

Les 25 publications les plus importantes sur la vitamine D en 2020

par William B. Grant, Ph.D.

(OMNS 10 janvier 2021) Le plus grand problème de santé en 2020 a été, bien sûr, la pandémie de COVID-19. Plusieurs types d'études, notamment d'observation et d'intervention, ainsi que des études sur les mécanismes, montrent de plus en plus que la vitamine D réduit le risque d'infection par le SRAS-CoV-2 et la COVID-19. **Des taux sériques de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] de 40-60 ng/ml (100-150 nmol/L) sont recommandés pour une protection optimale.** On pourrait espérer que les responsables de la politique de santé adoptent ces résultats scientifiques et les partagent avec le public, mais ce n'est pas le cas. Malheureusement, les systèmes de santé du monde entier basent la prévention et le traitement des maladies en grande partie sur les médicaments, les vaccins, les opérations chirurgicales, etc. et non sur des remèdes naturels peu coûteux. Ainsi, même si la vitamine D pourrait contribuer à réduire l'ampleur de la pandémie COVID-19, le fait qu'un niveau adéquat de vitamine D réduise le risque de nombreuses autres maladies et affections dissuade probablement le système médical de l'envisager en raison de la nécessité de générer des revenus et des profits. Par conséquent, en raison des revenus importants provenant de la publicité pour les médicaments, les médias ne peuvent pas signaler que la vitamine D pourrait être un moyen important de protection contre COVID-19. Ce problème a déjà été discuté : *L'homologation de la vitamine D retardée par Big Pharma suite à un livret de désinformation, commentaire de l'auteur* [1]. Cependant, il y a des intérêts localisés pour la vitamine D pour la prévention et le traitement de COVID-19 en Andalousie, Espagne ; Norfolk, Virginie et Rome, Texas, USA ; et au Royaume-Uni, bien que les 400 UI/j recommandés au Royaume-Uni soient trop faibles.

Cette revue comprend des publications sur la vitamine D liée au cancer, COVID-19, à la dépression, au diabète sucré, au VIH, à la grossesse et à l'accouchement, ainsi que sur le rôle des essais contrôlés randomisés et la variation latitudinale globale du sérum 25(OH)D.

SARS-CoV-2 et COVID-19

L'année 2020 restera dans les mémoires comme l'année de la pandémie COVID-19. Au 2 janvier 2021, on comptait plus de 85 millions de cas et 1,8 million de décès.[2] Le risque est le plus élevé en automne et en hiver, vraisemblablement raison de la température froide, de la faible humidité et des faibles doses d'UV solaires, qui permettent au virus du SRAS-CoV-2 de vivre plus longtemps hors du corps qu'en été.[3] L'hiver et le printemps sont les saisons où les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] sont les plus faibles. Ainsi, comme prévu, il y a eu de nombreuses publications concernant la vitamine D et le COVID-19 en 2020. Une recherche avec "*vitamin D, COVID-19*" sur pubmed.gov, a permis de répertorier 358 publications. Cependant, une recherche sur scholar.google.com trouve ~5200 publications. Scholar.google.com comprend beaucoup plus de sources que le site pubmed.gov.

La publication ayant le plus grand nombre de citations est une revue publiée le 2 avril 2020 [4], avec 712 citations de scholar.google.com et 343 citations de SCOPUS à la fin de 2020. Parmi les raisons pour lesquelles elle a été si souvent citée, il y a probablement le fait qu'elle était peut-être la première étude sur le sujet, qu'elle soulignait que la COVID-19 présentait de nombreux facteurs similaires à la grippe, pour lesquels des niveaux plus

élevés de 25(OH)D peuvent réduire le risque, et qu'elle identifiait les deux principaux mécanismes par lesquels la vitamine D réduit le risque de COVID-19 : l'induction de la cathélicidine et des défensines pour réduire la survie du virus SRAS-CoV-2, et les mécanismes qui réduisent la tempête de cytokines due à la surproduction de cytokines pro-inflammatoires qui endommagent la couche épithéliale des poumons et de nombreux autres organes.

Un examen a porté sur le rôle des vitamines A, B6, B12, C, D, E et du folate ; des oligo-éléments, notamment le zinc, le fer, le sélénium, le magnésium et le cuivre ; et des acides gras oméga-3, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), dans le soutien du système immunitaire pour protéger contre les infections virales.[5]

Il est important d'identifier les mécanismes par lesquels l'infection par le CoV-2 du SRAS conduit à la COVID-19, car cela peut permettre de prévenir l'infection et la progression vers la maladie. L'une des nouvelles découvertes en 2020 était que la tempête de bradykinine peut entraîner une grave COVID-19 par la fuite de liquide, notamment d'acide hyaluronique, dans les poumons, ce qui donne une substance de type gelée qui empêche l'absorption d'oxygène (syndrome respiratoire aigu sévère, SRAS).[6] Cet article note que la vitamine D peut aider à réduire le risque de tempête de bradykinine en régulant le système rénine-angiotensine.

Une liste croissante d'études observationnelles a montré que l'incidence, la gravité et la mort de COVID-19 sont inversement corrélées avec les niveaux de 25(OH)D. Une liste actuelle de ces études peut être consultée à l'adresse <https://vdm-meta.com>, bien que la méta-analyse des conclusions qui y est présentée doive être considérée comme préliminaire, car les analyses n'ont pas été effectuées avec soin. Cependant, étant donné la crainte que le fait d'avoir une maladie inflammatoire aiguë puisse réduire les niveaux sériques de 25(OH)D, ces résultats ne sont pas suffisants pour orienter la politique de santé concernant la vitamine D pour la prévention de COVID-19. D'autre part, une étude menée en Israël, [7] une autre à Chicago, [8] et une autre dans l'ensemble des Etats-Unis [9] font état de corrélations inverses significatives entre les taux sériques de 25(OH)D corrigés des variations saisonnières dans l'année précédant la séropositivité pour le SRAS-CoV-2. Ces résultats sont considérés comme des preuves beaucoup plus solides. Cependant, la positivité du CoV-2 pour le SRAS n'entraîne pas de COVID-19 à moins que la réponse du système immunitaire ne soit dysfonctionnelle.

Les études sur la supplémentation en vitamine D et les résultats de la COVID-19 sont encore plus solides. Deux études "quasi-expérimentales" menées en France ont montré que des personnes âgées résidant en maison de retraite et recevant des doses élevées de vitamine D dans le mois précédant ou dans la semaine suivant une épidémie de COVID-19 dans une maison de retraite [10] ou des doses élevées de vitamine D dans un hôpital [11] ont entraîné une baisse significative des taux de mortalité. Comme les participants n'ont pas été randomisés pour la supplémentation en vitamine D, ces études ne sont pas encore considérées comme des preuves solides. Pour obtenir des preuves plus solides, il faut disposer des résultats d'essais contrôlés randomisés (ECR) sur la supplémentation en vitamine D de patients ayant reçu la COVID-19. Le premier essai de vitamine D-COVID-19 rapporté est venu de Cordoue, en Espagne.[12] Il a été décrit comme un "essai clinique ouvert, randomisé et à double insu", et n'était donc pas un véritable ECR. Cet essai a impliqué 76 patients COVID-19 consécutifs. Cinquante patients ont reçu de fortes doses de calcifédiol [25(OH)D₃] en plus de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine, tandis que 26 n'ont reçu que de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine. Sur les 50 patients traités au calcifédiol, un seul a dû être admis à l'unité de soins intensifs et aucun n'est mort ; sur les 26 patients non traités au calcifédiol, 13 ont dû être admis à l'unité de soins intensifs et

deux autres sont morts. Plus récemment, un essai contrôlé randomisé de supplémentation en vitamine D chez des personnes atteintes du SRAS-CoV-2 a été rapporté en Inde.[13] Le sérum 25(OH)D de base était proche de 10 ng/ml (25 nmol/L). Les participants ont été randomisés pour recevoir quotidiennement 60 000 UI de cholécalciférol pendant 7 jours avec un objectif thérapeutique de 25(OH)D > 50 ng/ml ou un placebo. Dix (63 %) participants du groupe d'intervention et cinq (21 %) participants du groupe témoin ($p < 0,02$) sont devenus négatifs pour l'ARN du CoV-2 du SRAS. Les niveaux de fibrinogène ont diminué de manière significative avec la supplémentation en cholécalciférol. Il convient de noter que pour être efficace, la supplémentation en vitamine D doit être initiée avant que COVID-19 n'atteigne le stade sévère.

Cancer

Le rôle de la vitamine D dans la réduction du risque d'incidence, de progression et de décès du cancer du sein n'est généralement pas reconnu par l'establishment médical, bien qu'il ait été suggéré il y a trente ans sur la base d'une étude géographique écologique des taux de mortalité par cancer du sein.[14] Il y a deux raisons principales à cet état de fait : 1° la plupart des études prospectives d'observation ne trouvent pas de corrélation significative entre les taux sériques de 25(OH)D et l'incidence du cancer du sein ; et 2° les ECR n'ont pas démontré que la supplémentation en vitamine D réduit l'incidence du cancer du sein. Comme je l'ai noté dans plusieurs publications, la principale raison de l'échec des études prospectives est que le cancer du sein peut se développer très rapidement, de sorte que les changements des niveaux de 25(OH)D pendant la période d'observation peuvent affecter l'incidence du cancer du sein. Ainsi, les études cas-témoins avec des niveaux sériques de 25(OH)D mesurés peu avant ou au moment du diagnostic sont plus appropriées et font état de corrélations inverses significatives entre le 25(OH)D et l'incidence du cancer du sein.[15] Une étude importante sur le cancer du sein triple négatif concernant les personnes porteuses du gène BRCA1 qui provoque la perte de fonction de la réparation de l'ADN a été publiée en 2020.[16] Les auteurs ont souligné que le calcitriol possède au moins deux mécanismes par lesquels il pourrait réduire le risque de dommages à l'ADN.

Une étude connexe a noté que la biosynthèse de la vitamine D et la signalisation par le récepteur de la vitamine D, dans l'épithélium des ovaires et des trompes de Fallope sont altérées chez les femmes mutées par le gène BRCA1. Le traitement à la vitamine D peut limiter la prolifération des cellules épithéliales mutées BRCA1 sans affecter la viabilité des cellules, ce qui justifie l'exploration du potentiel de la Vit.D dans la prévention du cancer de l'ovaire chez les porteuses mutées du BRCA1.[17]

Une étude suggère que "puisque les cellules immunitaires et cancéreuses en croissance rapide utilisent les mêmes voies et gènes pour contrôler leur prolifération, leur différenciation et leur apoptose, il n'est pas surprenant que la signalisation de la vitamine D modifie ces processus également dans les cellules néoplasiques. Ainsi, les effets anticancéreux de la vitamine D pourraient découler de la gestion de la croissance et de la différenciation de l'immunité. Cette étude fait le point sur la base moléculaire de la signalisation de la vitamine D, c'est-à-dire les effets de la 1,25(OH)₂D₃ sur l'épigénome et le transcriptome, et sa relation avec la prévention et la thérapie du cancer".[18]

Cinq ECR ont été inclus : trois essais ont inclus des patients atteints de cancer colorectal (CRC) au départ, et quatre essais en population ont fait état de survie dans des cas incidents. La méta-analyse a révélé une réduction de 30 % des résultats négatifs du CRC grâce à la supplémentation. Un effet bénéfique a été observé dans les essais sur des patients atteints de CCR, avec un effet suggestif dans les cas incidents de CCR provenant des essais en population. [19]

Un article a rapporté que la résection chirurgicale du cancer colorectal était associée à une baisse significative du taux sérique de 25(OH)D (17 nmol/L) 1 à 2 jours après l'opération, alors que la CPR atteignait un pic de 3 à 5 jours après l'opération.[20] Le taux sérique de 25(OH)D s'est lentement rétabli, se rétablissant complètement après 24 mois.

Résultats pour la grossesse

Le statut en vitamine D est reconnu comme un facteur affectant la grossesse et l'issue de la naissance. Cependant, les recommandations de santé publique ne prévoient pas une supplémentation suffisante en vitamine D pour les femmes enceintes. Une récente étude d'observation réalisée en Chine et portant sur 2 814 couples mère-enfant a révélé qu'un taux de 25(OH)D plus élevé était significativement corrélé à une réduction du risque de diabète sucré gestationnel maternel, d'accouchement par césarienne, de naissance prématurée et de faible poids à la naissance.[21]

Une méta-analyse de 54 études observationnelles a révélé que le niveau de 25(OH)D maternel <30 nmol/L (12 ng/ml) était significativement associé à un poids de naissance plus faible et à un périmètre crânien plus petit ainsi qu' à un risque plus élevé de petitesse pour l'âge gestationnel et de naissance prématurée par rapport à >30 nmol/L.[22] Le sérum 25(OH)D <50 nmol/L était associé à un risque plus élevé de « petitesse pour l'âge gestationnel" et de naissance prématurée.

Une méta-analyse de 25 articles a révélé qu'un risque relatif regroupé de niveau élevé ou faible de 25(OH)D pour le trouble de déficit de l'attention et d'hyperactivité (TDAH) était de 0,72 (IC à 95%, 0,59, 0,89 ; p = 0,002), et pour les traits liés à l'autisme était de 0,42 (IC à 95%, 0,25, 0,71 ; p = 0,001).[23] Ces associations représentent une charge potentiellement élevée pour la santé publique étant donné la prévalence actuelle des carences et des insuffisances en vitamine D chez les femmes enceintes et les personnes âgées en âge de procréer.

Essais contrôlés randomisés (ECR)

Les preuves les plus solides des effets bénéfiques de la vitamine D proviennent d'ECR bien menés. Malheureusement, la plupart des ECR sur la vitamine D ont été basés sur les directives pour les essais pharmaceutiques. Les deux hypothèses de base de ces ECR sont les suivantes : (1°), que la seule source de l'agent est administrée dans l'essai ; et (2°), qu'il existe une relation dose-réponse linéaire. Aucune des deux hypothèses n'est satisfaite pour la vitamine D. En outre, de nombreux essais intègrent des personnes ayant des taux relativement élevés de 25(OH)D, et les doses de vitamine D sont souvent trop faibles. Robert Heaney a présenté les lignes directrices pour les études sur les nutriments en 2014.[24] Appliquées à la vitamine D, elles suggèrent de baser l'essai sur des niveaux de 25(OH)D en termes de recrutement, de dose de vitamine D et de résultats. Alors que l'étude sur la vitamine D et le diabète de type 2 (D2d) a été conçue en utilisant les directives pour les médicaments pharmaceutiques, les auteurs de l'étude ont récemment fait état d'une analyse secondaire des données basée sur les directives de Heaney.[25] Ils ont rapporté que "les rapports de risque de diabète chez les participants traités à la vitamine D qui ont maintenu des niveaux de 25(OH)D, au cours des tests, de 100-124 et =125 nmol/L, étaient de 0,48 (0,29-0,80) et 0,29 (0,17-0,50), respectivement, par rapport à ceux qui ont maintenu un niveau de 50-74 nmol/L." Cela suggère un effet bénéfique important.

La maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD) touche de nombreuses personnes, et pas seulement celles qui sont obèses et/ou qui souffrent de diabète sucré. Une méta-analyse de dix ECR portant sur un total de 544 patients atteints de NAFLD a été incluse dans une méta-analyse.[26] Les estimations sommaires ont indiqué que la vitamine D supplémentaire réduisait de manière significative les niveaux de glucose sérique / plasma à jeun, d'insuline et de HOMA-IR, et réduisait légèrement les niveaux d'alanine aminotransférase (ALT, ALAT ou SGPT) et de TAG.

Une étude métabolomique post-hoc a été réalisée dans le cadre de l'essai randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo VITdAL-ICU, dans lequel les patients ayant un taux de 25(OH)D = 20 ng/mL ont reçu soit une forte dose de vitamine D3 par voie orale (540 000 UI), soit un placebo.[27] Avec une augmentation absolue de 25(OH)D = 15 ng/ml, plusieurs membres des classes de sphingomyéline, plasmalogène, lysoplasmalogène et métabolites de lysophospholipides ont présenté des associations corrigées de Bonferroni significativement positives au fil du temps. En outre, de nombreux représentants des classes de métabolites de l'acylcarnitine et de la phosphatidyléthanolamine présentaient des associations significativement négatives corrigées de Bonferroni au fil du temps. Les changements dans ces classes de métabolites mises en évidence ont été associés à une diminution de la mortalité à 28 jours.

La vitamine D en général

Une étude concernant COVID-19 et la carence en vitamine D a montré, sous forme de graphique, que les taux de carence en vitamine D sont les plus faibles dans les régions tropicales et les pays nordiques et les plus élevés dans les pays des latitudes moyennes.[28] Les raisons de la faible prévalence des carences en vitamine D dans les pays nordiques comprennent des taux plus élevés de supplémentation en vitamine D et d'enrichissement des aliments, ainsi qu'une forte consommation de produits animaux, notamment de viande et de poisson gras d'eau froide, qui sont des sources de vitamine D sous forme de cholécalciférol et de 25(OH)D. Dans les pays des latitudes moyennes, une partie du problème réside dans le port de vêtements couvrants et la consommation d'aliments essentiellement végétaux au Moyen-Orient. De même, l'idée qu'on se fait que, puisqu'il y a du soleil en hiver, la vitamine D peut être produite. Or, elle ne peut pas être produite efficacement lorsque l'angle d'élévation du soleil est inférieur à 45 degrés).

La déclaration de consensus de la troisième conférence internationale sur les controverses concernant la vitamine D qui s'est tenue du 10 au 13 septembre 2019.[29] résume bien ce qui est considéré comme connu. Elle précise les domaines nécessitant des recherches plus approfondies, y compris les liens potentiels entre la vitamine D et les principales maladies humaines par le biais d'essais d'intervention conçus de manière appropriée.

Dépression

Un examen de la littérature de la revue concernant la dépression a révélé que les preuves des essais de supplémentation suggèrent un effet thérapeutique plus robuste sur les sujets souffrant de dépression majeure et de carence en vitamine D.[30] L'un des principaux mécanismes examinés est l'inflammation. La vitamine D peut réduire l'inflammation systémique en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires. Les auteurs ont recommandé d'autres essais de vitamine D sur des patients dépressifs souffrant de carence en vitamine D.

VIH

Aujourd'hui, alors que les questions de prévention des maladies squelettiques et non squelettiques courantes chez les personnes infectées par le VIH deviennent très pertinentes, le maintien des niveaux de vitamine D par l'exposition au soleil ou la prise de suppléments semble être une solution efficace et sûre. Une revue se concentre sur les études concernant le rôle potentiel de la supplémentation en vitamine D par une exposition adéquate au soleil ou un apport alimentaire chez les personnes infectées par le VIH. La biologie et l'épidémiologie de l'infection par le VIH, ainsi que les questions liées à la carence en vitamine D, son statut sur la fonction immunitaire, l'effet de la vitamine D contre la progression de la maladie du VIH et d'autres aspects sanitaires de cette vitamine sont brièvement expliqués. [31,32]

Pour plus d'informations

Pour plus d'informations sur la vitamine D et la Santé, il existe deux organisations qui fournissent une excellente information : **Grassrootshealth.net** and **VitaminDWiki.com**. DE même, = la littérature des revues médicales peut être consultée sur scholar.google.com et pubmed.gov.

Voyez aussi, Mercola J, Grant WB, Wagner CL (2020). Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*, 12(11), 3361. <https://doi.org/10.3390/nu12113361> and <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7692080/>

Références

1. Grant WB (2018) Vitamin D acceptance delayed by Big Pharma following the Disinformation Playbook. *Orthomolecular Medicine News Service*. <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v14n22.shtml> (**traduit en français**)
2. Worldometer: COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. <https://www.worldometers.info/coronavirus>
3. Ianevski A, Zusinaite E, Shtaida N, et al. (2019) Low Temperature and Low UV Indexes Correlated with Peaks of Influenza Virus Activity in Northern Europe during 2010(-)2018. *Viruses* 2019, 11:207, <https://doi.org/10.3390/v11030207>.
4. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. (2020) Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020, 12:988, <https://doi.org/10.3390/nu12040988>.
5. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. (2020) Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*, 12:1181, <https://doi.org/10.3390/nu12041181>.
6. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, et al. (2020) A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife* 2020, 9:e59177, <https://doi.org/10.7554/eLife.59177>.
7. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. (2020) Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*, 287:3693-3702, <https://doi.org/10.1111/febs.15495>.

8. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. (2020) Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open* 2020, 3:e2019722, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>.
9. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. (2020) SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One* 2020, 15:e0239252, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>.
10. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, et al. (2020) Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients* 2020, 12:3377, <https://doi.org/10.3390/nu12113377>.
11. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, et al. (2020) Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 204:105771, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105771>.
12. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. (2020) Effect of Calcifediol Treatment and best Available Therapy versus best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020, 105751, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>.
13. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al. (2020) Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J* 2020, 10.1136/postgradmedj-2020-139065, <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>.
14. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. (1990) Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med*, 19:614-622, [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(90\)90058-r](https://doi.org/10.1016/0091-7435(90)90058-r).
15. McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, et al. (2018) Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 60 vs < 20 ng/ml (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort. *PLoS One* 2018, 13:e0199265, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199265>.
16. Blasiak J, Pawlowska E, Chojnacki J, et al. (2020) Vitamin D in Triple-Negative and BRCA1-Deficient Breast Cancer-Implications for Pathogenesis and Therapy. *Int J Mol Sci*, 21:3670, <https://doi.org/10.3390/ijms21103670>.
17. Pejovic T, Joshi S, Campbell S, et al. (2020) Association between vitamin D and ovarian cancer development in BRCA1 mutation carriers. *Oncotarget* 2020, 11:4104-4114, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27803>.
18. Carlberg C, Munoz A. (2020) An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol* 2020, 10.1016/j.semcancer.2020.05.018, <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.05.018>.
19. Vaughan-Shaw PG, Buijs LF, Blackmur JP, et al. (2020) The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*, 123:1705-1712, <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01060-8>.

20. Vaughan-Shaw PG, Zgaga L, Ooi LY, et al. (2020) Low plasma vitamin D is associated with adverse colorectal cancer survival after surgical resection, independent of systemic inflammatory response. *Gut*, 69:103-111, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317922>.
21. Chen GD, Pang TT, Li PS, et al. (2020). Early pregnancy vitamin D and the risk of adverse maternal and infant outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 20:465, <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03158-6>.
22. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, et al. (2020) Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr*, 74:36-53, <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0373-x>.
23. Garcia-Serna AM, Morales E. (2020) Neurodevelopmental effects of prenatal vitamin D in humans: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 25:2468-2481, <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0357-9>.
24. Heaney RP. (2014) Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev* 72:48-54, <https://doi.org/10.1111/nure.12090>.
25. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, et al. (2020) Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. *Diabetes Care*, 43:2916-2922, <https://doi.org/10.2337/dc20-1765>.
26. Guo XF, Wang C, Yang T, et al. (2020) Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*, 11:7389-7399, <https://doi.org/10.1039/d0fo01095b>.
27. Amrein K, Lasky-Su JA, Dobnig H, Christopher KB. (2020) Metabolomic basis for response to high dose vitamin D in critical illness. *Clin Nutr* 2020, 10.1016/j.clnu.2020.09.028, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.028>.
28. Kara M, Ekiz T, Ricci V, et al. (2020) 'Scientific Strabismus' or two related pandemics: coronavirus disease and vitamin D deficiency. *Br J Nutr*, 124:736-741, <https://doi.org/10.1017/S0007114520001749>.
29. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. (2020) Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMR Plus* 2020, 4:e10417, <https://doi.org/10.1002/jbm4.10417>.
30. Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. (2020) Vitamin D and Depression: A Critical Appraisal of the Evidence and Future Directions. *Indian J Psychol Med*, 42:11-21, https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19.
31. Akimbekov NS, Ortoski RA, Razzaque MS. (2020) Effects of sunlight exposure and vitamin D supplementation on HIV patients. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 200:105664, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105664>.
32. Conley RB, Adib G, Adler RA, et al. (2020) Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition. *J Bone Miner Res*, 35:36-52, <https://doi.org/10.1002/jbmr.3877>.

