bacterianas (3). La causa más frecuente de mortalidad de esta enfermedad es la microtrombosis, debida a la llamada "tormenta de citoquinas", una hiperreactividad del sistema inmune que se produce en respuesta a la infección (3). Desde que se declaró la pandemia hasta la fecha, el número de publicaciones sobre SARS-CoV-2/COVID-19 ha crecido exponencialmente. Sin embargo, algunos aspectos relacionados con la patología y su tratamiento han sido poco estudiados, existiendo un número relativamente limitado de publicaciones.

La evidencia actual indica un papel importante de la vitamina D en la regulación de la respuesta inmune, que ha permitido hipotetizar que su deficiencia puede tener consecuencias en el curso de la enfermedad de COVID-19. La deficiencia de vitamina D también se ha definido por muchos como una "pandemia", dada su relación con la severidad de diferentes patologías; sin embargo, su importancia clínica no se ha concretado hasta el límite de establecer medidas de salud pública que ayuden a evitar dicha deficiencia.

Según Szeto y cols. (4) existen diversos factores de riesgo que tienen que ver con la incidencia y gravedad de la COVID-19, como la latitud norte, la edad avanzada, las razas no caucásicas y la hipertensión arterial y la diabetes. Estos factores tienen mucha relación con los niveles plasmáticos de la vitamina D, lo que sugiere la relación entre infección por COVID-19 y la deficiencia de esta vitamina. Sin embargo, los resultados de ese trabajo (4), considerado preliminar, no demuestran relación significativa entre los niveles plasmáticos de vitamina D y la severidad de COVID-19 (4).

Liu y cols. (5) reportaron resultados contradictorios respecto a la posible asociación significativa entre el déficit de vitamina D y la severidad de la COVID-19. La existencia de interacción entre déficit de vitamina D con la edad de los pacientes y con la gravedad de la infección por COVID-19, sugiere que la deficiencia de esta vitamina puede tener mayor relevancia en pacientes más jóvenes (6).

Los niveles plasmáticos de vitamina D dependen de la ingesta de dicha vitamina y de la producción endógena tras la exposición solar. Dado los riesgos de la exposición solar, y en particular el daño que pueden causar los rayos UV, se prefiere recurrir a la suplementación de la vitamina D para elevar los niveles plasmáticos como prevención en el desarrollo de enfermedades. A este respecto, existen estudios epidemiológicos

que aportan información puntual sobre la posible eficacia de este tratamiento en diferentes patologías (7). Por ello, durante la pandemia de COVID-19, ha ido creciendo el interés sobre la suplementación de vitamina D como parte del tratamiento de la enfermedad (8,9).

Un aspecto relevante es que el significado clínico de la deficiencia de vitamina D, así como las causas de esta, están condicionados por la genética de cada individuo, lo que puede provocar que niveles plasmáticos similares de vitamina D tengan acciones y efectos diferentes. Por ello, el estudio de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) más relevantes de los genes que participan en el metabolismo y en la acción de la vitamina D, parece de gran importancia. Los SNP más estudiados son los del gen del receptor de la vitamina D (VDR, de sus siglas en inglés *vitamin D receptor*) y del gen GC que codifica la globulina de unión a la vitamina D (DBP, *vitamin D binding protein*). A este respecto se encuentran numerosos estudios que describen una asociación positiva entre ciertos polimorfismos del VDR y el desarrollo de enfermedades como la enfermedad de Crohn (10), diferentes tipos de cáncer (11) y, enfermedad de Alzheimer (12).

En lo que concierne al VDR, su rol es fundamental para la acción de la vitamina D como regulador de la expresión génica. Por eso, los polimorfismos del VDR pueden afectar a la acción de la vitamina D, modificando tanto la estructura misma del receptor como sus niveles de expresión en las regiones reguladoras. Por otro lado, el gen GC codifica para DBP, que es la principal proteína de transporte para todos los metabolitos de la vitamina D (13). La DBP es altamente polimórfica y sus diferentes variantes tienen un significado clínico (14) y por ello se considerará en esta revisión.

El sistema inmunitario genera citoquinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias en respuesta a infecciones virales y bacterianas, como se observa en pacientes con COVID-19. La aparición y la gravedad de SDRA en pacientes infectados por SARS-CoV-2 es una afección potencialmente mortal y un factor determinante del pronóstico. Los pacientes con SDRA padecen de inflamación pulmonar, secreción mucosal espesa en las vías respiratorias y liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias por células efectoras inmunitarias (15). Este último, es uno de los mecanismos fisiopatológicos principales que contribuyen a la severidad o aumento en la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 (16,17) (Fig. 1).

El segundo mecanismo fisiopatológico involucrado en el SDRA es la activación del sistema renina-angiotensina por una disminución de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La inflamación local o sistémica puede activar el sistema renina-angiotensina de manera negativa, alterando la producción endógena de enzimas transformadoras de angiotensina II, ECA/ECA2 (18). La disminución de la disponibilidad de ECA2 durante SARS-CoV-2 induce daños pulmonares y la infección se vuelve más letal, conduciendo a acumulación excesiva de neutrófilos, una mayor permeabilidad vascular y edema pulmonar (19).

La activación de la respuesta inmune frente a la infección de SARS-CoV-2 está en parte relacionada a la activación del VDR,

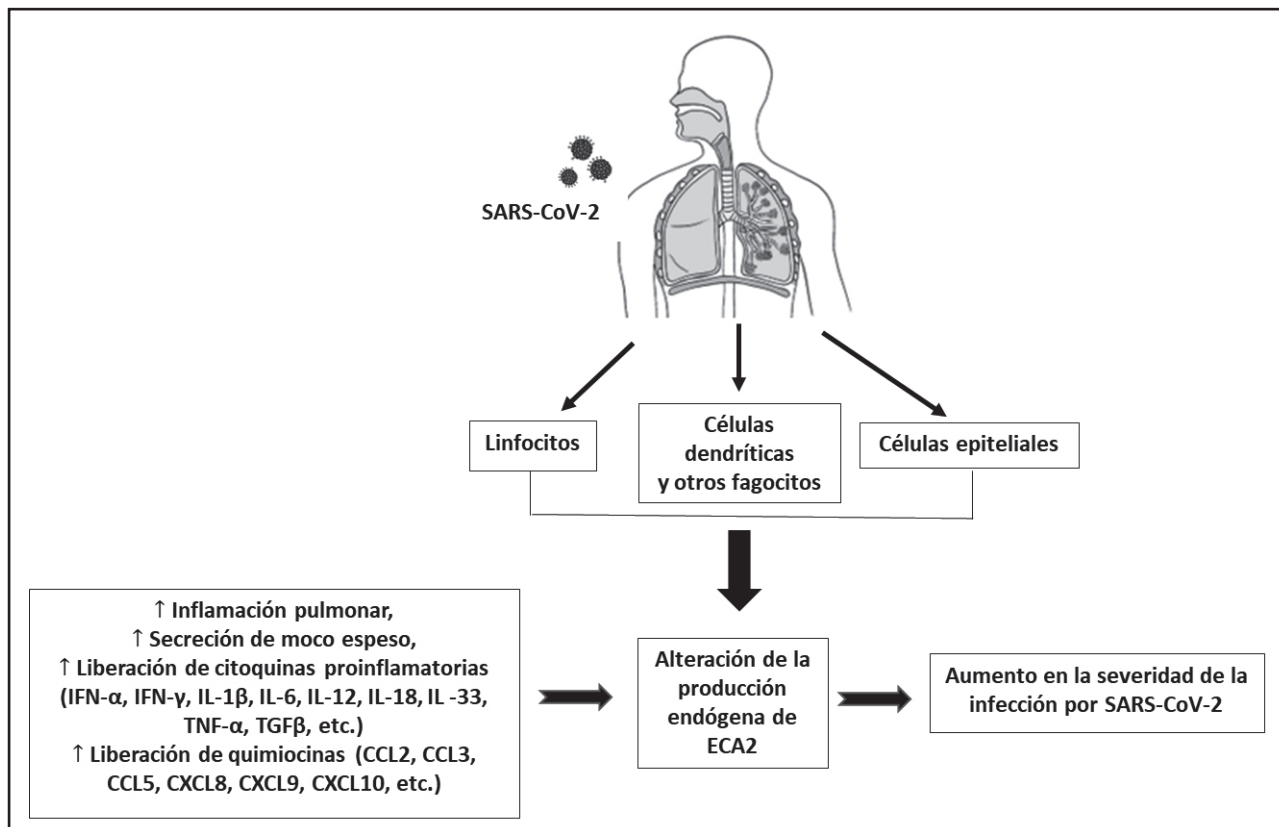


Figura 1.

Mecanismos fisiopatológicos por los que aumenta la severidad por SARS-CoV-2. La infección está caracterizada por una "tormenta de citoquinas" debida a una hiperreactividad del sistema inmune. Además, la inflamación altera el sistema renina-angiotensina con la consiguiente disminución de ECA2, que induce daño pulmonar e incrementa la severidad de la infección (CCL o CXCL: ligando de quimiocina; ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2; IFN: interferón; IL: interleucina; TNF: factor necrótico tisular) (Figura original diseñada por los autores de la revisión).

que a su vez se encuentra en gran medida en las células inmunitarias que se localizan en el tracto respiratorio (linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, monocitos, células dendríticas y células epiteliales). En diferentes estudios se ha estudiado el rol de la expresión génica inducida por el VDR y la vitamina D en la disminución de algunas complicaciones respiratorias como la lesión pulmonar aguda y el SDRA (20,21).

Aunque existen muchos factores que regulan o disparan la producción de citocinas por las células inmunitarias (p. ej., activación de los receptores de tipo Toll, que detectan la presencia de bacterias, virus y hongos, y desencadenan vías de señalización que estimulan la producción de diferentes mediadores (22); la presencia de obesidad central (23); cambios en la permeabilidad intestinal (24,25), se ha señalado recientemente como función no clásica de la vitamina D u hormona D su papel sobre el sistema inmune y la respuesta inflamatoria (26-28). El 25(OH)D (calcidiol), es la principal forma circulante de vitamina D y debe transformarse en su forma activa 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) en el epitelio bronquial y en las células inmunitarias, con la ayuda de la enzima D-1α-hidroxilasa (CYP27B1), que a su vez es

activada por citoquinas y ligandos de receptores tipo Toll (29). La hormona D sintetizada en los macrófagos se une al VDR que a su vez forma el heterodímero VDR-RXR (VDR, receptor de la vitamina D; RXR, receptor X retinoide). Este se une a los elementos de respuesta a vitamina D (VDRE) ubicados en la región promotora del gen y promueve la síntesis de péptidos antivirales en el epitelio respiratorio como las β2-defensinas y la catelicidina, reforzando la capacidad de defensa a nivel de la mucosa (30). Con respecto al sistema renina-angiotensina implicado en la ARDS, la 1,25(OH)₂D/VDR es un regulador negativo importante. Inhibe la producción de ECA e induce la actividad de ECA2 con efecto protector sobre los pulmones debido a la mayor degradación de la angiotensina II (21) (Fig. 2). A través de estos mecanismos la vitamina D reduce la producción de citoquinas proinflamatorias y contrarresta la hiperactivación del sistema inmunitario adaptativo posterior a la infección viral (19).

Por tanto, dado que se ha encontrado niveles deficitarios de vitamina D en pacientes afectados de SARS-CoV-2, se especula que una deficiencia de vitamina D podría agravar las complicaciones por SARS-CoV-2 (4,5,19,20,27,31).

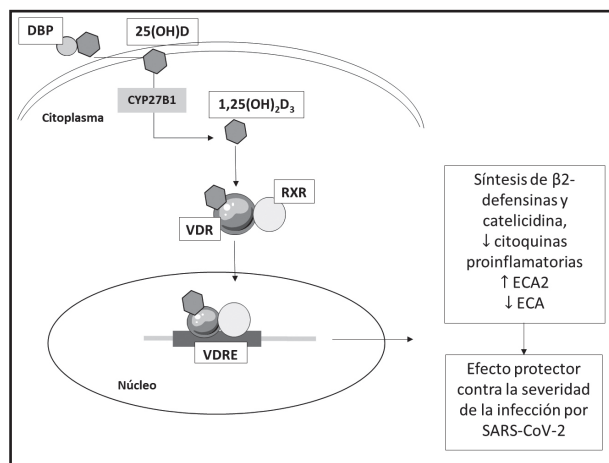


Figura 2.

Efecto protector de la vitamina D debido a la activación del VDR y a la expresión de proteínas antiinflamatorias. La vitamina D (25(OH)D) circula unida a una globulina (DBP). La vitamina D se libera en el citoplasma y transforma en 1,25-(OH)₂D₃ por acción del citocromo CYP27B1. La presencia de 1,25-(OH)₂D₃ permite la activación del VDR, formación del heterodímero VDR-RXR, unión del 1,25-(OH)₂D₃ al heterodímero VDR-RXR y translocación al núcleo para unirse al elemento de respuesta VDRE. Esto resulta en la expresión de citoquinas antiinflamatorias, disminución de la síntesis de citoquinas proinflamatorias, aumento de la expresión de ECA2 e inhibición simultánea de ECA. Por consiguiente, el estado inflamatorio mejora teniendo lugar un efecto protector contra el empeoramiento de la enfermedad (VDR: receptor de la vitamina D; RXR: receptor X retinoide; VDRE: elemento de respuesta a la vitamina D; ECA: enzima convertidora de la angiotensina; ECA2: enzima convertidora de la angiotensina 2; 25(OH)D: calcidiol; CYP27B1: citocromo responsable de la conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D₃; 1,25(OH)₂D₃: calcitriol. DBP: glicoproteína de unión a la vitamina D) (Figura original diseñada por los autores de la revisión).

OBJETIVO E HIPÓTESIS

El objetivo de esta revisión es conocer la evidencia científica de algunos factores genéticos que pueden determinar la actividad de la vitamina D y determinar si los polimorfismos de los genes VDR y GC están relacionados con las formas más graves de la patología. La hipótesis de esta revisión es que tales polimorfismos se asocian con la severidad de la enfermedad de COVID-19, y que, por ello, su estudio es fundamental para el tratamiento personalizado de los pacientes. En consecuencia, la revisión se realizará considerando la posible relación entre los polimorfismos de los genes VDR y GC y la severidad de la infección por SARS-CoV-2.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en el periodo marzo a agosto de 2022 en las bases de datos PubMed, Google Scholar y Scielo. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales (cohorte y casos-control) tanto en inglés como en español, que cumplieron con los siguientes criterios: pacientes diagnosticados con COVID-19 por pruebas de PCR o

antígeno e inclusión de valores de vitamina D sérica previo y posterior al tratamiento eventual. En la selección de artículos no se tuvo en cuenta el género, edad, etnia, nacionalidad, ni la gravedad de la enfermedad. Se excluyeron los estudios donde se analizaron los efectos de otros tipos de coronavirus como SARS y MERS.

En la figura 3 se detallan los motivos de búsqueda, inclusión y exclusión de estudios. Se seleccionaron las siguientes palabras claves: “vitamin D” AND “COVID 19” AND “polymorphism”, “VDR” AND “COVID 19” AND “polymorphism” y “DBP” AND “COVID 19” AND “polymorphism”.

RESULTADOS

IMPLICACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES VDR Y GC EN LAS INFECCIONES VIRALES

Los diferentes polimorfismos de los genes VDR y GC que codifican para estas proteínas (Fig. 4) pueden modificar la eficiencia de la señalización de la vitamina D, determinando respuestas diferentes frente a niveles similares plasmáticos de dicha vitamina. Como hemos comentado, la vitamina D participa en los mecanismos de inmunidad induciendo la expresión de genes “diana” a través de la activación del VDR. La diferente respuesta a los niveles de vitamina D depende, entre otros mecanismos, del propio VDR, y de los polimorfismos del gen VDR.

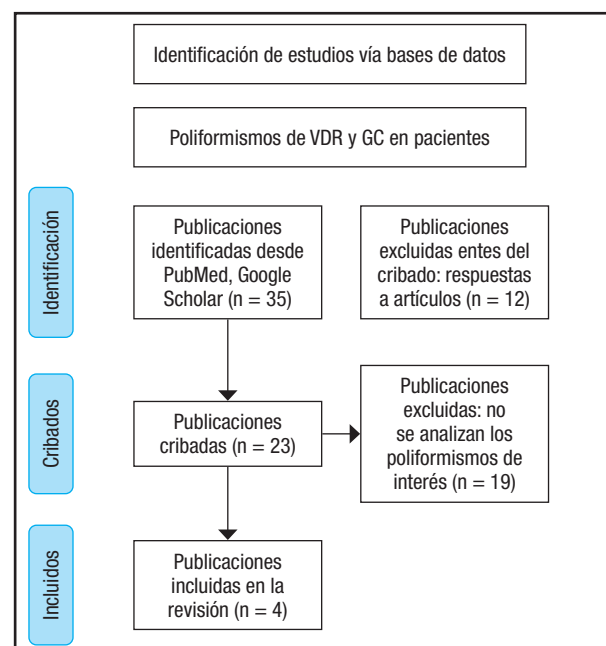


Figura 3.

Diagrama de selección de los estudios seleccionados e incluidos en esta revisión. Se señala el marco de actuación. Polimorfismos de VDR y GC (VDR: gen que codifica al receptor de la vitamina D; GC: gen que codifica la globulina de transporte de la vitamina D).

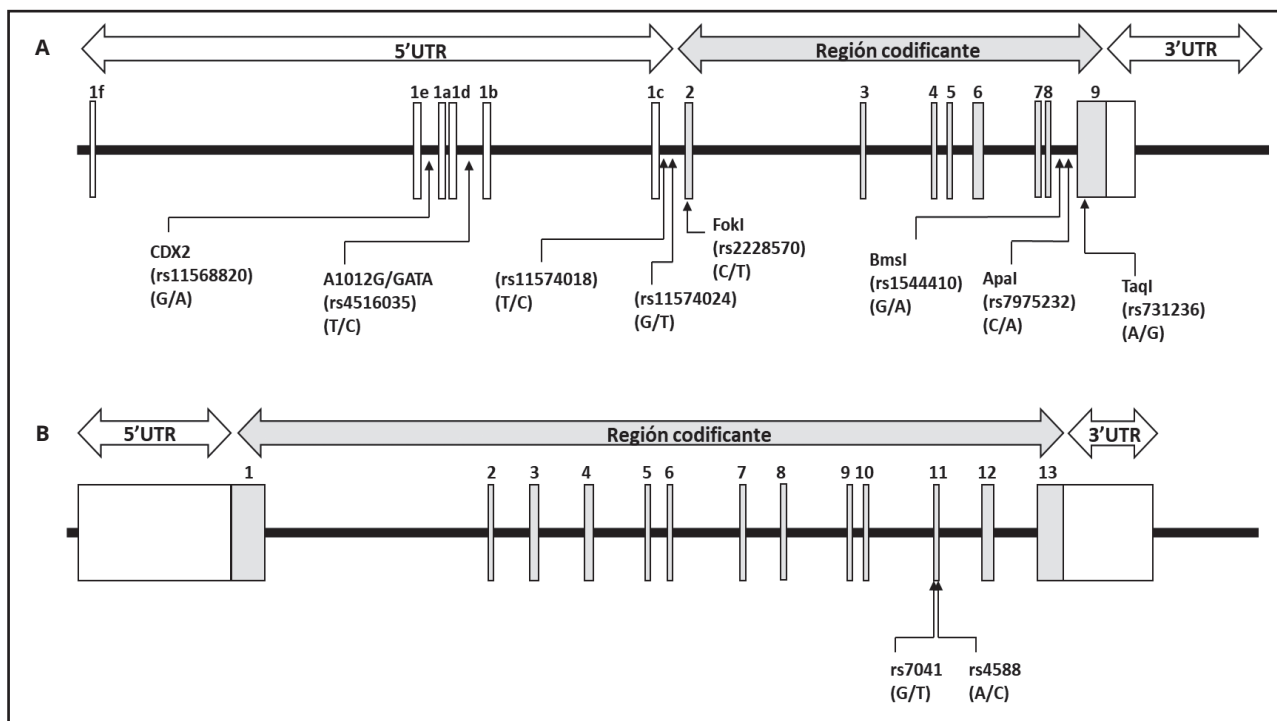


Figura 4.

A. Polimorfismos del gen VDR en el brazo largo del cromosoma 12, 12q14, relacionados con la severidad de la enfermedad COVID-19 (Cdx: alelo de riesgo "A"; A1012F/GATA: alelo de riesgo "C"; rs11574018: alelo de riesgo "T"; rs11574024: alelo de riesgo "G"; FokI: alelo de riesgo "T"; BmsI: alelo de riesgo "G"; ApaI: alelo de riesgo "C" (47) y "A" (48); TaqI: alelo de riesgo "A"). B. Polimorfismos del gen GC localizado en el brazo largo del cromosoma 4 4q12-13 relacionados con la severidad de la enfermedad COVID-19 (rs7041: alelo de riesgo "T"; rs4588: alelo de riesgo "G") (Figura original diseñada por los autores de la revisión).

La mayoría de los estudios sobre las variantes de VDR se han centrado en la asociación entre polimorfismos y la severidad de diferentes enfermedades.

En lo que concierne a las infecciones virales, se han descrito asociaciones con la severidad de las enfermedades con seis polimorfismos comunes (32).

El gen VDR se sitúa en el brazo largo del cromosoma 12, en la posición 12q12-q14. En la región 3'UTR se han identificado los polimorfismos rs1544410 (Bms I) (33), rs7975232 (Apa I) (34) y rs731236 (Taq I) (33). Ninguno de estos polimorfismos afecta a la estructura del receptor, pero influyen en la estabilidad del mRNA producido (35,36). Por ejemplo, el polimorfismo rs7975232 (Apa I) afecta la traducción del mRNA de VDR a través de modificaciones en los sitios de "splicing" (37).

En la región 5'UTR se encuentran dos polimorfismos: a) en posición rs11568820 el Cdx; y b) en posición rs4516035, el A1012G. El polimorfismo Cdx se localiza en el promotor del gen VDR en el lugar de unión del factor de transcripción Cdx-2. Se asocia a la alteración del control mediado por la vitamina D en linfocitos T (38) y se encuentra relacionado con los niveles de metilación del gen VDR (39). El polimorfismo A1012G se localiza en una modificación del factor de transcripción GATA-3 implicado en la polarización de linfocitos T hacia Th2 (40) y los diferentes alelos se han relacionado con una mayor susceptibilidad a HIV (41).

Otro polimorfismo, el rs2228570 asociado a FokI, se ha encontrado en el exón II y afecta a la estructura del receptor, determinando que el genotipo FF, respecto al genotipo ff, codifique una proteína VDR a la que le faltan tres aminoácidos (42). Se ha encontrado una relación positiva significativa entre el polimorfismo ff y un mayor riesgo de padecer infecciones respiratorias del tracto inferior en niños pequeños (43). Esta asociación puede ser explicada por una modificación en la interacción TFIIIB-VDR (factor de transcripción II B-receptor de la vitamina D) con la consiguiente alteración en la eficacia de transcripción en las células inmunes (44).

En lo que concierne a la DBP, una globulina Gc responsable del transporte de la vitamina D en el plasma y codificada por el gen GC, se han estudiado diferentes polimorfismos que pueden tener relevancia a nivel clínico. El gen GC se ubica en el brazo largo del cromosoma 4, en la posición 4q12-q13. Se han encontrado más de 120 polimorfismos, pero los más frecuentes son rs7041 y rs4588. Estos polimorfismos determinan las tres principales variantes del gen GC: Gc1F, Gc1S (indicados en otros trabajos como DBP1F [rs7041-T (ASP), rs4588-C (Thr)] y DBP1S [rs7041-G (ASP), rs4588-C (Thr)]) y Gc2 (indicada en otros trabajos como DBP2 [rs7041-T (ASP), rs4588-A (Lys)]) (13). La afinidad por la vitamina D es cuatro veces mayor en el polimorfismo Gc1F que en Gc2 y dos veces más alta que en Gc1S (45), lo que determina diferentes niveles de vitamina D en plasma de-

pendiendo del alelo. Leuridsen y cols. encontraron niveles plasmáticos más elevados de vitamina D en portadores del genotipo Gc1-1, intermedios en Gc1-2 y más bajos en Gc2-2 (46).

RELACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES VDR Y GC CON LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Teniendo en cuenta las relaciones comentadas en el epígrafe anterior, y la sintomatología de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, en los últimos años se ha estudiado la posible relación de estos polimorfismos y la severidad de la enfermedad de COVID-19. Las tablas I y II resumen los resultados más relevantes de los estudios donde se sugiere relación entre los polimorfismos en los genes VDR y GC y la severidad de la enfermedad.

Abdollahzadeh y cols. (47), en una investigación realizada en una muestra de 500 iraníes con diagnóstico positivo de

COVID-19 confirmado a través de RT-PCR, estudiaron diferentes polimorfismos de VDR. La muestra se dividió en tres grupos: asintomáticos, con síntomas leves y con síntomas graves. Para algunos polimorfismos (Apal, Bsml, Tru9I, FokI, CDX2, EcoRV) (Tabla I y Fig. 4), estos autores encontraron una asociación significativa entre la prevalencia de un alelo y la pertenencia al grupo de asintomáticos o de síntomas leves o graves (47). En otro estudio, Apaydin y cols. (48) clasificaron a 295 pacientes, con diagnóstico positivo de COVID-19 confirmado a través de RT-PCR e ingresados en el hospital, en dos grupos, uno que presentaban síntomas leves y otro con síntomas más severos. Como grupo control se consideraron los datos de individuos registrados en el banco de datos del mismo hospital. Recientemente Jafarpoor y cols. (49) estudiaron una muestra de 188 pacientes hospitalizados con diagnóstico positivo de COVID-19 y un grupo control de 218 individuos no hospitalizados con síntomas que indicaban una probabilidad de padecer de la COVID-19.

Tabla I. Estudios en que se evalúa la presencia de polimorfismos de del gen que codifica la proteína del receptor de la vitamina D (VDR) en pacientes con diagnóstico positivo a SARS-CoV-2 y la relación con la severidad de la enfermedad

Referencia	Población	Tipo de estudio	Polimorfismo	Resultados
Abdollahzadeh R, et al. (47)	n = 500 Hombres 58,6% Grupos: - Asintomáticos - Síntomas leves - Síntomas moderados/ graves	Estudio de cohorte observacional (mayo-septiembre, 2020)	Apal (rs7975232); Bsml (rs1544410); BglI (rs739837); TaqI (rs731236); Tru9I (rs757343); FokI (rs2228570); CDX2 (rs11568820); EcoRV (rs4516035)	Apal: dificultad respiratoria ($p < 0,001$); asma ($p = 0,034$) Bsml: enfermedad renal crónica ($p = 0,010$) Tru9I: vómito ($p = 0,031$); dificultad respiratoria ($p = 0,04$); hipertensión ($p = 0,030$) FokI: fiebre e hipertensión ($p = 0,027$) CDX2: dificultad respiratoria ($p = 0,022$); hipertensión ($p = 0,036$); diabetes ($p = 0,042$) EcoRV: diabetes ($p < 0,001$)
Apaydin T, et al. (48)	n = 295 Hombres 57,3% Grupos: - Síntomas leves - Síntomas moderados - Síntomas graves	Estudio de cohorte observacional (abril-octubre, 2020)	Apal (rs7975232); TaqI (rs731236); Bsml (rs1544410); FokI (rs2228570)	Apal: genotipo aa y riesgo de mortalidad (OR = 11,828, CI: 2,493-56,104, $p = 0,002$) TaqI: genotipo TT más frecuente en ingresados en la UCI (OR = 2,854, CI: 0,851-10,755, $p = 0,005$) Bsml: genotipo Bb más frecuente en el grupo COVID-19 (66,1% vs. 41,8%) FokI: genotipo Ff más frecuente en pacientes severos (46,6% y 47,1% vs. 22,8%; $p = 0,001$)
Jafarpoor A, et al. (49)	n = 496 Grupos: - Ingresados con COVID-19 - No ingresados con probable COVID-19	Estudio de cohorte observacional (marzo-junio, 2020)	FokI (rs2228570); Apal (rs7975232); TaqI (rs731236)	FokI: genotipo Ff asociado a una mayor probabilidad de padecer COVID-19 ($p < 0,0001$); OR ajustado: 3,088; 95 % CI: 1,902- 5,012)
Al-Anouti F, et al. (51)	n = 646 Grupos: - Pacientes críticos - Pacientes no críticos	Estudio de cohorte observacional (abril 2020-enero 2021)	rs11574018; rs11574024; rs116886958; rs10875694; rs2239181	rs11574018: genotipo TT vs. TC + CC y severidad de la enfermedad (OR = 0,15; 95 % CI: 0,02-1,17), $p = 0,04$ rs11574024: genotipo GG vs. GT+TT y severidad de la enfermedad (OR = 0,55; 95 % CI: 0,15-1,89), $p = 0,04$

OR: odds ratio; CI: intervalo de confianza; p: probabilidad, siendo significativo para $p < 0,05$.

Tabla II. Estudios en que se evalúa la presencia de polimorfismos del gen GC que codifica la proteína de unión a la vitamina D (DBP) en pacientes con diagnóstico positivo a SARS-CoV-2 y la relación con la severidad de la enfermedad

Referencia	Población	Tipo de estudio	Polimorfismos	Objetivos	Resultados	Comentarios
Jafarpoor A, et al. (49)	n = 496 Grupos: Ingresados con COVID-19 No ingresados con probable COVID-19	Estudio de cohorte observacional (marzo-junio, 2020)	rs7041	Susceptibilidad a la COVID-19	No hubo una asociación significativa entre la frecuencia de los alelos y la susceptibilidad a la COVID-19	
Batur L, et al. (52,53)	10 países Edad 39,4 ± 12,3 Hombres 49,1% Participantes sanos	Estudio de cohorte, observacional	rs4588 rs7041	Prevalencia y mortalidad por COVID-19	rs7041: En genotipos GT y TT: < 24 % en nivel de 25(OH)D vs genotipo GG, p = 0,006 Mayor prevalencia de COVID-19 en países donde el genotipo GT, p = 0,02; o el TT, p = 0,04, fue más frecuente Mayor mortalidad en países donde el genotipo GT, p = 0,01; o el TT, p = 0,04, fue más frecuente. No se encontró dicha asociación en países con mayor frecuencia de GG	No se encontraron asociaciones entre el polimorfismo rs4588 y la enfermedad de COVID-19
Speeckaert M, et al. (54)	55 países Pacientes con diagnóstico positivo a SARS CoV-2	Estudio de cohorte, observacional	Variantes DBP1, DBP2	Mortalidad por COVID-19	La variante DBP1 está asociada negativamente con la mortalidad por COVID-19 (p = 0,01)	La variante explica solo el 9,9 % de las variaciones de los niveles en plasma de vitamina D

*Variante DBP1 (DBP1F + DBP1S); DBP1F [rs7041-T (ASP), rs4588-C (Thr)], DBP1S [rs7041-G (ASP), rs4588-C (Thr)]; variante DBP2 [rs7041-T (ASP), rs4588-A (Lys)]; p = probabilidad, siendo significativo para p < 0,05.

El objetivo del estudio fue encontrar una relación entre los polimorfismos estudiados (FokI, ApaI, TaqI) y la susceptibilidad a la enfermedad.

Abdollahzadeh y cols. (47) encontraron una frecuencia más alta del alelo "f" que del alelo "F" en la variante rs2228570 (FokI; alelo menor "f", alelo mayor "F") en individuos sintomáticos respecto a los asintomáticos, lo que sugiere una posible relación entre ser portador del alelo "f" y los síntomas de COVID-19. La vulnerabilidad (p. ej. fiebre, hipertensión) en individuos "FF" fue menor que en los portadores del alelo "f". No obstante, no se observaron diferencias entre los genotipos "FF" y "Ff". Apaydin y cols. (48) describieron que el genotipo "FF" fue más prevalente en los pacientes con síntomas leves, mientras que el genotipo "Ff" lo fue en el grupo con síntomas severos. También, según Jafarpoor y cols. (49) el genotipo "Ff" de la variante rs2228570 se encuentra significativamente asociado a la severidad de la enfermedad (Tabla I). De forma similar a otros estudios donde

se encontró asociación entre el polimorfismo rs11568820 (Cdx-2; alelo menor "c", alelo mayor "C") y enfermedades como tuberculosis y rubeola (39,50). Abdollahzadeh y cols. (47) encontraron una frecuencia significativamente más alta del alelo "c" en individuos sintomáticos respecto a los asintomáticos. Además, señalaron un efecto protector frente a muchos síntomas y comorbilidades del genotipo "CC" frente a los portadores "c" ("Cc" + "cc").

Por lo que concierne al polimorfismo rs4516035 (EcoRV-A1012G; alelo menor "e", alelo mayor "E"), Abdollahzadeh y cols. (47) señalaron que el alelo menor "e" fue más prevalente en pacientes sintomáticos respecto al alelo mayor "E". Inesperadamente, no se encontraron diferencias en las frecuencias de los genotipos "ee" y "EE" entre los pacientes con o sin síntomas, y, además, los individuos "Ee" fueron los que mostraron mayor severidad de COVID-19. Además, el alelo "e" respecto al alelo "E" fue más frecuente en pacientes que padecían de algún tipo

de diabetes. Cuando se relacionó el polimorfismo rs7975232 (Apal; alelo menor "a", alelo mayor "A") con la gravedad de la patología se encontraron resultados contradictorios. Así el genotipo "AA" hace más probable la aparición de síntomas respecto a los genotipos "Aa + aa" y "Aa". Sin embargo, se observó un efecto protector del genotipo "Aa" respecto a "AA + aa". Por otro lado, según Apaydin y cols. (48) el genotipo AA es más común en el grupo de control, respecto a los pacientes COVID-19, mientras que el genotipo "aa" fue más común en los pacientes fallecidos, respecto a los no fallecidos por la enfermedad. Jafarpoor y cols. (49) no encontraron relación significativa entre la frecuencia de los alelos de Apal y Taql y la susceptibilidad a la enfermedad. Abdollahzadeh y cols. (47) no encontraron asociaciones significativas entre las frecuencias de los diferentes alelos de los polimorfismos Bsml, Tru9l, Taql y Bgll y la severidad de la enfermedad por COVID-19. Sin embargo, en otros trabajos se indica que el alelo mayor de Taql, "T", está relacionado con niveles más bajos de vitamina D₃ en el plasma (36). Además, Apaydin y cols. (48) señalan una frecuencia mayor del genotipo "TT" en pacientes ingresados en la UCI, respecto a lo no ingresados. Además, el grupo de pacientes infectados por COVID-19 presentó una frecuencia mayor del genotipo "Tt" de Taql, respecto al grupo control, donde prevalece el genotipo "tt". En el mismo estudio se encuentra una relación también para el polimorfismo Bsml, siendo más frecuente el genotipo "bb" en el grupo control, y "Bb" en el grupo COVID-19. Esta misma relación no fue reportada en el estudio de Apaydin y cols. (48), aunque Abdollahzadeh y cols. (47) no hallaron asociaciones entre estos polimorfismos y la severidad de la enfermedad, pero en el mismo estudio se destaca que algunos alelos están relacionados con la presencia o ausencia de algunos síntomas, como la dificultad de respirar en los portadores "a" vs. "A" del polimorfismo Apal. Según Apaydin y cols. (48) el genotipo "aa" se ha asociado con una mayor probabilidad de mortalidad.

Por su parte, Al-Anouti y cols. (51) estudiaron otros SNP menos conocidos del gen VDR. Los 646 participantes con diagnóstico positivo por SARS-CoV-2, a través de RT-PCR, fueron clasificados en dos grupos: pacientes críticos y no críticos. Los polimorfismos estudiados fueron rs11574018, rs11574024, rs116886958, rs10875694, rs2239181. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes para los polimorfismos rs11574018 y rs11574024.

Respecto a los polimorfismos del gen GC, codificante de la DBP, se han estudiado principalmente los polimorfismos rs7041 y rs 4588. Hasta la fecha existe poca evidencia sobre la relación de estos polimorfismos y la severidad de la enfermedad por el SARS-CoV-2. Batur y cols. (52) en 51 individuos con diagnóstico positivo a SARS-CoV-2 observaron un menor nivel de la vitamina (como 25(OH)D) en portadores GT y TT del polimorfismo rs7041 respecto a los GG, pero no encontraron diferencias significativas para los niveles de DBP entre los tres grupos. Posteriormente el mismo grupo, analizó las frecuencias genotípicas para los mismos polimorfismos en pacientes de 10 países y su relación con la mortalidad por COVID-19 (53). Para el polimorfismo rs7041 se encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad

frente a la enfermedad entre los países donde el genotipo TT fue más prevalente respecto a aquellos donde lo era el genotipo GT. Destaca la relación positiva y significativa entre la prevalencia de COVID-19, tasa de mortalidad y el genotipo GT, mientras que se observó una relación negativa y significativa entre estos parámetros y el genotipo TT, lo que sugiere que ser homocigoto TT puede proteger frente a la mortalidad por COVID-19. Por lo que concierne al polimorfismo rs4588 no se han encontrado asociaciones significativas entre el polimorfismo y la prevalencia de COVID-19 o la tasa de mortalidad. Speeckaert y cols. (54) analizaron la tasa de positividad a SARS-CoV-2 en 55 países y la relación entre la prevalencia de las variantes del gen GC en los mismos. Se reveló una asociación negativa entre la prevalencia de la variante DBP1 (DBP1F [rs7041-T, rs4588-C], DBP1S [rs7041-G, rs4588-C]) y la mortalidad de COVID-19.

DISCUSIÓN

Además de sus funciones clásicas relacionadas con la absorción de calcio y el fisiologismo óseo, la vitamina D u hormona D presenta otras muchas funciones entre las que destacan modificación de actividades en las células y tejidos involucrados en la progresión y/o gravedad de COVID-19, específicamente con mejora del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) a través de la mejora de la inmunidad innata y adaptativa. Los síntomas más comunes en la infección por SARS-CoV-2 son fiebre (80,4 %), fatiga (46 %) y tos (63,1 %). Otros síntomas comunes son dolor muscular, opresión en el pecho y disnea (55). La severidad de la infección dependerá en la respuesta inmunitaria individual, donde las comorbilidades presentes jugarán un papel significativo. A este respecto, la respuesta individual a aportes muy similares de vitamina D es diferente en unos individuos de otros, lo que sugiere un papel relevante de la dotación genética de cada individuo y en particular de la existencia de polimorfismos en algunos genes candidatos, en particular aquellos de la VDR y DBP, que pueden hacer ineficaz o modificar significativamente el transporte y captación por las células y tejidos de dicha vitamina liposoluble.

En esta revisión se resume la implicación de los diferentes polimorfismos para VDR y DBP en el transcurso y evolución de la enfermedad de COVID-19. Además, se destaca el rol de la vitamina D y la importancia de evaluar los niveles plasmáticos para ayudar a prevenir las formas más severas de la enfermedad. En la actualidad se dispone de una gran cantidad de publicaciones que apoyan la correlación entre la gravedad y la tasa de muerte de las infecciones por SARS-CoV-2 y el nivel sanguíneo de 25(OH)D (5,6). Sin embargo, existen discrepancias en los resultados que conducen a un debate abierto sobre si esta relación es causal, debido a que la mayoría de los estudios determinaron los niveles de esta vitamina después del inicio de la infección. Los estudios están caracterizados por poblaciones de diferentes edades, donde a menudo el único criterio de inclusión es el diagnóstico positivo a SARS-CoV-2, lo que justifica la disparidad de resultados entre estudios en cuanto a la posible relación en-

tre la deficiencia de vitamina D y la enfermedad de COVID-19. Tampoco los estudios señalan si la respuesta diferente a los niveles plasmáticos de vitamina D es modificada (potenciada o disminuida) dependiendo de la interacción entre alelos de riesgo de los genes VDR y DBP y la presencia de comorbilidades (p. ej. diabetes, obesidad).

Debe destacarse la importancia de conseguir un nivel plasmático óptimo de vitamina D a largo plazo, dado que la recuperación de la deficiencia vitamínica cuando los síntomas ya se manifiestan pueda que no sea suficiente para tener un efecto clínicamente relevante. Aunque los estudios sobre SARS-CoV-2 son todavía escasos, los conocimientos adquiridos sugieren la posible relación entre genes candidatos, sus polimorfismos y la severidad de la enfermedad de COVID-19. En particular, los genes VDR y GC presentan diferentes polimorfismos que se han relacionado con la severidad de la enfermedad de COVID-19 (47,48,51,53,54).

Deben resaltarse la interacción de la vitamina D con los polimorfismos Apal (aa vs. AA) y Taql (tt vs. TT), que atendiendo al Odd ratio encontrado por Apaydin y cols. (48) (OR = 11,828, p = 0,002 y OR = 2,854, p = 0,005 respectivamente) parecen los más discriminativos y por tanto los que se deberían determinar preferentemente en el contexto de la pandemia COVID-19. Por otro lado, son necesarios estudios futuros que consideren un mayor número de participantes para poder estudiar de manera significativa el papel de otros alelos minoritarios o aparentemente no relacionados. El estudio de estos polimorfismos y las evidencias encontradas sugieren la necesidad de incluir el estudio de genes candidatos especialmente en la prevención de la enfermedad COVID-19.

El estudio detallado de los polimorfismos considerados en esta revisión ayudaría a entender las razones de estados carenciales eventuales de vitamina D, lo que sugiere evaluar de forma individualizada a los pacientes con el objetivo de pautar dietas personalizadas o prescribir suplementos de vitamina D o en caso de que fuera necesario tratamiento farmacológico para así poder alcanzar un nivel óptimo (56).

Por otro lado, debe señalarse que la suplementación a dosis altas de vitamina D puede conllevar efectos secundarios negativos a la salud como la hipercalcemia, hiperfosfatemia, entre otros, los cuales pueden ser contraproducentes en la respuesta a la enfermedad (57). Por lo tanto, la suplementación de vitamina D en pacientes que cursen con la enfermedad por COVID-19 debe realizarse con precaución, y estudiando los efectos de forma individual en cada paciente, ya que la respuesta a la suplementación de 25(OH) D va a depender de las variedades polimórficas de genes implicados en la síntesis, transporte y degradación de la 25(OH) D. Por ejemplo, los polimorfismos de rs4588 y rs7041 del gen DBP se relacionan con variaciones en la respuesta a la suplementación con vitamina D, siendo esta respuesta menor dependiendo del alelo (58), pero no existe evidencia en los pacientes afectados con COVID-19. También, en cuanto al polimorfismo BsmI en el gen VDR, se ha observado que las personas con el genotipo BB/Bb responden mejor que aquellos con genotipo bb a una dosis elevada de vitamina D (59).

Por ello, se debería de evaluar cuidadosamente la necesidad de la suplementación de vitamina D dependiendo de los polimorfismos de los genes VDR y GC. A este respecto, hay que señalar que la fuente nutricional más importante de vitamina D son los pescados grasos los cuales, a su vez, aportan cantidades relevantes de ácidos grasos polinsaturados omega-3 de reconocido papel en la inflamación y en la resolución de la inflamación a través de la producción de resolvinas, protectinas y maresinas (60). No debe olvidarse el papel importante de los AGP omega 3 (ácidos grasos polinsaturados) en la diabetes, dislipemia y obesidad, factores que se han relacionado a su vez como factores predisponentes de las formas más graves de la enfermedad de COVID-19 (61).

También es necesario destacar la necesidad de estudios doble ciego aleatorizado para determinar si esta relación entre la vitamina D y el COVID-19 es de causalidad o casualidad, dado que tanto los niveles plasmáticos de vitamina D como su acción están relacionados con otros numerosos factores ambientales y genéticos. Por ello, la evidencia científica actual no parece suficiente para determinar con certeza si los niveles plasmáticos de vitamina D juegan un papel clave y clínicamente importante en el desarrollo de complicaciones de la enfermedad de la COVID-19 y si los polimorfismos de los genes VDR y GC están claramente implicados.

PAUTAS FUTURAS

Es evidente la necesidad de estudios con un número mayor de participantes y un diseño que tenga en cuenta las variables que puedan influenciar la severidad de esta enfermedad, incluyendo los polimorfismos comentados. De la misma manera, se deberán considerar estudio de asociación de genoma completo (GWAS, *whole genome association study*) para buscar nuevos polimorfismos de los genes que estén relacionados con el metabolismo de la vitamina D en particular, así como generar de puntuaciones genéticas de riesgo (GRS, *genetic risk score*) tanto ponderadas como no ponderadas, que se basen en la confluencia de alelos de riesgo para los genes implicados de mayor penetrancia (62) y en sus efectos sobre los niveles circulantes de vitamina D. Además, será necesario profundizar la influencia del epigenoma sobre la concentración y acciones de la vitamina D, incluyendo los diferentes niveles de silenciamiento de genes, mediante metilaciones y/o desacetilaciones (63). En términos de regulación de la expresión génica se deberán también estudiar los polimorfismos que afectan a la acción de los microRNA, fundamentales a la hora de favorecer o inhibir la traducción de los mRNA (64). Asimismo, la inclusión de análisis del metagenoma (conjunto de genes microbianos presentes en un entorno o ecosistema determinado; p. ej. intestinal, oral y de otras localizaciones) (65) puede aportar información útil a la hora de evaluar las diferencias en pacientes sanos o enfermos, dada su importancia en la modulación del sistema inmune.

En lo que concierne a los factores predisponentes no deben olvidarse las diferencias claras en la morbimortalidad por COVID-19 entre ambos géneros, siendo mayor en los varones (61), por lo que será esencial conocer la influencia de la

interacción del género con los polimorfismos ya citados sobre los niveles de vitamina D y la gravedad de la patología inducida por SARS-CoV-2. Por último, señalar que la inmunidad adquirida por la vacunación o por una infección anterior puede ya no ser eficaz frente a las mutaciones futuras del virus SARS-CoV-2 (1) lo que justifica que al menos desde un punto de vista preventivo, toda la población debería elevar sus niveles séricos de 25-OH vitamina D mediante ingesta y suplementación a un nivel óptimo. Dado que no se han encontrado publicaciones que relacionen la efectividad de la vacunación en individuos con diferentes niveles de vitamina D en plasma y polimorfismos de genes tanto del receptor como del transportador de vitamina D, sería importante considerar la necesidad de plantear estudios futuros donde se evalúen estos aspectos.

BIBLIOGRAFÍA

- Cid V. Prevenir lo imprevisible: evolución de la pandemia de COVID-19 en España. Encuentro Luso/Español: Mesa Redonda sobre la Pandemia COVID 19 en Portugal y España. 26th May 2022. Disponible en: <https://www.ranf.tv/>
- Rashedi J, Poor BM, Asgharzadeh V, et al. Risk factors for covid-19. *Infez Med* 2020;28:469-74.
- Ashraf O, Young M, Malik KJ, et al. Systemic complications of COVID-19. *Crit Care Nurs Q* 2020;43:390-9. DOI: 10.1097/cnq.0000000000000324
- Szeto B, Zucker JE, LaSota ED, et al. Vitamin D status and COVID-19 clinical outcomes in hospitalized patients. *Endocr Res* 2020;46:66-73. DOI: 10.1080/07435800.2020.1867162
- Liu N, Sun J, Wang X, et al. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2021;104:58-64. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.077
- Macaya F, Espejo C, Valls A, et al. Interaction between age and vitamin d deficiency in severe covid-19 infection. *Nutr Hosp* 2020;37:1039-42. DOI: 10.20960/nh.03193
- Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013;12:239-45. DOI: 10.2174/18715281113129990046
- Ccoicca Casaverde BL, Paravicino Hoces N. Vitamina D y su importancia en la infección por SARS-CoV-2. *Nutr Hosp* 2021;38(4):886. DOI: 10.20960/nh.03715
- Brighthope I, Sali AM A, Ried K. Vitamin-D and COVID-19: time for the profession to take a stand. *Adv Integr Med* 2021;8:77-8. DOI: 10.1016/J.AIMED.2021.01.003
- Simmons JD, Mullighan C, Welsh KI, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. *Gut* 2000;47:211-4. DOI: 10.1136/GUT.47.2.211
- Rai V, Abdo J, Agrawal S, et al. Vitamin D receptor polymorphism and cancer: an update. *Anticancer Res* 2017;37:3991-4003. DOI: 10.21873/anticancer.11784
- Gezen-Ak D, Dursun E, Ertan T, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007;212:275-82. DOI: 10.1620/TJEM.212.275
- Bouillon R, Schuit F, Antonio L, et al. Vitamin D binding protein: a historic overview. *Front Endocrinol* 2019;10:910-31. DOI: 10.3389/fendo.2019.00910
- Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, et al. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta* 2006;372:33-42. DOI: 10.1016/j.cca.2006.03.011
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Faigenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255-73. DOI: 10.1056/nejmra2026131
- Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med* 2011;59:881-6. DOI: 10.2310/JIM.0B013E31821B8755
- Hrenak J, Simko F. Molecular sciences renin-angiotensin system: an important player in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Int J Mol Sci* 2020;21:8038-57. DOI: 10.3390/ijms21218038
- Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;202:105719-27. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105719
- Zheng SX, Yang JX, Hu X, et al. Vitamin D attenuates lung injury via stimulating epithelial repair, reducing epithelial cell apoptosis and inhibits TGF- β induced epithelial to mesenchymal transition. *Biochem Pharmacol* 2020;177:113955-67. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113955
- Li YC, Qiao G, Uskokovic M, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:387-92. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.004
- Patra MC, Shah M, Choi S. Toll-like receptor-induced cytokines as immunotherapeutic targets in cancers and autoimmune diseases. *Semin Cancer Biol* 2020;64:61-82. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.05.002
- Karczewski J, Śledzińska E, Baturó A, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw* 2018;29:83-94. DOI: 10.1684/ecn.2018.0415
- Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev* 2011;91:151-175. DOI: 10.1152/physrev.00003.2008
- Macho-González A, Garcimartín A, Redondo N, et al. Carob fruit extract-enriched meat, as preventive and curative treatments, improves gut microbiota and colonic barrier integrity in a late-stage T2DM model. *Food Research International* 2021;141:110124. DOI: 10.1016/j.foodres.2021.110124
- Rafique A, Rejnmark L, Heickendorff L, et al. 25(OH)D3 and 1.25(OH)2D3 inhibits TNF- α expression in human monocyte derived macrophages. *PLoS One* 2019;14:0215383-90. DOI: 10.1371/journal.pone.0215383
- Hansdotter S, Monick MM, Hinde SL, et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol* 2008;181:7090-9. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.7090
- Selvaraj P, Harishankar M, Singh B, et al. Effect of vitamin D3 on chemokine expression in pulmonary tuberculosis. *Cytokine* 2012;60:212-19. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.06.238
- Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3. DOI: 10.1126/science.1123933
- Hausssler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of Vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2012 92:2 2012;92:77-98. DOI: 10.1007/s00223-012-9619-0
- Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, et al. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res* 2016;21:14. DOI: 10.1186/s40001-016-0208-y
- Laplana M, Royo JL, Fibla J. Vitamin D Receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: a meta-analysis. *Gene* 2018;678:384-94. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.017
- Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, et al. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:6665-9. DOI: 10.1073/pnas.89.15.6665
- Faraco JH, Morrison NA, Baker A, et al. Apal dimorphism at the human vitamin D receptor gene locus. *Nucleic Acids Res* 1989;17(5):2150. DOI: 10.1093/nar/17.5.2150
- Fang Y, van Meurs JBJ, D'Alesio A, et al. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam study. *Am J Hum Genet* 2005;77:807-23. DOI: 10.1086/497438
- Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-7. DOI: 10.1038/367284a0
- Hussain T, Naushad SM, Ahmed A, et al. Association of vitamin D receptor TaqI and Apal genetic polymorphisms with nephrolithiasis and end stage renal disease: a meta-analysis. *BMC Med Genet* 2019;20. DOI: 10.1186/s12881-019-0932-6
- Harishankar M, Selvaraj P. Influence of Cdx2 and TaqI gene variants on vitamin D3 modulated intracellular chemokine positive T-cell subsets in pulmonary tuberculosis. *Clin Ther* 2017;39:946-57. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.04.003
- Meyer V, Bornman L. Cdx-2 polymorphism in the vitamin D receptor gene (VDR) marks VDR expression in monocyte/macrophages through VDR promoter methylation. *Immunogenetics* 2018;70:523-32. DOI: 10.1007/s00251-018-1063-5
- Halsall JA, Osborne JE, Potter L, et al. A novel polymorphism in the 1A promoter region of the vitamin D receptor is associated with altered susceptibility and prognosis in malignant melanoma. *Br J Cancer* 2004;91:765-70. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602006

41. Alagarasu K, Selvaraj P, Swaminathan S, et al. 5' regulatory and 3' untranslated region polymorphisms of vitamin D receptor gene in south Indian HIV and HIV-TB patients. *J Clin Immunol* 2009;29:196-204. DOI: 10.1007/s10875-008-9234-Z
42. Arai H, Miyamoto KI, Taketani Y, et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res* 1997;12:915-21. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.6.915
43. Roth DE. Bones and beyond: an update on the role of vitamin D in child and adolescent health in Canada. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:770-7. DOI: 10.1139/h07-055
44. Verlinden L, van Etten E, Giulietti A, et al. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: functional impact on the immune system. *Eur J Immunol* 2007;37:395-405. DOI: 10.1002/eji.200636043
45. Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum Genet* 1993;92:183-8. DOI: 10.1007/bf00219689
46. Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, et al. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 - early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2005;77:15-22. DOI: 10.1007/s00223-004-0227-5/TABLES/4
47. Abdollahzadeh R, Shushizadeh MH, Barazandehrokh M, et al. Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms and clinical/severe outcomes of COVID-19 patients. *Infect Genet Evol* 2021;96:e105098-122. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105098
48. Apaydin T, Polat H, Dincer Yazan C, et al. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on the prognosis of COVID-19. *Clin Endocrinol* 2022;96:819-30. DOI: 10.1111/cen.14664
49. Jafarpoor A, Jazayeri SM, Bokharaei-Salim F, et al. VDR gene polymorphisms are associated with the increased susceptibility to COVID-19 among iranian population: A case-control study. *Int J Immunogenet* 2022;49:243-253. DOI: 10.1111/iji.12585
50. Ovsyannikova IG, Dhiman N, Haralambieva IH, et al. Rubella vaccine-induced cellular immunity: evidence of associations with polymorphisms in the Toll-like, vitamin A and D receptors, and innate immune response genes. *Hum Genet* 2010;127:207-21. DOI: 10.1007/s00439-009-0763-1
51. Al-Anouti F, Mousa M, Karras SN, et al. Associations between genetic variants in the vitamin d metabolism pathway and severity of covid-19 among UAE residents. *Nutrients* 2021;13(11):3680. DOI: 10.3390/nu13113680
52. Batur LK, Özaydin A, Maviş ME, et al. Vitamin-d binding protein gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin-d in a Turkish population. *Metabolites* 2021;11:e696. DOI: 10.3390/metabo11100696
53. Batur LK, Hekim N. The role of DBP gene polymorphisms in the prevalence of new coronavirus disease 2019 infection and mortality rate. *J Med Virol* 2021;93:1409-13. DOI: 10.1002/jmv.26409
54. Speeckaert MM, de Buyzere ML, Delanghe JR. Vitamin D binding protein polymorphism and COVID-19. *J Med Virol* 2021;93:705-7. DOI: 10.1002/jmv.26508
55. Zhu J, Ji P, Pang J, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92: 1902-1914. DOI: 10.1002/jmv.25884
56. Williams SE. Vitamin D supplementation: Pearls for practicing clinicians. *Cleve Clin J Med* 2022; 89: 154-160. DOI: 10.3949/ccjm.89a.21021
57. Razzaque MS. Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;180:81-6. DOI: 10.1016/j.jsmb.2017.07.006
58. Al-Daghri NM, Mohammed AK, Bukhari I, et al. Efficacy of vitamin D supplementation according to vitamin D-binding protein polymorphisms. *Nutrition* 2019;63-64:148-54. DOI: 10.1016/j.nutr.2019.02.003
59. Cavalcante IG de M, Silva AS, Costa MJC, et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Exp Gerontol* 2015;66:10-6. DOI: 10.1016/j.exger.2015.03.011
60. Joffre C, Rey C, Layé S. N-3 polyunsaturated fatty acids and the resolution of neuroinflammation. *Front Pharmacol* 2019;10:e1022. DOI: 10.3389/fphar.2019.01022
61. Shahbazi F, Solgi M, Khazaei S. Predisposing risk factors for COVID-19 infection: a case-control study. *Caspian J Intern Med* 2020;11:495-500. DOI: 10.22088/CJIM.11.0.495
62. Igo RP, Kinzy TG, Cooke Bailey JN. Genetic Risk Scores. *Curr Protoc Hum Genet* 2019;104:e95. DOI:10.1002/cphg.95
63. Bastidas Gordillo D, Bastidas Gordillo E. *Nutrición molecular*. México: McGraw-Hill; 2015. pp. 249-63.
64. Mishra PJ, Bertino JR. MicroRNA polymorphisms: the future of pharmacogenomics, molecular epidemiology and individualized medicine. *Pharmacogenomics* 2009;10:399-416. DOI: 10.2217/14622416.10.3.399
65. Meziti A, Rodriguez-R LM, Hatt JK, et al. The reliability of metagenome-assembled genomes (mags) in representing natural populations: insights from comparing mags against isolate genomes derived from the same fecal sample. *Appl Environ Microbiol* 2021;87:1-15. DOI: 10.1128/aem.02593-20