

COVID-19-Sterberisiko korreliert umgekehrt mit dem Vitamin-D3-Status und eine Sterblichkeitsrate nahe Null könnte theoretisch bei 50 ng/ml 25(OH)D3 erreicht werden: Ergebnisse einer systematischen Überprüfung und Meta-Analyse

Dies ist eine maschinelle Übersetzung aus dem Englischen - © 2021 Lorenz Borsche.
Der Originalartikel wurde am 14. Oktober 2021 unter [CC BY](#) veröffentlicht in Nutrients 2021, 13(10), 3596; <https://doi.org/10.3390/nu13103596>
Akademischer Lektor: John H. White
Autoren: Lorenz Borsche, Bernd Glauner, Julian von Mendel
Dieser Artikel gehört zum Bereich [Ernährung und Öffentliche Gesundheit](#)

Zusammenfassung

Hintergrund: Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass der Calcidiol (25(OH)D3)-Spiegel im Blut stark mit dem Schweregrad der SARS-CoV-2-Infektion korreliert. Es gibt eine offene Diskussion darüber, ob ein niedriger D3-Spiegel durch die Infektion verursacht wird oder ob ein Mangel die Immunabwehr negativ beeinflusst. Das Ziel dieser Studie war es, weitere Erkenntnisse zu diesem Thema zu sammeln.

Methoden: Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um retrospektive Kohorten- und klinische Studien zu COVID-19-Mortalitätsraten im Vergleich zu D3-Blutspiegeln zu ermitteln. Die Sterblichkeitsraten aus klinischen Studien wurden für Alter, Geschlecht und Diabetes korrigiert. Die Daten wurden mittels Korrelation und linearer Regression analysiert.

Ergebnisse: Es wurden eine Bevölkerungsstudie und sieben klinische Studien identifiziert, in denen die D3-Blutspiegel vor der Infektion oder am Tag der Krankenhausaufnahme angegeben wurden. Die beiden unabhängigen Datensätze zeigten eine negative Pearson-Korrelation zwischen D3-Spiegeln und Mortalitätsrisiko ($r(17) = -0,4154$, $p = 0,0770$ / $r(13) = -0,4886$, $p = 0,0646$). Bei den kombinierten Daten lag der Median (IQR) der D3-Spiegel bei 23,2 ng/ml (17,4-26,8), und es wurde eine signifikante Pearson-Korrelation beobachtet ($r(32) = -0,3989$, $p = 0,0194$). Die Regression ergab einen theoretischen Nullpunkt der Mortalität bei etwa 50 ng/mL D3.

Schlussfolgerungen: Die Datensätze liefern deutliche Hinweise darauf, dass ein niedriger D3-Spiegel ein Prädiktor und nicht nur eine Nebenwirkung der Infektion ist. Trotz laufender Impfungen empfehlen wir, den Serum-25(OH)D-Spiegel auf über 50 ng/ml anzuheben, um neue Ausbrüche aufgrund von Escape-Mutationen oder abnehmender Antikörperaktivität zu verhindern oder abzuschwächen.

1. Einleitung

Die SARS-CoV-2-Pandemie, die das akute Atemnotsyndrom (ARDS) verursacht, dauert nun schon seit mehr als 18 Monaten an. Sie hat aufgrund der hohen Zahl von Patienten, die intensivmedizinisch versorgt werden müssen, zu einer großen globalen Gesundheitskrise geführt, und die hohe Sterblichkeitsrate hat das tägliche Leben durch Kontaktbeschränkungen und Abriegelungen erheblich beeinträchtigt. Nach Ansicht vieler Wissenschaftler und Mediziner sind wir noch lange nicht am Ende dieser Katastrophe angelangt und müssen daher lernen, noch einige Jahre, vielleicht Jahrzehnte, mit dem Virus zu leben [\[1,2\]](#).

Es ist realistisch anzunehmen, dass es neue Mutationen geben wird, die möglicherweise infektiöser oder tödlicher sind. In der bekannten Geschichte der Virusinfektionen haben wir es noch nie mit einer ähnlichen globalen Ausbreitung zu tun gehabt. Aufgrund der großen Anzahl von Replikationen des viralen Genoms in infizierten Individuen und der Fehleranfälligkeit der RNA-abhängigen RNA-Polymerase kommt es zu fortschreitenden Mutationen, die auch in Zukunft auftreten werden [\[3,4,5\]](#). Ähnlich wie bei anderen Virusinfektionen, z. B. der Grippe, müssen wir daher davon ausgehen, dass die Wirksamkeit der Impfung zeitlich begrenzt ist, insbesondere bei den derzeitigen Impfstoffen, die eine immunologische Reaktion gegen ein einzelnes Virusprotein auslösen sollen [\[6,7,8\]](#).

Wir haben bereits gelernt, dass selbst vollständig geimpfte Personen infiziert werden können [\[9\]](#). Derzeit führen die meisten dieser Infektionen nicht zu einem Krankenhausaufenthalt, insbesondere bei jungen Menschen ohne Begleiterkrankungen. Diese Infektionen bilden jedoch die Grundlage für die weitere Verbreitung des Virus in einer Situation, in der eine weltweite Herdenimmunität gegen SARS-CoV-2 eher unwahrscheinlich ist. Stattdessen könnte die Menschheit in einem unüberwindbaren Wettlauf zwischen neuen Mutationen und neuen Impfstoffen gefangen sein, mit einem zunehmenden Risiko, dass neu auftretende Mutationen gegen die aktuellen Impfstoffe resistent werden [\[3,10,11\]](#). Eine Rückkehr zum normalen Leben in naher Zukunft scheint daher unwahrscheinlich. Die Anforderungen an die Maske und die Einschränkungen des öffentlichen Lebens werden uns wahrscheinlich noch lange begleiten, wenn wir nicht in der Lage sind, zusätzliche Methoden zu entwickeln, die die Verbreitung von Viren verringern.

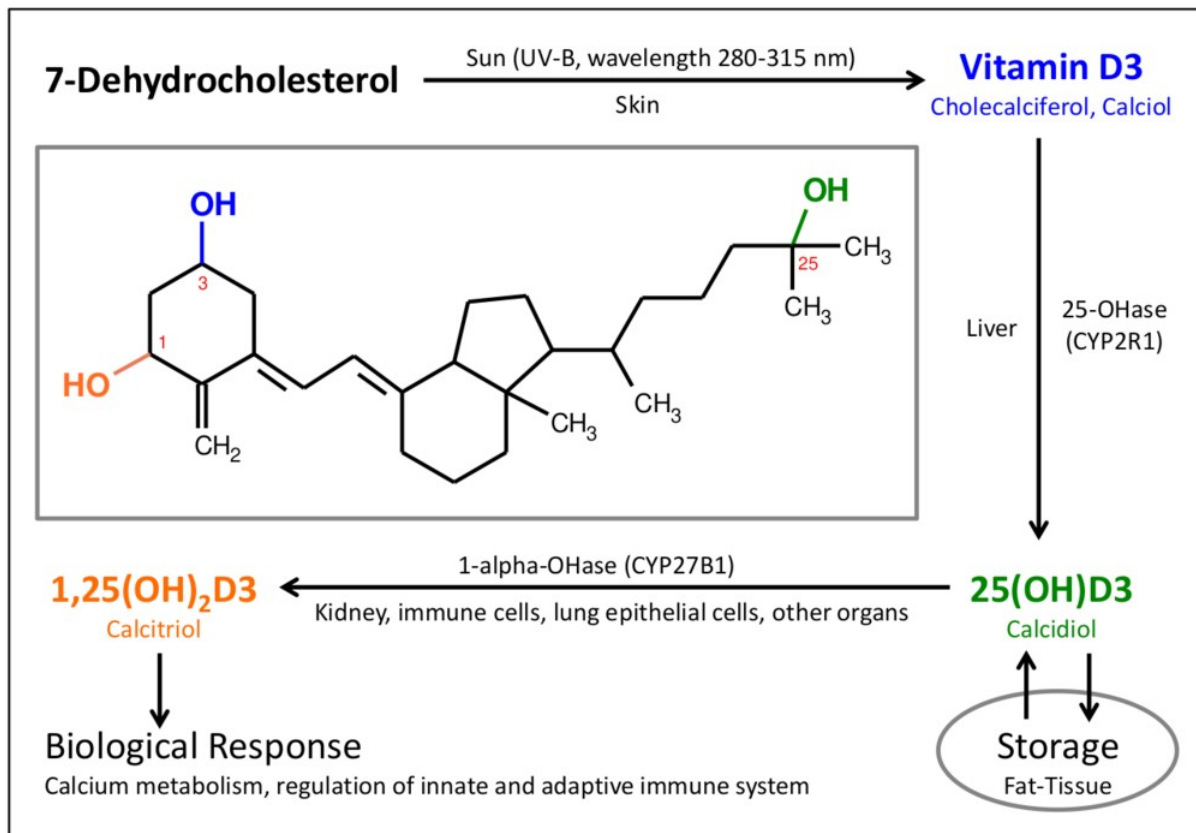
Die Impfung ist ein wichtiger Bestandteil des Kampfes gegen SARS-CoV-2, sollte aber in Anbetracht der oben beschriebenen Situation nicht der einzige Schwerpunkt sein. Eine starke Säule im Schutz gegen jede Art von Virusinfektion ist die Stärke unseres Immunsystems [\[12\]](#). Leider wurde dieses unbestrittene Grundprinzip der Natur von den verantwortlichen Stellen bisher mehr oder weniger vernachlässigt. Es ist allgemein bekannt, dass unser moderner Lebensstil in Bezug auf Ernährung, körperliche Fitness und Freizeitgestaltung alles andere als optimal ist. Vor allem halten sich viele Menschen auch im Sommer nicht ausreichend in der Sonne auf. Die Folge ist ein weit verbreiteter Vitamin-D-Mangel, der die Leistungsfähigkeit des Immunsystems einschränkt, was zu einer verstärkten Ausbreitung einiger vermeidbarer Zivilisationskrankheiten, einem geringeren Schutz vor Infektionen und einer geringeren Wirksamkeit von Impfungen führt [\[13\]](#).

In dieser Publikation werden wir zeigen, dass Vitamin-D3-Mangel, der ein gut dokumentiertes weltweites Problem darstellt [\[13,14,15,16,17,18,19,20\]](#), einer der Hauptgründe für schwere Verläufe von SARS-CoV-2-Infektionen ist. Die Sterblichkeitsraten korrelieren gut mit den Erkenntnissen, dass ältere Menschen, Schwarze und Menschen mit Komorbiditäten sehr niedrige Vitamin-D3-Spiegel aufweisen [\[16,21,22,23\]](#). Hinzu kommt, dass mit wenigen Ausnahmen die höchsten Infektionsraten in den Wintermonaten und in nördlichen Ländern zu verzeichnen sind, die bekanntermaßen aufgrund der geringen endogenen, durch die Sonne ausgelösten Vitamin-D3-Synthese unter niedrigen Vitamin-D3-Spiegeln leiden [\[24,25,26,27\]](#).

Vitamin D3 wurde erstmals zu Beginn des 19. Jahrhunderts als wesentlicher Faktor für die Gesundheit des Skeletts entdeckt. Diese Entdeckung erfolgte, nachdem man sich lange Zeit mit den schlimmen Folgen der Rachitis beschäftigt hatte, die Osteomalazie (Knochenerweichung) verursacht. Von dieser Krankheit waren vor allem Kinder in den nördlichen Ländern betroffen, die während der industriellen Revolution kein Sonnenlicht bekamen und oft in dunklen Produktionshallen arbeiteten [\[28\]](#). Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde klar, dass Sonnenlicht Rachitis heilen kann, indem es die Vitamin-D3-Synthese in der Haut anregt. Lebertran gilt als natürliche Quelle für Vitamin D3 [\[29\]](#). Damals reichte ein Blutspiegel von 20 ng/ml aus, um Osteomalazie zu verhindern. Dieses Ziel ist auch heute noch der empfohlene Blutspiegel, wie in vielen offiziellen Dokumenten angegeben [\[30\]](#). In Übereinstimmung mit vielen anderen Veröffentlichungen werden wir zeigen, dass dieser Spiegel viel zu niedrig ist, um ein optimales Funktionieren des menschlichen Körpers zu gewährleisten.

In den späten 1920er Jahren klärte Adolf Windaus die Struktur von Vitamin D3 auf. Der Stoffwechselweg von Vitamin D3 (biochemischer Name Cholecalciferol) ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [\[31\]](#). Die Vorstufe, 7-Dehydrocholesterin, wird in unserer Haut durch Photoisomerisierung unter UV-B-Bestrahlung (Wellenlänge 280-315 nm) in Cholecalciferol umgewandelt. Nach dem Transport zur Leber wird Cholecalciferol hydroxyliert, wodurch 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D3, auch Calcidiol genannt) entsteht, das mehrere Monate lang im Fettgewebe gespeichert werden kann und bei Bedarf wieder in den Blutkreislauf abgegeben wird. Die biologisch aktive Form wird durch einen weiteren Hydroxylierungsschritt erzeugt, der zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D3, auch Calcitriol genannt) führt. Frühe Untersuchungen gingen davon aus, dass diese Umwandlung hauptsächlich in der Niere stattfindet.

Abbildung 1.



Stoffwechselweg von Vitamin D₃: Die chemische Formel von Calcitriol wird zur Veranschaulichung der Biochemie von Vitamin D und seinen Metaboliten in verschiedenen Farben verwendet. Der Vitamin-D-Stoffwechselweg ist durch zwei aufeinander folgende Hydroxylierungsschritte gekennzeichnet. In der Leber wird durch die 25-Hydroxylase 25(OH)D₃ (Calcidiol) gebildet, das im Fettgewebe gespeichert werden kann. Aus der 1-Alpha-Hydroxylase entsteht das aktive Steroidhormon 1,25(OH)₂D₃ (Calcitriol), das den Kalziumstoffwechsel sowie das angeborene und adaptive Immunsystem reguliert.

In den letzten Jahrzehnten hat sich das Wissen über die Mechanismen, durch die Vitamin D₃ die menschliche Gesundheit beeinflusst, dramatisch verbessert. Es wurde entdeckt, dass der Vitamin-D₃-Rezeptor (VDR) und das Vitamin-D₃-aktivierende Enzym 1- α -Hydroxylase (CYP27B1) in vielen Zelltypen exprimiert werden, die nicht am Knochen- und Mineralstoffwechsel beteiligt sind, z. B. im Darm, in der Bauchspeicheldrüse und der Prostata sowie in Zellen des Immunsystems [32,33,34,35,36]. Diese Erkenntnis zeigt, dass die Auswirkungen von Vitamin D₃ auf die menschliche Gesundheit weitaus größer sind als bisher angenommen [37,38]. Es stellte sich heraus, dass Vitamin D ein starker epigenetischer Regulator ist, der mehr als 2500 Gene beeinflusst [39] und sich auf Dutzende unserer schwerwiegendsten Gesundheitsprobleme auswirkt [40], darunter Krebs [41,42], Diabetes mellitus [43], akute Atemwegsinfektionen [44], chronische Entzündungskrankheiten [45] und Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose [46].

Im Bereich der Humanimmunologie hat sich gezeigt, dass die extrarenale Synthese des aktiven Metaboliten Calcitriol-1,25(OH)₂D₃ durch Immunzellen und Lungenepithelzellen

immunmodulatorische Eigenschaften hat [\[47,48,49,50,51,52\]](#). Heute gibt es überzeugende experimentelle Belege dafür, dass aktiviertes Vitamin D3 eine grundlegende Rolle bei der Regulierung sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems spielt [\[53,54,55,56\]](#). Intrazelluläre Vitamin-D3-Rezeptoren (VDR) sind in fast allen Zelltypen vorhanden, die an der menschlichen Immunreaktion beteiligt sind, wie z. B. Monozyten/Makrophagen, T-Zellen, B-Zellen, natürliche Killerzellen (NK) und dendritische Zellen (DCs). Die Bindung des Rezeptors führt zur Bildung des "Vitamin-D3-Antwort-Elements" (VDRE), das eine große Anzahl von Zielgenen reguliert, die an der Immunantwort beteiligt sind [\[57\]](#). Aufgrund dieser Erkenntnisse ist sich die wissenschaftliche Gemeinschaft heute einig, dass Calcitriol weit mehr als ein Vitamin ist, sondern ein hochwirksames Hormon, das für den menschlichen Stoffwechsel ebenso wichtig ist wie andere Steroidhormone.

Der Blutspiegel, der eine zuverlässige Wirksamkeit von Vitamin D3 im Hinblick auf alle wichtigen Funktionen gewährleistet, wurde erneut diskutiert, und es stellte sich heraus, dass 40-60 ng/ml vorzuziehen sind [\[38\]](#), was deutlich über dem zur Vorbeugung von Rachitis erforderlichen Wert liegt.

Schon lange vor der SARS-CoV-2-Pandemie zeigte eine wachsende Zahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen die Wirksamkeit eines ausreichenden Vitamin-D3-Blutspiegels bei der Heilung vieler menschlicher Krankheiten, die durch ein schwaches oder unreguliertes Immunsystem verursacht werden [\[38,58,59,60\]](#). Dazu gehören alle Arten von Virusinfektionen [\[44,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70\]](#), mit einem Schwerpunkt auf Lungeninfektionen, die ARDS verursachen [\[71,72,73\]](#), sowie Autoimmunerkrankungen [\[46,63,74,75\]](#). Routinemäßige Vitamin-D3-Tests und -Supplementierungen sind jedoch auch heute noch nicht etabliert. Leider scheint es, dass die neuen Erkenntnisse über Vitamin D3 in der medizinischen Fachwelt nicht gut aufgenommen wurden. Viele offizielle Empfehlungen zur Definition von Vitamin-D3-Mangel halten immer noch an den 20 ng/ml fest, die vor 100 Jahren zur Heilung von Rachitis festgelegt wurden [\[76\]](#).

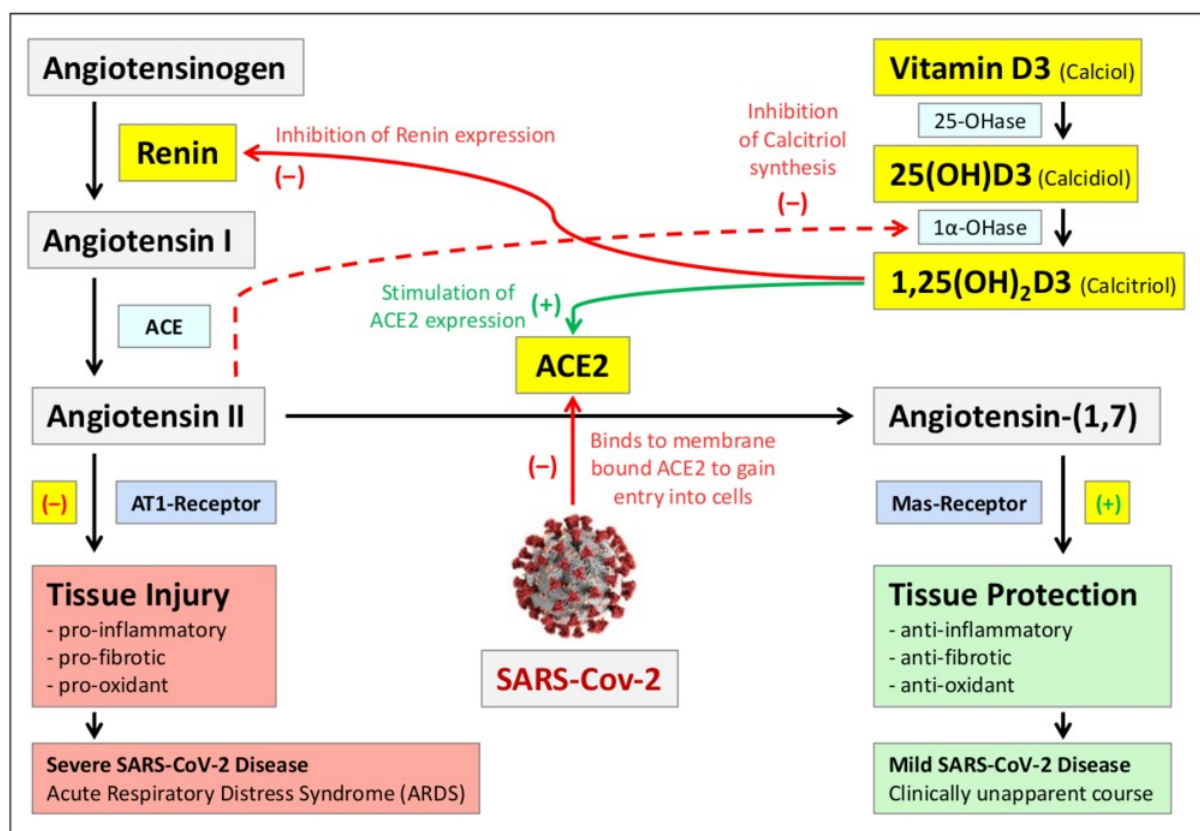
Außerdem liegen viele Empfehlungen für eine Vitamin-D3-Supplementierung im Bereich von 5 bis 20 µg pro Tag (200 bis 800 internationale Einheiten), was viel zu niedrig ist, um den optimalen Blutspiegel von 40-60 ng/ml zu gewährleisten [\[38,77\]](#). Ein Grund für diese falschen Empfehlungen stellte sich als Berechnungsfehler heraus [\[78,79\]](#). Ein weiterer Grund für den Fehler ist, dass die Vitamin-D3-Behandlung zur Heilung von Osteomalazie häufig mit hohen Dosen von Kalzium kombiniert wurde, um die Knochenverkalkung zu unterstützen. Bei der Untersuchung der Nebenwirkungen einer Überdosis solcher Kombinationspräparate stellte sich heraus, dass ein hohes Risiko für Kalziumablagerungen in den Blutgefäßen, insbesondere in der Niere, besteht. Heute ist klar, dass solche Kombinationspräparate unsinnig sind, weil Vitamin D3 die Kalziumaufnahme im Darm selbst stimuliert. Ohne Kalziumzufuhr führt selbst eine sehr hohe Vitamin-D3-Zufuhr nicht zu einer Gefäßverkalkung, vor allem wenn man eine weitere wichtige Erkenntnis mit einbezieht. Selbst bei hohen Kalziumblutspiegeln ist nicht Vitamin D, sondern ein unzureichender Vitamin-K2-Spiegel im Blut für die unerwünschte Gefäßverkalkung verantwortlich. So hat sich eine tägliche Vitamin-D3-Supplementierung im Bereich von 4.000 bis 10.000 Einheiten (100 bis 250 µg), die erforderlich ist, um einen optimalen Vitamin-D3-Blutspiegel im Bereich von 40-60 ng/ml zu erreichen, in Kombination mit etwa 200 µg/ml Vitamin K2 als völlig sicher erwiesen [\[80,81,82\]](#). Allerdings ist dieses Wissen in der medizinischen Fachwelt noch

immer nicht weit verbreitet, und veraltete Warnungen vor den Risiken einer Vitamin-D3-Überdosierung sind leider immer noch weit verbreitet.

Unter diesen Umständen ist die SARS-CoV-2-Pandemie der zweite Durchbruch in der Geschichte der Assoziation von Vitamin D3 mit Krankheiten (nach Rachitis), und wir müssen sicherstellen, dass die medizinischen Eigenschaften von Vitamin D3 voll genutzt werden, um die Gesundheit der Menschen zu erhalten. Die lebensbedrohlichsten Ereignisse im Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion sind ARDS und das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS). Es ist bekannt, dass Vitamin D3 in der Lage ist, die zugrundeliegenden Stoffwechselwege zu hemmen [83,84], da eine sehr spezifische Wechselwirkung zwischen dem Mechanismus der SARS-CoV-2-Infektion und Vitamin D3 besteht.

Das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2), ein Teil des Renin-Angiotensin-Systems (RAS), dient als Haupteintrittspunkt für SARS-CoV-2 in die Zellen (Abbildung 2). Wenn SARS-CoV-2 an ACE2 gebunden ist, wird seine Expression reduziert, was zu Lungenschäden und Lungenentzündung führt [85,86,87]. Vitamin D3 ist ein negativer RAS-Modulator durch Hemmung der Renin-Expression und Stimulation der ACE2-Expression. Daher spielt es eine schützende Rolle gegen das durch SARS-CoV-2 verursachte ARDS. Ausreichende Vitamin-D3-Spiegel verhindern die Entwicklung eines ARDS, indem sie die Angiotensin-II-Spiegel senken und die Angiotensin-(1,7)-Spiegel erhöhen [18,88,89,90,91,92].

Abbildung 2.



Interaktion von Vitamin D3 mit dem Renin-Angiotensin-System (RAS): Das Renin-Angiotensin-System (RAS) ist ein wichtiger Regulator des Blutvolumens und des systemischen Gefäßwiderstands für die Regulierung des Blutdrucks. Das Gleichgewicht zwischen

Angiotensin II und Angiotensin-(1,7) ist ein entscheidender Faktor für das reibungslose Funktionieren des Systems [87]. Das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) ist für die Umwandlung von Angiotensin II in Angiotensin-(1,7) verantwortlich. Angiotensin II löst in erster Linie eine Gefäßverengung aus, kann aber in Abwesenheit seines Gegenspielers Angiotensin-(1,7) auch Entzündungen, Fibrose und oxidativen Stress verursachen. ACE2 ist der primäre Rezeptor von SARS-CoV-2, das seine Aktivität verringert, was zu einem Anstieg der Angiotensin-II-Spiegel und einem Rückgang der Angiotensin-(1,7)-Spiegel führt. Dieser Effekt löst letztlich das SARS-CoV-2-induzierte "akute Atemnotsyndrom" (ARDS) aus [85,86]. Calcitriol, der aktive Metabolit von Vitamin D3, minimiert diesen Effekt, indem es die Renin-Expression und damit die Angiotensin-II-Synthese hemmt und die ACE2-Expression stimuliert [88,89], wodurch die Umwandlung von Angiotensin II in Angiotensin-(1,7) gefördert wird. Somit führt ein unzureichender Vitamin-D-Blutspiegel zur Entwicklung schwerer Krankheitsverläufe bei SARS-CoV-2. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass hohe Angiotensin-II-Spiegel zu einer Herunterregulierung des Enzyms 1-alpha-Hydroxylase [93] führen, das für die Bildung von Calcitriol erforderlich ist, wodurch die negativen Folgen des Vitamin-D-Mangels noch verstärkt werden.

Es gibt mehrere weitere wichtige Funktionen von Vitamin D3 zur Unterstützung der Immunabwehr [18,77,94,95]:

- Vitamin D vermindert die Produktion von Th1-Zellen. So kann es das Fortschreiten der Entzündung unterdrücken, indem es die Bildung von Entzündungszytokinen reduziert [74,96,97].
- Vitamin D3 verringert den Schweregrad des Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS). Dieser "Zytokinsturm" verursacht multiple Organschäden und ist daher die Haupttodesursache im Spätstadium der SARS-CoV-2-Infektion. Die systemische Entzündungsreaktion aufgrund einer Virusinfektion wird durch die Förderung der Differenzierung regulatorischer T-Zellen abgeschwächt [98,99,100,101].
- Vitamin D3 induziert die Produktion des endogenen antimikrobiellen Peptids Cathelicidin (LL-37) in Makrophagen und Lungenepithelzellen, das gegen eindringende Atemwegsviren wirkt, indem es die viralen Hüllen zerstört und die Lebensfähigkeit der Zielzellen des Wirts verändert [52,102,103,104,105,106,107].
- Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Vitamin D und seine Metaboliten die Endothelfunktion und die Gefäßpermeabilität über mehrere genomische und extragenomische Wege modulieren [108,109].
- Vitamin D reduziert Gerinnungsanomalien bei schwerkranken COVID-19-Patienten [110,111,112].

Eine rasch wachsende Zahl von Veröffentlichungen untersucht den Vitamin-D3-Status von SARS-CoV-2-Patienten und hat sowohl niedrige Vitamin-D-Spiegel bei schweren Infektionsverläufen [113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127] als auch positive Ergebnisse von Vitamin-D3-Behandlungen [128,129,130,131,132,133,134] bestätigt. Daher empfehlen viele Wissenschaftler Vitamin D3 als unverzichtbaren Bestandteil eines medizinischen Behandlungsplans zur Vermeidung schwerer Verläufe einer SARS-CoV-2-Infektion [14,18,77,84,135,136], was zusätzlich zu Vorschlägen für eine konsequente Supplementierung der gesamten Bevölkerung geführt hat [137]. Eine umfassende Übersicht und Diskussion der aktuellen Literatur findet sich in einer Übersichtsarbeit von Linda Benskin

[138]. Leider beruhen alle diese Studien auf relativ geringen Patientenzahlen. Gut akzeptierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien fehlen noch.

Die Feststellung, dass die meisten SARS-CoV-2-Patienten, die in Krankenhäuser eingeliefert werden, zu niedrige Vitamin-D3-Blutspiegel aufweisen, wird selbst von Gegnern der Vitamin-D-Supplementierung nicht in Frage gestellt. Es gibt jedoch eine anhaltende Diskussion darüber, ob wir es mit einem kausalen Zusammenhang oder nur mit einem durch die Infektion selbst verursachten Rückgang des Vitamin-D-Spiegels zu tun haben [84,139,140,141].

Es gibt zuverlässige Daten über den durchschnittlichen Vitamin-D3-Spiegel in der Bevölkerung [15,19,142] in mehreren Ländern, parallel zu den Daten über die durch SARS-CoV-2 verursachten Todesraten in diesen Ländern [143,144]. Offensichtlich werden diese Vitamin-D3-Daten nicht durch SARS-CoV-2-Infektionen beeinflusst. Zwar gibt es bereits Metastudien, die solche Daten verwenden [26,136,140,145], doch unser Ziel war es, diese Daten auf die gleiche Weise zu analysieren wie ausgewählte klinische Daten. In diesem Artikel ermitteln wir einen Vitamin-D-Grenzwert, der die durch SARS-CoV-2 verursachte Übersterblichkeit praktisch eliminiert. Im Gegensatz zu veröffentlichten D3/SARS-CoV-2-Korrelationen [146,147,148,149,150,151,152] umfassen unsere Daten sowohl Studien, in denen Vitamin-D-Werte vor der Infektion gemessen wurden, als auch Studien, in denen Vitamin-D-Werte nach der Infektion, spätestens am Tag nach der Krankenhauseinweisung gemessen wurden. Daher können wir davon ausgehen, dass der gemessene Vitamin-D-Status immer noch nahe an dem Wert vor der Infektion liegt. Im Gegensatz zu anderen Metastudien, die auch große retrospektive Kohortenstudien einschlossen [151,152], bestand unser Ziel darin, Regressionen auf die kombinierten Daten nach Korrektur für Patientenmerkmale durchzuführen.

Diese Ergebnisse aus unabhängigen Datensätzen, die Daten aus der Zeit vor und nach dem Ausbruch der Krankheit umfassen, untermauern auch die Annahme eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem Vitamin-D3-Blutspiegel und der SARS-CoV-2-Todesrate. Unsere Ergebnisse bestätigen daher auch, wie wichtig es ist, eine Vitamin-D3-Supplementierung als allgemeine Methode zur Verhinderung schwerer Verläufe von SARS-CoV-2-Infektionen zu etablieren.

2. Methoden

2.1. Suchstrategie und Auswahlkriterien

Zunächst wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um relevante COVID-19-Studien zu ermitteln. Bei den einbezogenen Studien handelte es sich um Kohortenbeobachtungsstudien, die zwei oder mehr Kohorten nach ihren Vitamin-D3-Werten gruppierten und die Sterblichkeitsraten für die jeweiligen Kohorten auflisteten. PubMed und das Register <https://c19vitamind.com> (Zugriff am 27. März 2021) wurden gemäß [Tabelle 1](#) durchsucht. Anschließend wurden die Titel und Zusammenfassungen gesichtet und die Volltextartikel auf ihre Eignung hin untersucht.

Tabelle 1. Suchstrategie.

Quelle	Suchstrategie	Zeitraumen
PubMed	COVID-19 Suchbegriff aus [153] AND ("Vitamin D" oder "d3" oder "25(OH)D" oder "25-Hydroxyvitamin D")	1. November 2019-27. März 2021
https://c19vitamind.com (Zugriff am 27. März 2021)	Beschränkung auf die Kategorie "Levels"	1. November 2019-27. März 2021

2.2. Datenanalyse

Die gesammelten Studien wurden in eine Bevölkerungsstudie [142] und sieben Krankenhausstudien unterteilt. Bemerkenswert ist, dass sich diese Datenquellen grundlegend unterscheiden, da in der einen die Vitamin-D-Werte langfristig gemessen werden, während in der anderen die Vitamin-D-Werte nach der Infektion gemessen werden, wodurch ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel vor der Infektion und der Sterblichkeit verdeckt wird.

Es wurden mehrere Korrekturen für die von Ahmad erfassten rohen Sterblichkeitsraten (CMR) versucht, um die zugrunde liegenden Ursachen in den Daten der Bevölkerungsstudie und die Ausreißer zu verstehen. Letztendlich wurde in der endgültigen Datenauswertung keine verwendet, um das Risiko der Einführung versteckter Variablen zu vermeiden, die ebenfalls mit D3 korrelieren.

Sterblichkeitsraten und D3-Blutspiegel aus Studien über hospitalisierte COVID-19-Patienten wurden in einem separaten Datensatz zusammengestellt. Wenn für die einzelnen Studienkohorten keine medianen D3-Blutwerte vorlagen, wurden der IQR, der Mittelwert \pm SD oder geschätzte Werte innerhalb der Gruppierungskriterien in dieser Reihenfolge verwendet. Die Patientencharakteristika, einschließlich Alters-IQR, Geschlecht und Diabetesstatus, wurden zur Berechnung der erwarteten Sterblichkeitsraten mit einem maschinellen Lernmodell [154] verwendet, das online verfügbar ist (<https://www.economist.com/graphic-detail/covid-pandemic-mortality-risk-estimator> (Zugriff am 27. März 2021)). Während andere Komorbiditäten aus den Quellstudien in unserer Analyse nicht berücksichtigt wurden, haben sie auch einen geringeren Einfluss auf das Ergebnis des Modells, wie mit dem Online-Tool leicht bestätigt werden kann. Auf der Grundlage der erwarteten Krankheitsmortalität für die jeweiligen Patientenkohorten wurden die aus den Quellstudien berichteten Mortalitätsraten korrigiert. Dadurch wird der Zusammenhang zwischen den ursprünglichen Vitamin-D-Spiegeln und der daraus resultierenden Sterblichkeit deutlicher.

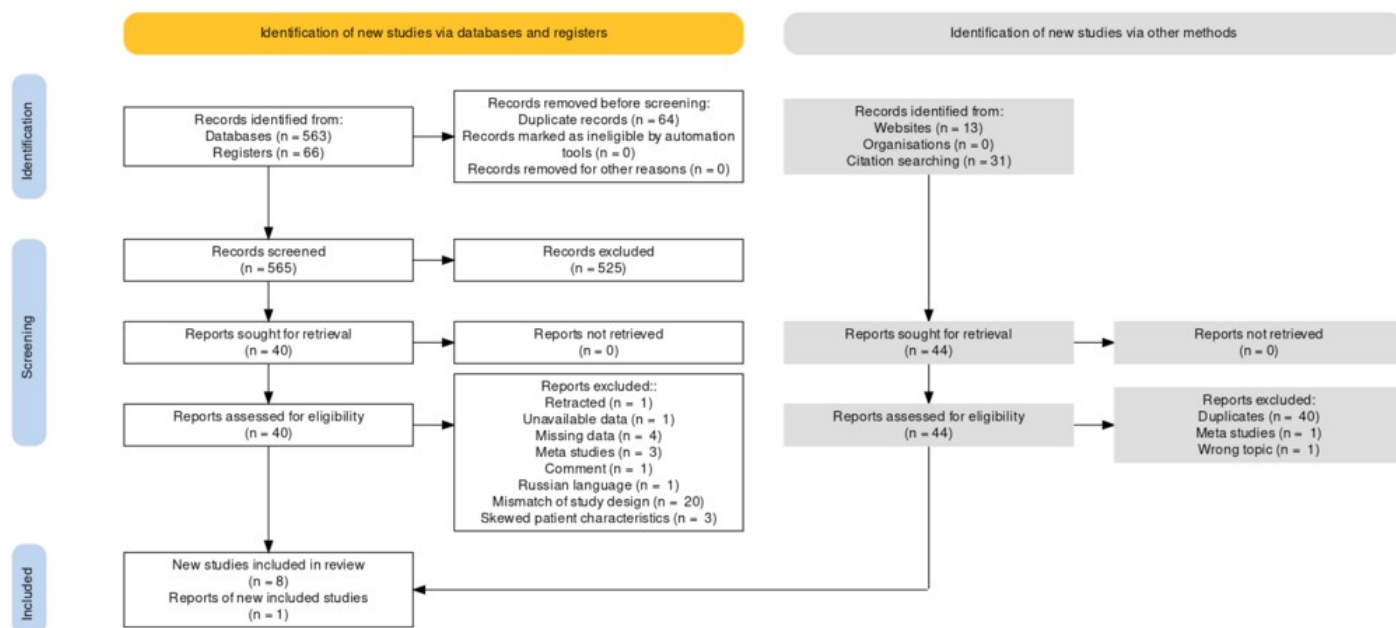
Die beiden Datensätze wurden kombiniert, und die Mortalitätsraten der Krankenhausstudien wurden entsprechend der Mortalitätsspanne der Bevölkerungsstudien skaliert, was zu einer einheitlichen Liste von Patientenkohorten, ihrem Vitamin-D-Status und dimensionslosen Mortalitätskoeffizienten führte. Lineare Regressionen (OLS), Pearson und Spearman-Korrelationen von Vitamin D und die Mortalitätswerte für die separaten und kombinierten Datensätze wurden mit einem Python 3.7-Kernel unter Verwendung der

Bibliotheken scipy.stats 1.7.0 und statsmodels 0.12.2 in einem Jupyter-Notebook <https://deepnote.com> (Zugriff am 30. Juli 2021) erstellt.

3. Ergebnisse

Die Suche in Datenbanken und Registern ergab 563 bzw. 66 Einträge. Eine unsystematische Internetrecherche ergab 13 Studien, von denen weitere 31 Referenzen bewertet wurden. Nach der Entfernung von 104 Duplikaten und einem ersten Screening verblieben 44 Studien. Vier Metastudien, ein Kommentar, eine zurückgezogene Studie, ein Bericht mit nicht verfügbaren Daten, ein Bericht über ein falsches Thema und ein Eintrag in russischer Sprache wurden ausgeschlossen. Die verbleibenden 35 Studien wurden im Volltext bewertet, von denen 20 aufgrund ihres Studiendesigns oder fehlender quantitativer Mortalitätsdaten die Zulassungskriterien nicht erfüllten. Vier weitere Studien wurden wegen fehlender Daten für einzelne Patientenkohorten ausgeschlossen. Schließlich wurden drei Studien wegen verzerrter oder nicht repräsentativer Patientencharakteristika ausgeschlossen, wie von LB und JVM überprüft [114,155,156]. Es verblieben acht für eine quantitative Analyse in Frage kommende Studien, die in [Tabelle 2](#) aufgeführt sind. Ein PRISMA-Flussdiagramm [157] ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

Abbildung 3.



Flussdiagramm der Suchstrategie und des Auswahlprozesses [158].

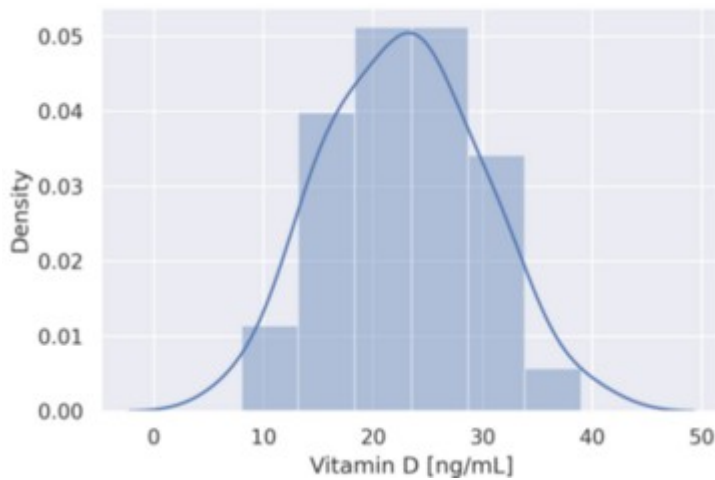
Tabelle 2. In Frage kommende Studien.

Autor	Referenz	Kohorte	Anzahl der Patienten	Aufgezeichnete Laboregebnisse vor/nach der Infektion	Sterblichkeit	Vitamin-D-Spiegel [ng/mL]
Ahmad et al., 2021	[142]	19 europäische Länder <30 ng/ml	448,785,546 79	Bis zu 10 Monate im Voraus	Siehe Quellenstudie 25.30%	NR ^a Median (IQR): 28 ng/ml (16,80-39,00 ng/ml)
Angelidi et al., 2021	[159]	≥30 ng/mL	65	Innerhalb von 1 Tag nach der Aufnahme	9.20%	
Charoenngam et al., 2021	[160]	<20 ng/ml 20-30 ng/ml ≥30 ng/mL	96 91 100	Bis zu 1 Jahr im Voraus	14.58% 16.48% 12.00%	NR ^a
Gavioli et al., 2021	[126]	Mangelhaft Ausreichend	177 260	Bis zu 3 Monate im Voraus	29.00% 31.00%	14,00 31,00
Susianti et al., 2021	[161]	<49,92 nmol/L ≥49,92 nmol/L	42 8	Innerhalb von 1 Tag nach der Aufnahme	45.00% 42.00%	8,00 28,40
Szeto et al., 2021	[127]	<20 ng/ml ≥20 ng/mL ≤20 ng/mL	35 58 251	Bis zu 12 Monate im Voraus	23.00% 24.00% 23.50%	16,00 32,00 NR ^a
Vanegas-Cedillo et al., 2021	[115]	>20 ng/ml	300	Innerhalb von 1 Tag nach der Aufnahme	19.00%	Mittelwert ± SD 21,78 ± 9,01 ng/ml
Vassiliou, 2020	[120]	≤19,9 ng/mL 20-29,9 ng/ml	32 7	Innerhalb von 1 Tag nach der Aufnahme	25.00% 14.30%	NR ^a

^a Nicht berichtet.

Der beobachtete Median (IQR) des Vitamin-D-Wertes über alle erfassten Studienkohorten hinweg betrug 23,2 ng/ml (17,4-26,8). Eine Häufigkeitsverteilung der Vitamin-D-Werte ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Abbildung 4.



Häufigkeitsverteilung der Vitamin-D-Spiegel aller ausgewerteten Studienkohorten.

Eine Bevölkerungsstudie von Ahmad et al. [142] wurde identifiziert. Darin werden die CMRs für 19 europäische Länder auf der Grundlage der COVID-19-Pandemiedaten der Johns Hopkins University [143] im Zeitraum vom 21. März 2020 bis zum 22. Januar 2021 sowie die D3-Blutwerte für die jeweiligen Länder durch Literaturrecherche erhoben. Darüber hinaus wurden die Anteile der über 70-jährigen Bevölkerung erfasst. Der mediane Vitamin-D3-Spiegel über alle Länder hinweg betrug 23,2 ng/ml (19,9-25,5 ng/ml). Mit $r_s = -0,430$ (95% CI: $-0,805$ -- $-0,081$) wurde eine mäßig negative Spearman-Korrelation mit den entsprechenden mittleren Vitamin-D3-Spiegeln in den jeweiligen Populationen festgestellt. Ahmad führte keine weiteren Anpassungen dieser CMR-Werte durch. Die in Tabelle 3 dargestellten Korrelationen deuten darauf hin, dass die Geschlechts-/Altersverteilung, Diabetes und die Starrheit der öffentlichen Gesundheitsmaßnahmen einige der Ursachen für Ausreißer innerhalb des Ahmad-Datensatzes sind. Dies hat jedoch nur geringe Auswirkungen auf die weiter unten diskutierten Ergebnisse.

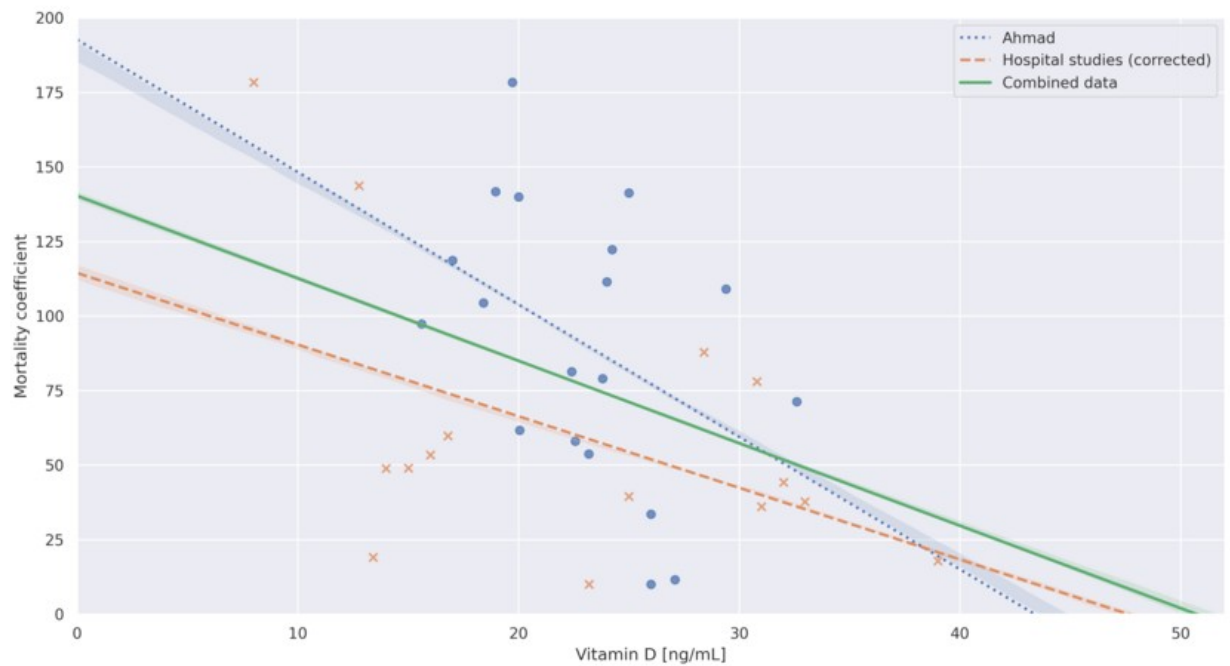
Tabelle 3. Versuchte Korrekturen der CMR-Werte in der Bevölkerungsstudie von Ahmad.

Methode	Referenz	Daraus resultierende Pearson-Korrelation CMR~D3
Keine	--	$r(17) = -0,4154$, $p = 0,0770$
Die zwei extremsten Ausreißer entfernt	--	$r(15) = -0,3471$, $p = 0,1722$
Starrheit der Maßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit	[144]	$r(17) = -0,4662$, $p = 0,0442$
Geschlecht/Altersverteilung, Diabetes	[162,163]	$r(17) = -0,5113$, $p = 0,0253$
Erwartete SARS-COV-2-Positivrate bei gegebenem D3-Wert	[122]	$r(17) = -0,5997$, $p = 0,0066$

Die extrahierten Daten aus sieben Krankenhausstudien ergaben einen medianen Vitamin-D3-Spiegel von 23,2 ng/ml (14,5-30,9 ng/ml). Diese Daten sind nach Korrektur der

Patientenmerkmale und Skalierung in Kombination mit den Datenpunkten aus Ahmad in [Abbildung 5](#) dargestellt.

Abbildung 5.



Streudiagramm und OLS-Regressionen der einzelnen und kombinierten Datensätze.

Die Korrelationsergebnisse sind in [Tabelle 4](#) dargestellt, in der die kombinierten Daten eine signifikante negative Pearson-Korrelation mit $r(32) = -0,3989$, $p = 0,0194$ zeigen. Die Ergebnisse der linearen Regression sind in [Tabelle 5](#) zu finden. Die Regression für die kombinierten Daten schneidet die D3-Achse bei 50,7 ng/ml, was auf einen theoretischen Nullpunkt der Mortalität hindeutet.

Tabelle 4. Korrelation von Sterblichkeit und Vitamin-D-Blutspiegeln für die jeweiligen Datensätze.

	Ahmad	Krankenhausstudien (korrigiert)	Kombiniert
Pearson-Korrelation (Sterblichkeit~Vit D)	$r(17) = -0,4154$, $p = 0,0770$	$r(13) = -0,4886$, $p = 0,0646$	$r(32) = -0,3989$, $p = 0,0194$
Spearman-Korrelation (Sterblichkeit~Vit D)	$r_s = -0,4300$, $p = 0,0661$, $N = 19$	$r_s = -0,469$, $p = 0,0786$, $N = 15$	$r_s = -0,3698$, $p = 0,03136$, $N = 34$

Tabelle 5. OLS-Regressionen für die jeweiligen Datensätze.

	Ahmad	Krankenhausstudien (korrigiert)	Kombiniert
Intercept	192.6788	114.4156	140.2880
Koeffizient	-4.4408	-2.4015	-2.7654
R^2	0.173	0.239	0.159
Adj. R^2	0.124	0.180	0.133
Prob (F-Statistik)	0.0770	0.0646	0.0194
AIC	1980.7	1560.5	3560.8
BIC	2000.6	1580.0	3590.8
Prob (Omnibus)	0.342	0.568	0.436
Durbin-Watson	10.238	10.514	10.217
Prob (Jarque-Bera)	0.591	0.662	0.572

4. Diskussion

Diese Studie zeigt, dass zu einer Zeit, als es noch keine Impfung gab, bei Patienten mit ausreichend hohen D3-Serumspiegeln vor der Infektion die Wahrscheinlichkeit eines tödlichen Ausgangs sehr gering war. Das partielle Risiko bei diesem D3-Spiegel scheint unter dem normalen statistischen Sterberisiko für ein bestimmtes Alter und unter Berücksichtigung bestimmter Komorbiditäten zu verschwinden. Diese Korrelation hätte eine gute Nachricht sein müssen, als es noch keine Impfung gab, wurde aber weitgehend ignoriert. Nichtsdestotrotz kann dieses Ergebnis Hoffnung für die Bekämpfung künftiger Varianten des sich rasch verändernden Virus sowie der gefürchteten Durchbruchinfektionen geben, bei denen 10,5 % der Geimpften gegenüber 26,5 % der Ungeimpften einen schweren Verlauf nahmen [164], wobei der Durchbruch in 2 % der Fälle sogar tödlich verlief [165].

Könnte ein Virus, das sich so leicht ausbreitet und viel tödlicher als die H1N1-Grippe ist, unter Kontrolle gehalten werden, wenn das menschliche Immunsystem seine volle Leistungsfähigkeit entfalten könnte? Der oben verwendete Begriff "Null-Sterblichkeit" ist natürlich ein Ding der Unmöglichkeit, da es in jedem Alter eine bestimmte Sterblichkeitsrate gibt. Statistische Variationen in der Genetik und im Lebensstil verhindern oft, dass wir die genaue medizinische Todesursache ermitteln können, vor allem wenn Risikofaktoren (d. h. Komorbiditäten) und eine akute Infektion miteinander konkurrieren. Risikofaktoren neigen auch dazu, sich gegenseitig zu verstärken. Bei COVID-19 ist allgemein bekannt, dass Typ-II-Diabetes, Fettleibigkeit und Bluthochdruck das Sterberisiko je nach Alter leicht verdoppeln [166]. Die Diskussion, ob ein Patient "wegen" oder "mit" COVID-19 oder "von" oder nur "mit" seinen Begleiterkrankungen gestorben ist, erscheint daher obsolet. Die SARS-CoV-2-Infektion trägt statistisch gesehen nur zum Gesamtsterberisiko bei, aber offensichtlich in einem viel höheren Maße als die meisten anderen Infektionskrankheiten oder allgemeinen Risikofaktoren.

Der Abschnitt "Hintergrund" hat gezeigt, dass das Vitamin-D-System nicht nur für die Gesundheit und die Festigkeit des Skelettsystems (Rachitis/Osteoporose), sondern auch für

den Ausgang vieler Infektions- und/oder Autoimmunerkrankungen eine entscheidende Rolle spielt [\[167,168\]](#). Ein vorbestehender D3-Mangel ist in all diesen vorgenannten Fällen hoch korreliert.

Viele argumentieren, dass ein niedriger D3-Spiegel lediglich ein Biomarker für eine bestehende Krankheit und nicht deren Ursache sein könnte, da eine Korrelation keine Kausalität impliziert. Das Spektrum der Krankheiten, für die es empirische Belege für einen umgekehrten Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und dem langfristigen D3-Spiegel gibt, legt jedoch nahe, dass diese Annahme umgekehrt werden sollte [\[169\]](#).

In dieser Studie wurde die Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel als Marker für die Immunabwehr eines Patienten und der Widerstandsfähigkeit gegen COVID-19 und vermutlich andere Atemwegsinfektionen untersucht. Dabei wurden Daten aus zwei völlig unterschiedlichen Datensätzen verglichen und zusammengeführt. Die Stärke des gewählten Ansatzes liegt in seiner Vielfalt, da Daten aus entgegengesetzten und unabhängigen Teilen des Datenuniversums ähnliche Ergebnisse ergaben. Dieses Ergebnis stärkt die Hypothese, dass der tödliche Ausgang einer COVID-19-Infektion neben anderen Risikofaktoren stark vom Vitamin-D-Status des Patienten abhängt. Die mathematischen Regressionen legten nahe, dass der untere Schwellenwert für einen gesunden Vitamin-D-Spiegel bei etwa 125 nmol/L oder 50 ng/mL 25(OH)D3 liegen sollte, was die meisten Leben retten und die Auswirkungen auch für Patienten mit verschiedenen Begleiterkrankungen verringern würde.

Dies ist unseres Wissens die erste Studie, die darauf abzielt, einen optimalen D3-Spiegel zu bestimmen, um die COVID-19-Mortalität zu minimieren, da andere Studien sich in der Regel darauf beschränken, Odds Ratios für 2-3 Patientenkohorten zu ermitteln, die bei 30 ng/mL oder darunter aufgeteilt wurden.

Eine andere Studie bestätigte, dass die Zahl der Infektionen eindeutig mit den jeweiligen D3-Spiegeln korrelierte, wobei die Kohortengröße fast 200.000 betrug [\[122\]](#). Eine minimale Anzahl von Infektionen wurde bei 55 ng/ml beobachtet.

Bedeutet das, dass Vitamin D die Menschen vor Infektionen schützt? Physikalisch gesehen liegt eine Infektion vor, wenn Viren oder Bakterien in Körperzellen eindringen. Medizinisch gesehen werden Infektionen als solche definiert, die symptomatische Nachwirkungen haben. Bei einem positiven PCR-Test wird jedoch davon ausgegangen, dass die betreffende Person infektiös ist, auch wenn keine klinischen Symptome vorliegen, und es kann eine Quarantäne folgen. Es gibt zahlreiche Belege dafür, dass viele Menschen mit einer bestätigten SARS-CoV-2-Infektion keine Symptome gezeigt haben [\[170\]](#).

Eine "physische Infektion", die später durch einen PCR-Test nachgewiesen werden kann, lässt sich nur durch physische Maßnahmen wie Desinfektion, Masken und/oder viruzide Sprays vermeiden, die verhindern, dass das Virus entweder in den Körper eindringt oder sich anderweitig an Körperzellen anlagert und diese infiziert. Wenn wir jedoch eine "Infektion" so definieren, dass sie klinisch symptomatisch sein muss, dann müssen wir sie als "still" bezeichnen, um zu beschreiben, was passiert, wenn das Immunsystem das Virus bekämpft, ohne irgendwelche Symptome zu zeigen, abgesehen von der Produktion spezifischer T-Zellen oder Antikörper. Nichtsdestotrotz weist der PCR-Test solche Personen als "infiziert/infektiös" aus, was rechtfertigt, dass sie als "Fälle" gezählt werden, auch ohne Bestätigung durch klinische Symptome, z. B. in der Worldometer-Statistik [\[171\]](#).

Da der D3-Status nicht nur mit der Schwere der Symptome, sondern auch mit der Dauer der Erkrankung korreliert [\[172\]](#), kann man davon ausgehen, dass die gleiche Überlegung auch für stille Infektionen gilt. So kann die Dauer, in der eine stille Infektion selbst aktiv, d. h. infektiös ist und daher ein positives PCR-Ergebnis hervorbringt, verkürzt sein. Wir vermuten, dass sich dies deutlich auf die Reproduktionsrate auswirken kann. Es scheint also klar zu sein, dass eine gute Immunabwehr, sei es eine natürliche Immunabwehr aufgrund guter Vorkonditionierung oder eine erworbene Kreuzimmunität aus früheren Infektionen mit humanen Coronaviren, nicht wie physikalische Maßnahmen vor der Infektion "schützen" kann, wohl aber vor klinischen Symptomen. Die Feststellung, dass nur halb so viele "infizierte" (durch PCR-Tests bestätigte) Patienten einen Vitamin-D-Spiegel von >30 ng/mL aufwiesen [\[122\]](#), beweist nicht den Schutz vor einer körperlichen Infektion, sondern vor deren Folgen - eine Verringerung der Zahl der Tage, an denen die Menschen infektiös sind, muss statistisch gesehen zu dem nachgewiesenen Ergebnis führen, dass in der Gruppe >30 ng/mL nur halb so viele positive PCR-Tests registriert wurden wie in der Gruppe <30 ng/mL. Dieser "Schutz" war bei ~55 ng/mL am wirksamsten, was mit unseren Ergebnissen gut übereinstimmt.

Dieses Ergebnis wurde auch in einer Studie aus dem Jahr 2012 bestätigt, die zeigte, dass eines der tödlichsten und am meisten gefürchteten Symptome von COVID-19, die außer Kontrolle geratene Entzündung, die zu Atemversagen führt, direkt mit dem Vitamin-D-Spiegel korreliert. Zellen, die mit 30 ng/mL Vitamin D und mehr inkubiert wurden, zeigten eine deutlich reduzierte Reaktion auf Lipopolysaccharide (LPS), wobei die höchste Entzündungshemmung bei 50 ng/mL beobachtet wurde [\[173\]](#).

Dieses Ergebnis stimmt mit wissenschaftlichen Daten über den natürlichen Vitamin-D3-Spiegel überein, der bei traditionellen Lebensweisen von Jägern und Sammlern in einer hochinfektiösen Umgebung bei 110-125 nmol/L (45-50 ng/ml) liegt [\[174\]](#).

Es besteht eine große Diskrepanz zwischen dem Wert von 30 ng/ml D3, der von der WHO als Schwellenwert für eine ausreichende Versorgung angesehen wird, und dem von den D-A-CH-Ländern angenommenen Grenzwert von 20 ng/ml.

Drei Direktoren des iranischen Krankenhauses Dubai berichten auch aus ihrer praktischen Erfahrung, dass von 21 COVID-19-Patienten mit D3-Spiegeln über 40 ng/ml (die aus ophthalmologischen Gründen bis zu neun Jahre lang mit D3 supplementiert wurden) keiner länger als vier Tage im Krankenhaus blieb, ohne dass ein Zytokinsturm, eine Hyperkoagulation oder eine Komplementderegulation auftrat [\[175\]](#).

Daher gehen wir davon aus, dass eine langjährige Supplementierung mit D3 vor einer akuten Infektion das Risiko eines tödlichen Ausgangs praktisch auf Null reduziert und den Krankheitsverlauf generell abmildert.

Wir müssen jedoch darauf hinweisen, dass es Ausnahmen von dieser Naturregel gibt: Wie in jedem multifaktoriellen Umfeld finden wir eine Glockenkurvenverteilung bei der Aktivierung einer riesigen Anzahl von Genen, die unter der Kontrolle von Vitamin D stehen. Für diesen Befund mag es genetische Gründe geben, aber es gibt auch zusätzliche Einflussparameter, die für die Produktion von Enzymen und Zellen des Immunsystems notwendig sind, wie Magnesium, Zink und Selen. Carlberg et al. fanden diese Glockenkurvenverteilung, als sie die Aktivierung von 500-700 Genen, die zur Produktion von immunsystemrelevanten Zellen und

Proteinen beitragen, nach D3-Supplementierung überprüften [176]. Teilnehmer am unteren Ende zeigten nur 33 % Aktivierung, während andere am oberen Ende weit über 80 % "der 36 durch Vitamin D3 ausgelösten Parameter" aufwiesen. Carlberg verwendete den Begriff (Vitamin D3) Low und High Responder, um zu beschreiben, was er sah.

Dieser Befund könnte erklären, warum ein High-Responder mit D3-Mangel nur leichte oder gar keine Symptome zeigt, während ein Low-Responder einen tödlichen Ausgang haben kann. Sie erklärt auch, warum einerseits viele so genannte "autoimmune" entzündungsbedingte Krankheiten stark mit dem D3-Spiegel korrelieren, z. B. in höheren Breitengraden oder im höheren Alter, wenn die D3-Produktion abnimmt, warum aber nur Teile der Bevölkerung betroffen sind: Vermutlich sind es die Low-Responder, die am meisten betroffen sind. So kann der vorgeschlagene D3-Spiegel für 68-95 % (1 oder 2 Sigma SDs) ausreichen, um alltägliche Infektionen zu bekämpfen, und für die 2,5-16 % der High-Responder ist er mehr als ausreichend und völlig unbedenklich. Für die 2,5-16 % der Low-Responder sollte dieser Wert jedoch weiter auf 75 ng/ml oder sogar >100 ng/ml angehoben werden, um den gleichen Immunstatus zu erreichen wie bei den Mid-Level-Respondern. Ein Vitamin-D3-Test vor Beginn einer Supplementierung in Verbindung mit der persönlichen Krankheitsgeschichte des Patienten könnte einen guten Hinweis darauf geben, zu welcher Gruppe der Patient gehört und ob 50 ng/mL ausreichen, oder ob bei "normalen" D3-Spiegeln (zwischen 20 und 30 ng/mL) in Verbindung mit einer der bekannten D3-abhängigen Autoimmunerkrankungen vorsichtshalber ein höherer Spiegel angestrebt werden sollte, zumal Werte bis 120 ng/mL von der WHO als unbedenklich eingestuft werden.

Da künftige Mutationen des SARS-CoV-2-Virus möglicherweise nicht auf die durch Impfung oder eine vorangegangene Infektion erworbene Immunität ansprechen, sollte die gesamte Bevölkerung ihren Serum-Vitamin-D-Spiegel so schnell wie möglich auf einen sicheren Wert anheben. Solange genügend Vitamin K2 zugeführt wird, sind die empfohlenen D3-Spiegel durch Supplementierung völlig sicher zu erreichen. Der Körper ist jedoch weder monothematisch noch monokausal, sondern ein kompliziertes System von Abhängigkeiten und Wechselwirkungen vieler verschiedener Stoffwechselprodukte, Hormone, Vitamine, Mikronährstoffe, Enzyme usw. Auch Selen, Magnesium, Zink und die Vitamine A und E sollten kontrolliert und bei Bedarf ergänzt werden, um die Bedingungen für ein gut funktionierendes Immunsystem zu optimieren.

Eine einfache Beobachtungsstudie könnte all dies beweisen oder widerlegen. Würde man PCR-positive Kontaktpersonen einer infizierten Person sofort, d. h. vor dem Auftreten von Symptomen, auf den D3-Spiegel testen, sie dann vier Wochen lang beobachten und den Verlauf ihrer Symptomatik mit dem D3-Spiegel in Beziehung setzen, müsste man zu demselben Ergebnis wie oben kommen: Eine Regression sollte die Null-Basislinie bei 45-55 ng/ml durchbrechen. Wir empfehlen daher dringend die Durchführung einer solchen Studie, die mit sehr geringem personellen und wirtschaftlichen Aufwand durchgeführt werden könnte.

Auch Krankheiten, die durch einen niedrigen Vitamin-D3-Spiegel verursacht werden, können nicht vollständig durch die Sicherstellung eines bestimmten (festen) D3-Spiegels für die Bevölkerung behoben werden, da die Aktivierung des Immunsystems variiert. Um das immer noch gültige Zitat von Scribonius Largus "primum non nocere, secundum cavere, tertium sanare" aus dem Jahr 50 n. Chr. zu erfüllen, sollte es jedoch die Pflicht der Ärzteschaft sein,

ein Medikament oder eine Nahrungsergänzung, die helfen könnte (*tertium sanare*), genau unter die Lupe zu nehmen, solange sie keine bekannten Risiken birgt (*primum non nocere*), und zwar innerhalb der Grenzen der Dosierungen, die für den genannten Blutspiegel erforderlich sind (*secundum cavere*).

Leider bedeutet dies nicht, dass im Falle einer akuten SARS-CoV-2-Infektion eine neu begonnene Supplementierung mit 25(OH)D3 ein hilfreiches Mittel ist, wenn ein Calcidiolmangel vorliegt, insbesondere wenn dieser Mangel schon lange besteht und typische Begleiterkrankungen verursacht oder verschlimmert hat, die nun den Ausgang der Infektion verschlimmern können. Diese Frage wollten wir in dieser Studie nicht beantworten.

5. Beschränkungen

Diese Studie stellt nicht in Frage, dass die Impfung eine entscheidende Rolle bei der Bewältigung der COVID-19-Pandemie spielen wird. Sie behauptet auch nicht, dass im Falle einer akuten SARS-CoV-2-Infektion eine hohe Zufuhr von 25(OH)D3 ein hilfreiches Mittel ist oder sein könnte, wenn ein Vitamin-D-Mangel offensichtlich ist, denn dies ist eine andere Frage. Darüber hinaus gibt es nur wenige empirische Daten zur COVID-19-Mortalität bei Vitamin-D3-Blutspiegeln über 35 ng/ml.

6. Schlussfolgerungen

Obwohl es eine Vielzahl von Veröffentlichungen gibt, die einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad und der Sterblichkeitsrate von SARS-CoV-2-Infektionen und dem Vitamin-D3-Spiegel im Blut belegen, ist noch immer umstritten, ob dieser Zusammenhang kausal ist. Dies liegt daran, dass in den meisten Studien der Vitamin-D-Spiegel einige Tage nach Beginn der Infektion bestimmt wurde; daher kann ein niedriger Vitamin-D-Spiegel die Folge und nicht der Auslöser des Infektionsverlaufs sein.

In dieser Veröffentlichung haben wir eine Meta-Analyse zweier unabhängiger Datensätze vorgenommen. Die eine Analyse basiert auf den für 19 Länder dokumentierten langfristigen durchschnittlichen Vitamin-D3-Spiegeln. Die zweite Analyse basiert auf 1601 hospitalisierten Patienten, von denen bei 784 der Vitamin-D-Spiegel innerhalb eines Tages nach der Aufnahme gemessen wurde und bei 817 der Vitamin-D-Spiegel vor der Infektion bekannt war. Beide Datensätze zeigen eine starke Korrelation zwischen der durch SARS-CoV-2 verursachten Todesrate und dem Vitamin-D-Blutspiegel. Bei einem Schwellenwert von 30 ng/ml geht die Sterblichkeit deutlich zurück. Darüber hinaus zeigt unsere Analyse, dass die Korrelation für die kombinierten Datensätze die Achse bei etwa 50 ng/ml schneidet, was darauf hindeutet, dass dieser Vitamin-D3-Blutspiegel eine übermäßige Sterblichkeit verhindern kann. Diese Ergebnisse werden nicht nur durch eine große Infektionsstudie gestützt, die das gleiche Optimum zeigt, sondern auch durch die natürlichen Werte, die bei traditionellen Völkern in der Region, aus der die Menschheit stammt, beobachtet wurden und die in der Lage waren, die meisten (nicht alle) Infektionen bei den meisten (nicht allen) Personen abzuwehren.

Die Impfung ist und bleibt ein wichtiger Eckpfeiler in unserem Kampf gegen SARS-CoV-2. Die aktuellen Daten zeigen jedoch deutlich, dass die Impfung allein nicht alle SARS-CoV-2-

Infektionen und die Verbreitung des Virus verhindern kann. Dieses Szenario wird sich möglicherweise noch weiter verschärfen, wenn neue Virusmutationen auftreten, die für die derzeitigen Impfstoffe nicht sehr empfindlich sind oder sogar auf keinen Impfstoff ansprechen.

Auf der Grundlage unserer Daten empfehlen die Autoren daher dringend, die Impfung mit einer routinemäßigen Stärkung des Immunsystems der gesamten Bevölkerung durch eine Vitamin-D3-Supplementierung zu kombinieren, um durchgängig Blutspiegel über 50 ng/ml (125 nmol/L) zu gewährleisten. Aus medizinischer Sicht wird dies nicht nur viele Leben retten, sondern auch den Erfolg der Impfung erhöhen. Aus sozialer und politischer Sicht wird dies den Bedarf an weiteren Kontaktbeschränkungen und Abriegelungen verringern. Aus wirtschaftlicher Sicht werden dadurch weltweit Milliarden von Dollar eingespart, da Vitamin D3 kostengünstig ist und - zusammen mit Impfstoffen - eine gute Möglichkeit bietet, die Ausbreitung von SARS-CoV-2 unter Kontrolle zu bringen.

Obwohl die schützende Wirkung von Vitamin D gegen schwere SARS-CoV-2-Infektionen durch eine breite Datenbasis gestützt wird, empfehlen wir nachdrücklich, wie erwähnt gut konzipierte Beobachtungsstudien und/oder doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) durchzuführen, um die medizinische Gemeinschaft und die Gesundheitsbehörden davon zu überzeugen, dass Vitamin-D-Tests und -Ergänzungen erforderlich sind, um tödliche Durchbruchinfektionen zu vermeiden und auf neue gefährliche Mutationen vorbereitet zu sein.

Beiträge der Autoren

Konzeption: L.B.;

Datenauswahl: L.B. und J.v.M.;

Einleitung: B.G.;

Methoden und Ergebnisse: J.v.M.;

Diskussion: L.B.;

Zusammenfassung/Schlussfolgerung/Revision und Redaktion: L.B., B.G. und J.v.M.

Alle Autoren haben die veröffentlichte Fassung des Manuskripts gelesen und sind damit einverstanden.

Finanzierung

Für diese Forschung wurden keine externen Mittel bereitgestellt.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die im Rahmen der aktuellen Studie erzeugten und/oder analysierten Datensätze wurden online zur Verfügung gestellt [\[177\]](#).

Danksagungen

Dieses Manuskript wurde von American Journal Experts (AJE) für die englische Sprache bearbeitet.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine konkurrierenden Interessen haben.

References

1. Xue, K.S. Coexisting with the Coronavirus. *New Yorker*. 2021. Available online: <https://www.newyorker.com/science/annals-of-medicine/coexisting-with-the-coronavirus> (accessed on 20 August 2021).
2. Can We Predict the Limits of SARS-CoV-2 Variants and Their Phenotypic Consequences? 2021. Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1007566/S1335_Long_term_evolution_of_SARS-CoV-2.pdf (accessed on 27 August 2021).
3. Denison, M.R.; Graham, R.L.; Donaldson, E.F.; Eckerle, L.D.; Baric, R.S. Coronaviruses. *RNA Biol. Inf. UK Ltd.* **2011**, *8*, 270. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
4. Dawood, A.A. Mutated COVID-19 may foretell a great risk for mankind in the future. *New Microbes New Infect. Elsevier BV* **2020**, *35*, 673. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Harvey, W.T.; Carabelli, A.M.; Jackson, B.; Gupta, R.K.; Thomson, E.C.; Harrison, E.M. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat. Rev. Microbiol* **2021**, *19*, 409. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Williams, T.C.; Burgers, W.A. SARS-CoV-2 evolution and vaccines: Cause for concern? *Lancet Respir. Med.* **2021**, *9*, 333. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Karim, S.S.A. Vaccines and SARS-CoV-2 variants: The urgent need for a correlate of protection. *Lancet* **2021**, 397, 1263. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
8. Starr, T.N.; Greaney, A.J.; Addetia, A.; Hannon, W.W.; Choudhary, M.C.; Dingens, A.S. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-Science (80-). *Am. Assoc. Adv. Sci.* **2021**, 371, 850. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
9. Brown, C.M.; Vostok, J.; Johnson, H.; Burns, M.; Gharpure, R.; Sami, S. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings—Barnstable County, Massachusetts, July MMWR. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* **2021**, *70*, 1059. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Rella, S.A.; Kulikova, Y.A.; Dermitzakis, E.T.; Kondrashov, F.A. Rates of SARS-CoV-2 transmission and vaccination impact the fate of vaccine-resistant strains. *Sci. Rep.* **2021**, *38*, 950253. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
11. Rella, S.A.; Kulikova, Y.A.; Dermitzakis, E.T.; Kondrashov, F.A. SARS-CoV-2 transmission, vaccination rate and the fate of resistant strains. *Cold Spring Harb. Lab.* **2021**, *11*, 1383. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
12. Iddir, M.; Brito, A.; Dingo, G.; Campo, S.S.F.; Samouda, H.; Frano, M.R. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* **2020**, *12*, 1562. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. Holick, M.F.; Chen, T.C. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *87*, 1080S–1086S. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Manson, J.E.; Bassuk, S.S. Commentary. Eliminating vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic: A call to action. *Metabolism* **2020**, *112*, 154322. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
15. Palacios, C.; Gonzalez, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *144*, 138. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

16. Forrest, K.Y.Z.; Stuhldreher, W.L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr. Res.* **2011**, *31*, 48. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Tangpricha, V.; Pearce, E.N.; Chen, T.C.; Holick, M.F. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am. J. Med.* **2002**, *112*, 659. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
18. Honardoost, M.; Ghavideldarestani, M.; Khamseh, M.E. Role of vitamin D in pathogenesis and severity of COVID-19 infection. *Arch. Physiol. Biochem.* **2020**, *1*, 1792505. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
19. Lips, P.; Cashman, K.D.; Lamberg-Allardt, C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Obermayer-Pietsch, B.; Bianchi, M.L. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur. J. Endocrinol.* **2019**, *180*, P23. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
20. Amrein, K.; Scherkl, M.; Hoffmann, M.; Neuwersch-Sommeregger, S.; Köstenberger, M.; Berisha, A.T. Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2020**, *74*, 1498–1513. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. Biesalski, H.K. Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients—A fatal relationship? *NFLs J.* **2020**, *20*, 10. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
22. Gloth, F.M. Vitamin D Deficiency in Homebound Elderly Persons. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1995**, *274*, 7027. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
23. Giménez, V.M.M.; Inserra, F.; Ferder, L.; García, J.; Manucha, W. Vitamin D deficiency in African Americans is associated with a high risk of severe disease and mortality by SARS-CoV-2. *Hum Hypertens. Springer Sci. Bus. Media LLC* **2020**, *35*, 378. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
24. Berry, D.J.; Hesketh, K.; Power, C.; Hyppönen, E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br. J. Nutr.* **2011**, *106*, 1433–1440. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Kohlmeier, M. Avoidance of vitamin D deficiency to slow the COVID-19 pandemic. *BMJ Nutr. Prev. Health* **2020**, *3*, 67. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
26. Rhodes, J.M.; Subramanian, S.; Laird, E.; Kenny, R.A. Editorial: Low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2020**, *51*, 1434. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Abhimanyu, A.; Coussens, A.K. The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2017**, *16*, 314. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
28. Zhang, M.; Shen, F.; Petryk, A.; Tang, J.; Chen, X.; Sergi, C. English Disease: Historical Notes on Rickets, the Bone Lung Link and Child Neglect Issues. *Nutrients* **2016**, *8*, 722. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Rajakumar, K. Vitamin D Cod-liver oil, sunlight, and rickets: A historical perspective. *Pediatrics Am. Acad. Pediatrics* **2003**, *112*, e132–e135. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Ross, A.C.; Manson, J.E.; Abrams, S.A.; Aloia, J.F.; Brannon, P.M.; Clinton, S.K. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 53. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
31. DeLuca, H.F. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep.* **2014**, *3*, 119. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
32. Prietl, B.; Treiber, G.; Pieber, T.R.; Amrein, K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* **2013**, *5*, 2502–2521. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

33. Kongsbak, M.; Levring, T.B.; Geisler, C.; von Essen, M.R. The Vitamin D Receptor and T Cell Function. *Front. Immunol.* **2013**, *14*, 148. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
34. Hewison, M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin. Endocrinol.* **2012**, *76*, 315. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Holick, M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med. Mass Med. Soc.* **2007**, *357*, 266–281. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Battault, S.; Whiting, S.J.; Peltier, S.L.; Sadrin, S.; Gerber, G.; Maixent, J.M. Vitamin D metabolism, functions and needs: From science to health claims. *Eur. J. Nutr.* **2013**, *52*, 429–441. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
37. Christakos, S.; Hewison, M.; Gardner, D.G.; Wagner, C.L.; Sergeev, I.N.; Rutten, E. Vitamin D: Beyond bone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2013**, *1287*, 45. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Charoenngam, N.; Holick, M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* **2020**, *12*, 2097. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
39. Carlberg, C. Vitamin D Signaling in the Context of Innate Immunity: Focus on Human Monocytes. *Front. Immunol.* **2019**, *12*, 2211. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Grant, W.B.; Anouti FAI Moukayed, M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2020**, *74*, 366. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
41. Feldman, D.; Krishnan, A.V.; Swami, S.; Giovannucci, E.; Feldman, B.J. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat. Rev. Cancer* **2014**, *14*, 342. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
42. Jeon, S.-M.; Shin, E.-A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp. Mol. Med.* **2018**, *50*, 389. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
43. Berridge, M.J. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem. J.* **2017**, *474*, 1321. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Martineau, A.R.; Jolliffe, D.A.; Greenberg, L.; Aloia, J.F.; Bergman, P.; Dubnov-Raz, G. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. *Health Technol. Assess.* **2019**, *23*, 23020. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Agrawal, D.; Yin, K. Vitamin D and inflammatory diseases. *J. Inflamm Res.* **2014**, *12*, 63898. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Hayes, C.E.; Ntambi, J.M. Multiple Sclerosis: Lipids, Lymphocytes, and Vitamin D. *Immunometabolism* **2020**, *10*, 19. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
47. Hewison, M.; Gacad, M.A.; Lemire, J.; Adams, J.S. Vitamin D as a cytokine and hematopoietic factor. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2001**, *2*, 217–227. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
48. Adams, J.S.; Hewison, M. Update in vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 471–478. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
49. Sassi, F.; Tamone, C.; D'Amelio, P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* **2018**, *10*, 1656. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
50. Baeke, F.; Takiishi, T.; Korf, H.; Gysemans, C.; Mathieu, C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharm.* **2010**, *10*, 482. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
51. Chun, R.F.; Liu, P.T.; Modlin, R.L.; Adams, J.S.; Hewison, M. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. *Front. Physiol.* **2014**, *11*, 151. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

52. Hansdottir, S.; Monick, M.M.; Hinde, S.L.; Lovan, N.; Look, D.C.; Hunninghake, G.W. Respiratory Epithelial Cells Convert Inactive Vitamin D to Its Active Form: Potential Effects on Host Defense. *J. Immunol.* **2008**, *181*, 7090. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
53. Adams, J.S.; Hewison, M. Unexpected actions of vitamin D: New perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* **2008**, *4*, 80. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Chambers, E.S.; Hawrylowicz, C.M. The Impact of Vitamin D on Regulatory T Cells. *Curr. Allergy Asthma. Rep.* **2010**, *11*, 29. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Bishop, E.L.; Ismailova, A.; Dimeloe, S.; Hewison, M.; White, J.H. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus* **2020**, *10*, 405. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
56. Gruber Bzura, B.M. Vitamin D and Influenza—Prevention or Therapy? *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 2419. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
57. Lowe, K.E.; Maiyar, A.C.; Norman, A.W. Vitamin D-Mediated Gene Expression. 1992. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1543898/> (accessed on 20 August 2021).
58. de Haan, K.; Groeneveld, A.B.J.; de Geus, H.R.H.; Egal, M.; Struijs, A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: Systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **2014**, *66*, 6604. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
59. Braun, A.; Chang, D.; Mahadevappa, K.; Gibbons, F.K.; Liu, Y.; Giovannucci, E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit. Care Med.* **2011**, *39*, 671. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
60. Autier, P.; Boniol, M.; Pizot, C.; Mullie, P. Vitamin D status and ill health: A systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2014**, *2*, 76. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
61. Zhou, Y.-F.; Luo, B.-A.; Qin, L.-L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia. *Medicine* **2019**, *98*, e17252. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
62. Goodall, E.C.; Granados, A.C.; Luinstra, K.; Pullenayegum, E.; Coleman, B.L.; Loeb, M. Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: A randomized controlled trial. *BMC Infect. Dis.* **2014**, *11*, 14273. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
63. Vanherwegen, A.-S.; Gysemans, C.; Mathieu, C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* **2017**, *46*, 1061. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
64. Greiller, C.; Martineau, A. Modulation of the Immune Response to Respiratory Viruses by Vitamin D. *Nutrients* **2015**, *7*, 4240–4270. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Zdrengeha, M.T.; Makrinioti, H.; Bagacean, C.; Bush, A.; Johnston, S.L.; Stanciu, L.A. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev. Med. Virol.* **2016**, *27*, e1909. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Sabetta, J.R.; DePetrillo, P.; Cipriani, R.J.; Sardin, J.; Burns, L.A.; Landry, M.L. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e11088. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
67. Ingham, T.R.; Jones, B.; Camargo, C.A.; Kirman, J.; Dowell, A.C.; Crane, J. Association of vitamin D deficiency with severity of acute respiratory infection: A case-control study in New Zealand children *Eur Respir. J. Eur. Respir. Soc.* **2014**, *44*, 124. [[Google Scholar](#)]

68. FGunville, C.; MMourani, P.; AGinde, A. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm. Allergy-Drug Targets* **2013**, *12*, 239–245. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
69. Khoo, A.L.; Chai, L.; Koenen, H.; Joosten, I.; Netea, M.; van der Ven, A. Translating the role of vitamin D3in infectious diseases. *Crit. Rev. Microbiol.* **2012**, *38*, 122. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
70. Taha, R.; Abureesh, S.; Alghamdi, S.; Hassan, R.Y.; Cheikh, M.M.; Bagabir, R.A. The Relationship Between Vitamin D and Infections Including COVID-19: Any Hopes? *Int. J. Gen. Med.* **2021**, *14*, 3849. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Martineau, A.R.; Jolliffe, D.A.; Hooper, R.L.; Greenberg, L.; Aloia, J.F.; Bergman, P. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* **2017**, *65*, 6583. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
72. Dancer, R.C.A.; Parekh, D.; Lax, S.; D'Souza, V.; Zheng, S.; Bassford, C.R. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax BMJ* **2015**, *70*, 617. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
73. Thickett, D.R.; Moromizato, T.; Litonjua, A.A.; Amrein, K.; Quraishi, S.A.; Lee-Sarwar, K.A. Association between prehospital vitamin D status and incident acute respiratory failure in critically ill patients: A retrospective cohort study. *BMJ Open Respir. Res.* **2015**, *2*, e74. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
74. Cantorna, M.T.; Mahon, B.D. D-hormone and the immune system. *J. Rheumatol. Suppl.* **2005**, *76*, 11–20. [[Google Scholar](#)]
75. Antico, A.; Tampoia, M.; Tozzoli, R.; Bizzaro, N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun. Rev.* **2012**, *12*, 127. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
76. Michigami, T. Rickets/Osteomalacia. Consensus on Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Children. *Clin. Calcium* **2018**, *28*, 1307–1311. [[Google Scholar](#)]
77. Grant, W.; Lahore, H.; McDonnell, S.; Baggerly, C.; French, C.; Aliano, J. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* **2020**, *12*, 988. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Veugelers, P.; Ekwaru, J. A Statistical Error in the Estimation of the Recommended Dietary Allowance for Vitamin D. *Nutrients* **2014**, *6*, 4472–4475. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Papadimitriou, D.T. The Big Vitamin D Mistake. *J. Prev. Med. Public Health* **2017**, *50*, 278. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. van Ballegooijen, A.J.; Pilz, S.; Tomaschitz, A.; Grübler, M.R.; Verheyen, N. The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Int. J. Endocrinol.* **2017**, *2017*, 4376. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
81. Maresz, K. Proper calcium use: Vitamin K2 as a promoter of bone and cardiovascular health. *Integr. Med. A Clin. J. InnoVision Media* **2015**, *14*, 34. [[Google Scholar](#)]
82. Mandatori, D.; Pelusi, L.; Schiavone, V.; Pipino, C.; Pietro NDi Pandolfi, A. The Dual Role of Vitamin K2 in “Bone-Vascular Crosstalk”: Opposite Effects on Bone Loss and Vascular Calcification. *Nutrients* **2021**, *13*, 1222. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
83. Quesada-Gomez, J.M.; Entrenas-Castillo, M.; Bouillon, R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **2020**, *202*, 105719. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

84. Mercola, J.; Grant, W.B.; Wagner, C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients* **2020**, *12*, 3361. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Giménez, V.M.M.; Inserra, F.; Tajer, C.D.; Mariani, J.; Ferder, L.; Reiter, R.J. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci.* **2020**, *254*, 117808. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
86. Imai, Y.; Kuba, K.; Penninger, J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol. Life Sci.* **2007**, *64*, 2006. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
87. Simko, F.; Hrenak, J.; Adamcova, M.; Paulis, L. Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Friend or Foe-The Matter of Balance. Insight on History, Therapeutic Implications and {COVID}-19 Interactions. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 3217. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Zwart, S.R.; Smith, S.M. Vitamin D and COVID-19: Lessons from Spaceflight Analogs. *J. Nutr.* **2020**, *150*, 2624. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Pouya, F.D.; Rasmi, Y.; Nemati, M.; Asl, E.R. Vitamin D Double-edged Sword Against COVID. *Int. J. Infect.* **2021**, *12*, 43. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
90. Li, Y.C.; Qiao, G.; Uskokovic, M.; Xiang, W.; Zheng, W.; Kong, J. Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *89–90*, 387. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
91. Mahdavi, A.M. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID. *Rev. Med. Virol.* **2020**, *12*, 2119. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
92. Getachew, B.; Tizabi, Y. Vitamin D and COVID-19: Role of ACE2, age, gender, and ethnicity. *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 5285. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
93. de Borst, M.H.; Vervloet, M.G.; ter Wee, P.M.; Navis, G. Cross Talk Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Vitamin D-FGF-23-klotho in Chronic Kidney Disease: Figure. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2011**, *22*, 1603. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
94. Aygun, H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2020**, *393*, 1157–1160. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Malaguarnera, L. Vitamin D3 as Potential Treatment Adjuncts for COVID. *Nutrients* **2020**, *12*, 3512. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Schleithoff, S.S.; Zittermann, A.; Tenderich, G.; Berthold, H.K.; Stehle, P.; Koerfer, R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2006**, *83*, 754. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
97. Palmer, M.T.; Lee, Y.K.; Maynard, C.L.; Oliver, J.R.; Bikle, D.D.; Jetten, A.M. Lineage-specific effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on the development of effector CD4 T cells. *J. Biol Chem.* **2011**, *286*, 997–1004. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
98. Lemire, J.M.; Archer, D.C.; Beck, L.; Spiegelberg, H.L. Immunosuppressive actions of 1, 25-dihydroxyvitamin D3: Preferential inhibition of Th1 functions. *J. Nutr.* **1995**, *125*, 1704S–1708S. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
99. Boonstra, A.; Barrat, F.J.; Crain, C.; Heath, V.L.; Savelkoul, H.F.J.; O'Garra, A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J. Immunol. Am. Assoc. Immunol.* **2001**, *167*, 4974–4980. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
100. Jeffery, L.E.; Burke, F.; Mura, M.; Zheng, Y.; Qureshi, O.S.; Hewison, M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 Combine to Inhibit T Cell Production of Inflammatory

- Cytokines and Promote Development of Regulatory T Cells Expressing CTLA-4 and FoxP3. *J. Immunol.* **2009**, 183, 5458. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
101. Daneshkhah, A.; Agrawal, V.; Eshein, A.; Subramanian, H.; Roy, H.K.; Backman, V. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin. Exp. Res.* **2020**, 32, 2141–2158. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 102. Herr, C.; Shaykhiev, R.; Bals, R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin. Biol.* **2007**, 7, 1449. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 103. Shahmiri, M.; Enciso, M.; Adda, C.G.; Smith, B.J.; Perugini, M.A.; Mechler, A. Membrane core-specific antimicrobial action of cathelicidin LL-37 peptide switches between pore and nanofibre formation. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 38184. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 104. Liu, P.T.; Stenger, S.; Li, H.; Wenzel, L.; Tan, B.H.; Krutzik, S.R. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science (80-)*. *Am. Assoc. Adv. Sci.* **2006**, 311, 1770–1773. [[Google Scholar](#)]
 105. Gombart, A.F.; Borregaard, N.; Koeffler, H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D. *FASEB J.* **2005**, 19, 1067. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 106. Beard, J.A.; Bearden, A.; Striker, R. Vitamin D and the anti-viral state. *J. Clin. Virol.* **2011**, 50, 194. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 107. Barlow, P.G.; Findlay, E.G.; Currie, S.M.; Davidson, D.J. Antiviral potential of cathelicidins. *Future Microbiol.* **2014**, 9, 55. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 108. Zhang, J.; McCullough, P.A.; Tecson, K.M. Vitamin D deficiency in association with endothelial dysfunction: Implications for patients with COVID. *Rev. Cardiovasc. Med.* **2020**, 21, 131. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 109. Kim, D.-H.; Meza, C.A.; Clarke, H.; Kim, J.-S.; Hickner, R.C. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients* **2020**, 12, 575. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 110. Sengupta, T.; Majumder, R.; Majumder, S. Role of vitamin D in treating COVID-19-associated coagulopathy: Problems and perspectives. *Mol. Cell Biochem.* **2021**, 476, 2421–2427. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 111. Mohammad, S.; Mishra, A.; Ashraf, M.Z. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules* **2019**, 9, 649. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 112. Levi, M.; Thachil, J.; Iba, T.; Levy, J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID. *Lancet Haematol.* **2020**, 7, e438–e440. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 113. Abrishami, A.; Dalili, N.; Torbati, P.M.; Asgari, R.; Arab-Ahmadi, M.; Behnam, B. Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: A retrospective study. *Eur. J. Nutr.* **2021**, 60, 2249–2257. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 114. Smet, D.; Smet, K.; Herroelen, P.; Gryspeerdt, S.; Martens, G.A. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am. J. Clin. Pathol.* **2020**, 155, 381. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 115. Vanegas-Cedillo, P.E.; Bello-Chavolla, O.Y.; Ramirez-Pedraza, N.; Encinas, B.R.; Carrión, C.I.P.; Ávila, M.I.J. Serum Vitamin D levels are associated with increased COVID-19 severity and mortality independent of visceral adiposity. *Cold Spring Harb. Lab.* **2021**, 12, 3490. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

116. Carpagnano, G.E.; Lecce VDi Quaranta, V.N.; Zito, A.; Buonamico, E.; Capozza, E. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID. *J. Endocrinol. Investig.* **2020**, *44*, 765. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Pizzini, A.; Aichner, M.; Sahanic, S.; Böhm, A.; Egger, A.; Hoermann, G. Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19—A Prospective Analysis from the CovILD Registry. *Nutrients* **2020**, *12*, 2775. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
118. Lau, F.H.; Majumder, R.; Torabi, R.; Saeg, F.; Hoffman, R.; Cirillo, J.D. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *Cold Spring Harb. Lab.* **2020**, *11*, 5838. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
119. Luo, X.; Liao, Q.; Shen, Y.; Li, H.; Cheng, L. Vitamin D Deficiency Is Associated with COVID-19 Incidence and Disease Severity in Chinese People. *J. Nutr.* **2020**, *151*, 98. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
120. Vassiliou, A.G.; Jahaj, E.; Pratikaki, M.; Keskinidou, C.; Detsika, M.; Grigoriou, E.; Psarra, K.; Orfanos, S.E.; Tsirogianni, A. Vitamin D deficiency correlates with a reduced number of natural killer cells in intensive care unit (ICU) and non-ICU patients with COVID-19 pneumonia. *Hell. J. Cardiol.* **2020**, *11*, 241. [[Google Scholar](#)]
121. Meltzer, D.O.; Best, T.J.; Zhang, H.; Vokes, T.; Arora, V.; Solway, J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics with COVID-19 Test Results. *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, e19722. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
122. Kaufman, H.W.; Niles, J.K.; Kroll, M.H.; Bi, C.; Holick, M.F. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE* **2020**, *15*, 1252. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
123. Merzon, E.; Tworowski, D.; Gorohovski, A.; Vinker, S.; Cohen, A.G.; Green, I. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: An Israeli population-based study. *FEBS J.* **2020**, *287*, 3693. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
124. D'Avolio, A.; Avataneo, V.; Manca, A.; Cusato, J.; Nicolò ADe Lucchini, R. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV. *Nutrients* **2020**, *12*, 1359. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Radujkovic, A.; Hippchen, T.; Tiwari-Heckler, S.; Dreher, S.; Boxberger, M.; Merle, U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients* **2020**, *12*, 2757. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
126. Gavioli, E.M.; Miyashita, H.; Hassaneen, O.; Siau, E. An Evaluation of Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Patients with COVID-19 in New York City. *J. Am. Coll. Nutr.* **2021**, *1*, 9626. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
127. Szeto, B.; Zucker, J.E.; LaSota, E.D.; Rubin, M.R.; Walker, M.D.; Yin, M.T. Vitamin D Status and COVID-19 Clinical Outcomes in Hospitalized Patients. *Endocr. Res.* **2020**, *46*, 66. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
128. Ohaegbulam, K.C.; Swalih, M.; Patel, P.; Smith, M.A.; Perrin, R. Vitamin D supplementation in COVID-19 patients: A clinical case series. *Am. J. Ther.* **2020**, *11*, e485. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
129. Rastogi, A.; Bhansali, A.; Khare, N.; Suri, V.; Yaddanapudi, N.; Sachdeva, N. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: A randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad. Med. J.* **2020**, *2020*, 139065. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
130. Annweiler, G.; Corvaisier, M.; Gautier, J.; Dubée, V.; Legrand, E.; Sacco, G. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19

- Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients* **2020**, *12*, 3377. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
131. Han, J.E.; Jones, J.L.; Tangpricha, V.; Brown, M.A.; Hao, L.; Hebbar, G. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A pilot double blind randomized controlled trial. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* **2016**, *4*, 59. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 132. Panagiotou, G.; Tee, S.A.; Ihsan, Y.; Athar, W.; Marchitelli, G.; Kelly, D. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin. Endocrinol.* **2020**, *93*, 508. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 133. Castillo, M.E.; Costa, L.M.E.; Barrios, J.M.V.; Díaz, J.F.A.; Miranda, J.L.; Bouillon, R. 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**, *203*, 105751. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 134. Annweiler, C.; Hanotte, B.; de l'Eprevier, C.G.; Sabatier, J.-M.; Lafaie, L.; Célarier, T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **2020**, *204*, 105771. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 135. Zemb, P.; Bergman, P.; Camargo, C.A.; Cavalier, E.; Cormier, C.; Courbebaisse, M. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **2020**, *22*, 133. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 136. Laird, E.; Rhodes, J.; Kenny, R.A. Vitamin D and inflammation: Potential implications for severity of COVID-19. *Ir. Med. J.* **2020**, *113*, 81. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
 137. McCartney, D.M.; O'Shea, P.M.; Faul, J.L.; Healy, M.J.; Byrne, G.; Griffin, T.P. Vitamin D and SARS-CoV-2 infection—evolution of evidence supporting clinical practice and policy development. *Ir. J. Med. Sci.* **2020**, *190*, 1253. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 138. Benskin, L.L. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Front. Public Health* **2020**, *11*, 513. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 139. Silva, M.C.; Furlanetto, T.W. Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute-phase response? A systematic review. *Nutr. Res.* **2015**, *35*, 91. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 140. Annweiler, C.; Cao, Z.; Sabatier, J.-M. Point of view: Should COVID-19 patients be supplemented with vitamin D? *Maturitas* **2020**, *140*, 24. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 141. Antonelli, M.; Kushner, I. Low Serum Levels of 25-hydroxyvitamin D Accompany Severe COVID-19 because it is a Negative Acute Phase Reactant. *Am. J. Med. Sci.* **2021**, *14*, 2546. [[Google Scholar](#)]
 142. Ahmad, A.; Heumann, C.; Ali, R.; Oliver, T. Mean Vitamin D levels in 19 European Countries & COVID-19 Mortality over 10 months. *Cold Spring Harb. Lab.* **2021**, *11*, 361. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 143. Dong, E.; Du, H.; Gardner, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* **2020**, *20*, 533–534. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 144. Porcher, S. Response2covid19, a dataset of governments' responses to COVID-19 all around the world. *Sci. Data* **2020**, *11*, 757. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 145. Ilie, P.C.; Stefanescu, S.; Smith, L. The role of Vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin. Exp. Res.* **2020**, *32*, 1195. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

146. Pal, R.; Banerjee, M.; Bhadada, S.K.; Shetty, A.J.; Singh, B.; Vyas, A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Endocrinol. Investig.* **2021**, *14*, 618. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
147. Nikniaz, L.; Akbarzadeh, M.A.; Hosseinfard, H.; Hosseini, M.-S. The impact of vitamin D supplementation on mortality rate and clinical outcomes of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Cold Spring Harb. Lab.* **2021**, *11*, 219. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
148. Hariyanto, T.I.; Intan, D.; Hananto, J.E.; Harapan, H.; Kurniawan, A. Vitamin D supplementation and Covid-19 outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Rev. Med. Virol.* **2021**, *11*, 2269. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
149. Kazemi, A.; Mohammadi, V.; Aghababae, S.K.; Golzarand, M.; Clark, C.C.T.; Babajafari, S. Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv. Nutr.* **2021**, *10*, 12. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
150. Munshi, R.; Hussein, M.H.; Toraih, E.A.; Elshazli, R.M.; Jardak, C.; Sultana, N. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* **2020**, *93*, 733. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
151. Crafa, A.; Cannarella, R.; Condorelli, R.A.; Mongioi, L.M.; Barbagallo, F.; Aversa, A. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* **2021**, *37*, 124. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
152. Teshome, A.; Adane, A.; Girma, B.; Mekonnen, Z.A. The Impact of Vitamin D Level on {COVID}-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Public Health* **2021**, *11*, 559. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
153. CADTH. CADTH COVID-19 Search Strings. 2020. Available online: <https://covid.cadth.ca/literature-searching-tools/cadth-covid-19-search-strings/> (accessed on 13 April 2020).
154. COVID-19 Risk Estimator. Available online: <https://github.com/TheEconomist/covid-19-risk-estimator> (accessed on 30 July 2021).
155. Ricci, A.; Pagliuca, A.; D'Ascanio, M.; Innammorato, M.; De Vitis, C.; Mancini, R. Circulating Vitamin D levels status and clinical prognostic indices in COVID-19 patients. *Respir. Res.* **2021**, *22*, 166. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
156. Bennouar, S.; Cherif, A.B.; Kessira, A.; Bennouar, D.E.; Abdi, S. Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID. *J. Am. Coll. Nutr.* **2020**, *40*, 104. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
157. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *11*, 372. [[Google Scholar](#)]
158. Haddaway, N.R.; McGuinness, L.A. PRISMA2020: R package and ShinyApp for producing PRISMA 2020 compliant flow diagrams (Version 0.0.1). *Zenodo* **2020**, *11*, 835. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
159. Angelidi, A.M.; Belanger, M.J.; Lorinsky, M.K.; Karamanis, D.; Chamorro-Pareja, N.; Ognibene, J. Vitamin D Status is Associated With In-hospital Mortality and Mechanical Ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients. *Mayo Clin. Proc.* **2021**, *11*, 1145. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
160. Charoenngam, N.; Shirvani, A.; Reddy, N.; Vodopivec, D.M.; Apovian, C.M.; Holick, M.F. Association of Vitamin D Status With Hospital Morbidity and Mortality in Adult

- Hospitalized COVID-19 Patients With COVID. *Endocr. Pract.* **2021**, 11, 145. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33705975> (accessed on 27 March 2021).
161. Susianti, H.; Wahono, C.S.; Rahman, P.A.; Pratama, M.Z.; Wulanda, I.A.; Hartanti, K.D. Low Levels of Vitamin D were Associated with Coagulopathy Among Hospitalized Coronavirus Disease-19 (COVID-19) Patients: A Single-Centered Study in Indonesia. *J. Med. Biochem.* **2021**, 11, 1–10. [[Google Scholar](#)]
162. IDF. IDF Diabetes Atlas, 9th Edition 2019. 2019. Available online: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (accessed on 3 August 2021).
163. UN. Population Interpolated by Single Age and Single Year. 2019. Available online: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/CSV/> (accessed on 10 April 2021).
164. Butt, A.A.; Nafady-Hego, H.; Chemaitelly, H.; Abou-Samra, A.-B.; Khal AAI Coyle, P.V. Outcomes Among Patients with Breakthrough SARS-CoV-2 Infection After Vaccination. *Int. J. Infect. Dis.* **2021**, 110, 353. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
165. Birhane, M.; Bressler, S.; Chang, G.; Clark, T.; Dorough, L.; Fischer, M. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC–United States, January 1–April 30. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* **2021**, 70, 792. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
166. Zheng, Z.; Peng, F.; Xu, B.; Zhao, J.; Liu, H.; Peng, J. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.* **2020**, 81, e16. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
167. Murdaca, G.; Tonacci, A.; Negrini, S.; Greco, M.; Borro, M.; Puppo, F. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun. Rev.* **2019**, 18, 2350. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
168. Yang, C.-Y.; Leung, P.S.C.; Adamopoulos, I.E.; Gershwin, M.E. The Implication of Vitamin D and Autoimmunity: A Comprehensive Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2013**, 45, 217. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
169. Stanhope, K.L. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **2015**, 53, 52. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
170. Sekine, T.; Perez-Potti, A.; Rivera-Ballesteros, O.; Strålin, K.; Gorin, J.-B.; Olsson, A. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* **2020**, 183, 158–168. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
171. Worldometer, F.A.Q. Worldometer. 2021. Available online: <https://www.worldometers.info/faq/> (accessed on 23 August 2021).
172. Reis, B.Z.; Fernandes, A.L.; Sales, L.P.; Santos, M.D.; Dos-Santos, C.C.; Pinto, A.J. Influence of vitamin D status on hospital length of stay and prognosis in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19: A multicenter prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2021**, 114, 598. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
173. Zhang, Y.; Leung, D.Y.M.; Richers, B.N.; Liu, Y.; Remigio, L.K.; Riches, D.W. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase. *J. Immunol. Am. Assoc. Immunol.* **2012**, 188, 2127–2135. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
174. Luxwolda, M.F.; Kuipers, R.S.; Kema, I.P.; Dijck-Brouwer, D.A.J.; Muskiet, F.A.J. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/L. *Br. J. Nutr.* **2012**, 108, 1557–1561. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
175. Afshar, P.; Ghaffaripour, M.; Sajjadi, H. Suggested Role of Vitamin D Supplementation in COVID-19 Severity. 2020. Available online: <http://www.jocms.org/index.php/jcms/article/view/822> (accessed on 20 August 2021).

176. Vukić, M.; Neme, A.; Seuter, S.; Saksa, N.; De Mello, V.D.F.; Nurmi, T. Relevance of vitamin D receptor target genes for monitoring the vitamin D responsiveness of primary human cells. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0124339. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
177. von Mendel, J.; Borsche, L. COVID-19 mortality risk correlates inversely with vitamin D3 status, mortality close to zero could theoretically be achieved at 50 ng/ml 25(OH)D3: Results of a systematic review and meta-analysis. *Harv. Dataverse* **2020**, *11*, 147. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]