











Vitamin D on COVID-19 Patients During The Pandemic, 2022. A systematic Review and Meta-Analysis

2022年のパンデミック時に COVID-19 患者に投与されたビタミン D システマティックレビューとメタアナリシス

Moamen Mostafa Asla¹ , Asmaa Ahmed Nawar¹ , Esraa Elsayed² , Ramadan Abdelmoez Farahat⁵ , Ayah Abdulgadir⁶ , Mostafa Abdullah Alsharabasy¹ , Israa Mohamed Elshahawy⁷  and Samar A. Amer^{2,3,4*} 

¹Faculty of Human Medicine, Zagazig University, Zagazig City, Sharkia, Egypt.

²Faculty of Medicine, Kafrelsheikh University, Kafrelsheikh, Egypt.

³Faculty of Medicine, University of Khartoum, Sudan.

⁴Faculty of Pharmacy, Zagazig University, Zagazig City, Sharkia, Egypt.

⁵Department of Public Health and Community Medicine, Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig City, Sharkia, Egypt.

⁶Membership at the Royal Colleague of General Practitioners[INT], London, United Kingdom.

⁷Department of Mental Health Primary Care, Nova University, Lisbon

Corresponding Author E-mail: dr_samar11@yahoo.com

DOI : <https://dx.doi.org/10.12944/CRNFSJ.11.1.3>

要約

ビタミン D (Vit-D) の値と新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) との間には、パンデミック中に数多くの関連性が浮上している。そこで我々は、ビタミン D 欠乏症とその補充が COVID-19 患者の臨床転帰に及ぼす影響を検討するため、このシステマティックレビューとメタアナリシスを実施した。2022 年末までに Cochrane Library、Scopus、Web Science、PubMed および EBSCO で関連記事を検索した。抽出されたデータの解析には Open Meta Analyst ソフトウェアが使用された。それらを目的に基づいて 2 つの主要なカテゴリーに分類した。第一に、患者におけるビタミン D 欠乏の影響を評価した研究であり、最後に、サプリメントとしてのビタミン D を評価した研究であり、死亡率、入院期間、ICU 入室率、機械的人工換気率の両方に影響を及ぼした。42 の研究から計 8001 人の COVID-19 患者が対象とされた。血清 Vit-D 濃度が低い患者と比較して高い患者では、死亡率が有意に低かった (RR=1.5, 95%CI=1.11:2.02, p=0.01)。18 件の研究の推定効果によると、ビタミン D サプリメントを摂取した患者では、摂取しなかった患者と比較して、死亡率、入院期間、ICU 入室率、および機械的人工換気率が有意に低かった。Vit-D を 50 000~100 000 IU の用量で投与された群では、低用量群および高用量群と比較して、臨床転帰が有意に良好であっ

た。ビタミン D 濃度が正常な COVID-19 患者では、ビタミン D 欠乏症患者と比べて死亡率が有意に低かった。COVID-19 では、Vit-D サプリメントにより臨床転帰が有意に改善した。COVID-19 患者における 50 000 ~100 000 IU の Vit-D 補充は、死亡率の点で他の用量より有意に優れていた。

キーワード: 臨床転帰効力; ビタミン D 欠乏症; ビタミン D サプリメント; SARS-CoV-2 ウイルス

この論文は次の方法でダウンロードできます:

<http://dx.doi.org/10.12944/CRNFSJ.11.1.3>

<https://bit.ly/40LbfPy>

はじめに

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) のパンデミックは、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) の感染拡大に起因する世界的に深刻な脅威である。2022 年 1 月初旬の時点で、SARS-CoV-2 は 3 億 600 万例近くの症例に感染し、540 万人以上が死亡している [1]。SARS-CoV-2 の感染の重篤度は、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、肺炎、血栓、および重要臓器不全の発症に依存する。これらの合併症は、多系統障害を引き起こす攻撃的な炎症反応を伴うサイトカインストームの開始から生じる [2]。高齢、高血圧、糖尿病、心血管疾患、肥満などの危険因子を有する人は、COVID-19 感染後に重症化することが多い [3-6]。ビタミン D (Vit-D) の欠乏も不良な転帰の危険因子となりうると考えられている [7, 8]。

2

ビタミン D は食事、日光、および栄養補助食品から摂取される脂溶性ビタミンである [9]。カルシトリオール (1, 25-ジヒドロキシビタミン D₃) は、Vit-D の活性型であり、自然免疫および獲得免疫応答を増強することによって強力な免疫調節作用を示す。Vit-D は、デフェンシンやカテリシジンなどの抗菌ペプチドを活性化することによって自然免疫を改善する。カルシトリオールはまた、炎症メディエータの発現を阻害し、マクロファージからの抗炎症メディエータの産生を増加させる [10, 11]。獲得免疫に関しては、カルシトリオールは炎症性サイトカインを産生する 1 型ヘルパー T 細胞を抑制する [10]。Vit-D のこれらの抗炎症作用は、COVID-19 サイトカインストームの軽減に寄与する。ビタミン D はまた、炎症やウイルス感染から身を守る T 制御性リンパ球のレベルを上昇させる [12]。

免疫における Vit-D の役割に加えて、SARS-CoV-2 によって引き起こされる微小血管血栓症に干渉しうる抗血栓作用を示す [12, 13]。さらに、Vit-D は抗酸化物質の産生に関連する酵素、主にグルタチオンの遺伝子発現を増加させる [12, 14]。この抗酸化作用により、感染によって引き起こされる酸化ストレスから細胞が保護され、患者のウイルス量が減少する。これらの有益な作用はいずれも、Vit-D の補充が COVID-19 患者の転帰を改善することを約束している。

パンデミック中には、多数の観察研究においてビタミン D 欠乏と患者の予後との関連性が評価された。他の介入研究は、疾患の重症度に対する Vit-D 補充の効果を判定することを目的としている。この理由から、ビタミン D 欠乏は患者のウィズコロナにおけるリスクファクターである可能性があり、ビタミン D

欠乏を補充することで患者の臨床転帰が改善するという仮説を立てた。そこで我々は、このシステムティックレビューとメタアナリシスを実施し、ビタミンD欠乏症とその補充がCOVID-19患者の臨床転帰に及ぼす影響を検討した。

方法

このメタアナリシスを実施し、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)のステートメントガイドラインおよびCochrane Handbook of Systematic Reviews and Meta-analyses[16]で用いられている基準に従って報告した。

適格基準

そこで私たちは、母集団(population)、介入(intervention)、比較(comparison)、アウトカム(outcome)、研究デザイン(study design)の頭文字を取ったPICO戦略を考案した。PICOを以下のように定義した：P=COVID-19患者；I=ビタミンDの欠乏または補充；C=比較群または対照群；O=主要評価項目として死亡率；副次評価項目としてICU入院または入院期間；S=ランダム化比較試験；横断的、前向きおよび後ろ向きコホート研究。

適格要件

観察研究(前向きまたは後ろ向き、コホートまたは症例対照デザイン)とランダム化比較試験(並行群間比較またはクロスオーバー)、盲検研究(単盲検、二重盲検または非盲検)の両方。2)COVID-19患者を対象とした研究。3)COVID-19患者の臨床転帰の少なくとも1つ(死亡率、ICU入室率、換気回数、入院期間)。4)臨床アウトカムは、Vit-D治療を受けたCOVID-19患者における「イベント」の発生件数を、Vit-D治療を受けなかった患者と比較して示すべきである。

臨床症例集積研究、レビュー論文、書籍の各章、研究の手順、批評、論説、コメント、編集者への書簡、査読のない研究、そして最後にデータの不完全性に関する除外基準。

検索方法

2019年から2022年末までの関連研究を対象として、PubMed、Cochrane Library、Scopus、Web of Science、EBSCOの5つのデータベースを対象に系統的文献検索を行い、独立して基本的な検索を行った。言語や具体的な投与期間に関する制限はなかった。「COVID-19」または「SARS-CoV-2」と「ビタミンD」(欠乏または補充)の間には、以下のキーワードが挿入されている。関連するレビューの参考文献と検索した文書から、条件を満たす可能性のある論文を探す。欠測データがある場合は可能な限り、潜在的に適格な論文の責任著者に連絡を取った。

選択プロセス

研究の選択プロセスは 2 つのステップで構成された。まず、2 人のレビュー著者(R. A. F. と E. E.)が、重複した研究と適格基準を満たさなかった研究を除外するために、PICOS 戦略に基づいて検索された記録の表題と抄録(TA)を独自にスクリーニングした。次に、同じレビュー担当者が選択された文書の全文を評価した。レビュー担当者間で意見の相違がある場合は、話し合いまたは上席著者(M. M. A.)との協議により解決した。

抽出されたデータ

2 人の著者(A. A. N. および A. A.)は、よく整理された Excel シートを用いて、対象となった研究から必要なデータを独立して抽出した。抽出されたデータには、1)年齢、性別、被験者数、健康状態などのベースライン特性データが含まれていた。2)設定及び試験デザインを含む試験の特徴 3)報告された血清ビタミン D 濃度は正常範囲(10~30 ng/mL)に基づいて次の 3 群に分類された:A 群(10 ng/mL 未満、重度欠乏)、B 群(20 ng/mL 未満)、C 群(30 ng/mL 超、正常);4)用量と追跡期間、ビタミン D の剤形と投与方法、ビタミン D の投与を受けた患者数、ビタミン D の投与を受けた COVID-19 患者数などのビタミン D 補充関連データ;5)報告された臨床アウトカムを Vit-D を投与されなかった患者と比較したもの(ICU 入院率、機械的人工換気、入院期間、死亡率)。

上級著者(M. M. A.)が抽出シートをレビューし、意見の相違があれば、前述の研究者間でディベート、コンセンサス、または仲裁によって議論することで解決した。対象となった研究は、COVID-19 患者の臨床転帰に対するビタミン D 欠乏の影響を評価した研究と、ビタミン D 補給が臨床転帰に及ぼす影響を評価した研究の 2 つのグループに分類された。

4

質の評価

2 人の独立した著者である M. A. A. と I. M. E. は、2 つの妥当性が確認されたツールを用いて、対象となった研究におけるバイアスのリスクを評価した: まず、バイアス評価のためのツールである Cochrane risk assessment for randomized controlled trials(RCT)は、5.1.0 年の Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions の第 8.5 章に記載されている。このツールは 6 つの領域(選択バイアス、パフォーマンスバイアス、検出バイアス、減少バイアス、報告バイアス、その他のバイアス)で構成されている。バイアスは判断として評価される。各ドメインのバイアスのリスクは「低い」、「不明確」、「高い」に分類された。したがって、すべてのドメインで適切なプロセスを用いた研究はバイアスのリスクが低いと分類され、一方で少なくとも 1 つのカテゴリーで不十分な手順を用いた研究はバイアスのリスクが高いと評価された。その他のすべての事例では、バイアスのリスクが不確実な研究として分類された[17]。

第二に、Methodological Index for Non-Randomized Studies Scale(MINORS)は 12 項目を評価するための有効なツールであり、最初の 8 項目は特に非比較研究および単群研究を対象としたものであるが、3 人

目のレビュー担当者は意見の相違を解決した。

データの統合

有意水準 p 値は 0.05 未満であった。95%信頼区間(C. I)の平均差(MD)として連続データを、95%C. I のリスク比(RR)として二値データをプールした。すべてのデータは、高度なメタアナリシスのためのオープンソースのクロスプラットフォームソフトウェアである Open Meta Analyst ソフトウェア for Windows を使用して解析された。研究間の統計的不均一性はカイ二乗検定(χ^2)および I 二乗検定によって評価された。不均一性は低、中、高と評価され、I²の上限はそれぞれ 25%, 50%, 75%であった。今回のメタアナリシスでは、I²値が 50%で p 値が 0.05 の場合、不均一性は有意であると考えられた。ランダム効果モデルを用いて、かなりの不均一性が再解析され、アウトカムについて報告された。Vit-D 濃度(<50 000, 50 000-10 000, >100 000 国際単位(IU)など)と Vit-D 補充(用量、投与時期など)に基づいて部分集団解析を実施し、有効性がどのように異なるかを明らかにし、組み入れた試験間の異質性を減少させた。

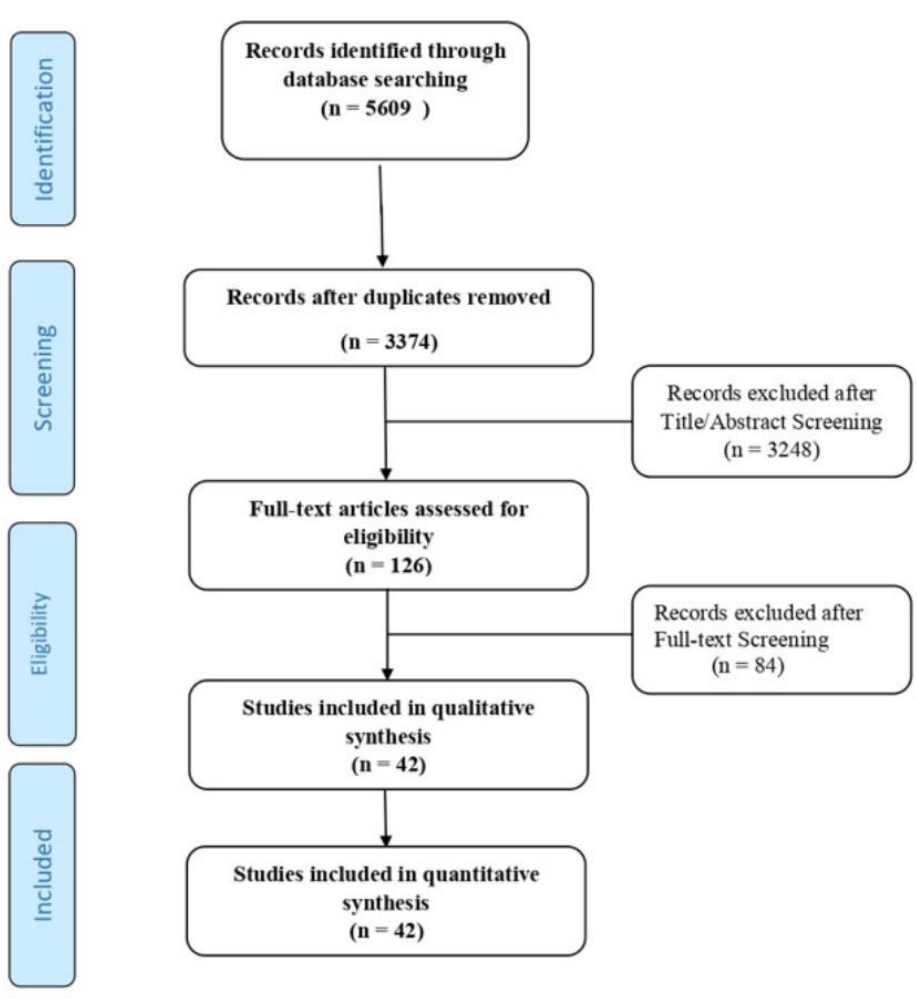
倫理的配慮

データ収集は、バーレーン個人情報保護法(PDPL)および欧州データ保護規則(European Data Protection Regulation)に従って行われた。この研究は系統的レビューとメタアナリシスであるため、倫理的に承認された研究から得られた二次データを使用し、結果は匿名で収集された。

結果

研究の選択

5つのデータベースで5609件の参考文献が見つかった。Cochrane, Web of Science, PubMed, Scopus, および EBSCO. 全文スクリーニング段階を受けた参考文献は126件のみであった。最終的に、我々の解析には、12件のランダム化比較試験、3件の準実験的試験、および27件の非ランダム化比較試験から得られた8001人のCOVID患者が含まれた。[図1]は、PRISMAのフローチャートによる選択プロセスを示したものである。

図 1:PRISMA に基づく選定プロセスのフローチャート [図を見るにはここをクリック](#)

基本的特徴

ベースライン特性の要約を[表 1 及び表 2]に示す。対象となった研究は 2 つのグループに分類された。

ビタミン D 欠乏症群は、血清ビタミン D 濃度と様々な臨床転帰との相関を評価した 22 の研究から構成された。この集団には 3979 人の患者が含まれ、平均年齢は 62 歳で、男女比は 4 対 3 であった。

ビタミン D 補充群は、ビタミン D 補充が様々な臨床転帰にどのような影響を及ぼすかを検討した 20 の研究から構成された。これらの研究には平均年齢 64 歳の COVID 患者 4022 人が含まれ、男女比は 6 対 5 であった。対象となった研究は、様々な民族の患者を対象に様々な国で実施されたものである。

表 1: Covid-19 患者におけるいくつかの臨床転帰に対する血清ビタミン D 濃度の影響を評価した研究のベースライン特性の要約。

検査 ID	国/センタ ー	年	健康状態	総 被 験 者 数	年齢(歳)	男性/女性	研究デザイン	主な所見
Demir 2021	Turkey	2021	COVID-19 の成人陽性患者	227	45.2 ± 17.6	98/129	後ろ向きコホート	ビタミン D が欠乏している人では、COVID-19 に感染するリスクが上昇する。ビタミン D 値が十分な COVID-19 症例では有意に短いことが示された
Lau 2020	USA	2020	COVID-19 患者	20	65.2 ± 16	44/15	後ろ向きの観察コホート	ビタミン D 不足は COVID-19 の重症度および ICU 入室率と関連していた。
Bianconi 2021	Italy	2021	軽症、中等症、および severe COVID-19 の患者	250	74 ± 15	110/90	前向きコホート研究	血清ビタミン D 濃度と COVID-19 患者の予後に関連性はない。
Bennouar 2021	Algeria	2020	この感染症の重症例から重篤例まで	120	62.3 ± 17.6	83/37	前向きコホート研究	COVID-19 の重症例では、血清カルシウムおよびビタミン D の低値が認められた。
Reis 2021	Brazil	2020	中等症から重症の COVID-19	220	55.1 ± 14.6	117/103	前向きコホート研究	25-OHD 濃度が低下した(10 ng/mL 未満)患者は、25-OHD 濃度がより高い患者より入院期間が長かった。
Baktash 2020	UK	2020	COVID-19 患者	70	81 ± 9.25	42/28	前向きコホート研究	COVID-19 の予後不良は、ビタミン D 欠乏症および高齢と関連していた。
Ricci 2021	Italy	2021	COVID-19 患者	52	68.4 ± 16.2	25/27	回顧的	ビタミン D 欠乏症を伴う COVID-19 症例では、炎症反応の減弱と呼吸器障害の増加が認められた。
Campi 2021	Italy	2020	軽症および重症の COVID-19 患者	361	66.1 ± 14.1	101/54	前向きコホート研究	25-OHD 濃度の低下と IL-6 濃度の上昇の間には逆相関が認められ、いずれの濃度も COVID-19 の重症度および死亡率を独立して予測した。
Orchard 2021	UK	2020	COVID-19 の危篤状態	50*	9.4 ± 12	28/22	コホート研究	この小規模研究では、COVID-19 の重症例の予後に差は認められなかつ

								た。
Herrera-Quintana 2021	Granada (Spain)	2021	ICUの重症 COVID-19 患者	37	60.0 ± 10.2	26/11	前向き分析研究	ICU 入院時には全ての重症患者でビタミン D 欠乏症の有病率が高く、わずか 3 日間の ICU 滞在後に増加した。
Sulli 2021	Italy	2021	全ての患者が入院を必要とした重度の呼吸不全	130	76 ± 13	60/70	前向きコホート研究	ビタミン D 欠乏症は、高齢の COVID-19 症例における呼吸器合併症および死亡のリスク上昇と有意に関連していた。
ÖZGER 2021	Turkey	2021	合併症のない軽度および重度の COVID-19 感染症。	196	44.2 ± 21.2	87/109	コホート研究	ビタミン D 欠乏症は COVID-19 陽性のリスク上昇と関連していたが、重症度や予後とは関連していなかった。
Maghbooli 2020	Iran	2020	Severe COVID-19 ウイルス感染症	235	58.7 ± 15.2	144/91	コホート研究	一般集団、特に入院患者におけるビタミン D の状態を改善することは、COVID-19 感染に伴う合併症の重症度および死亡率を低下させるという点で有益となる可能性がある。
Jevalikar 2021	India	2021	COVID-19 感染症による入院患者	409	52.4 ± 16.8	282/127	前向き単一施設横断観察研究	血清 25-OHD 値と COVID-19 の予後または死亡リスクとの間に相関はない
Angelidi 2021	USA	2021	COVID-19 感染患者	144	65 ± 14.2	64/80	2 施設共同の後ろ向き観察コホート研究	25 OHD 濃度と死亡率および機械的人工換気率の間には逆相関が認められた。
De Smet 2021	Belgium	2021	COVID-19 感染症による入院患者	186	67 ± 21	109/77	後ろ向きの観察研究	血清 25 OHD 濃度の低下は死亡リスクの上昇と関連していた。
Charoenngam 2021	USA	2021	COVID-19 の入院患者	287	61.9 ± 15.8	124/163	後ろ向きなカルテレビユーの横断研究	十分な血清 25-OHD 濃度は、高齢の COVID-19 入院患者の死亡リスクを独立して低下させる。
AlSafar 2021	UAE	2021	COVID-19 感染患者	464	46.6 ± 14.9	372/92	多施設共同観察研究	血清 25 OHD 濃度の低値は、COVID-19 の重症度および関連する死亡率と関連していた。

Carpagnano 2021	Italy	2020	COVID-19 で adult inpatients に入 院	42	65 ± 13	30/12	後ろ向きの観察研究	重度のビタミン D 欠乏症は、死亡リスクの上昇と有意に関連していた。
Radujkovic 2020	Germany	2020	symptomatic COVID-19 陽性の連続例	185	59.6 ± 15.7	95/90	Pro spective non- interventional register	この研究では、ビタミン D 欠乏症と死亡率との間に関連性があることが 実証された。
Vassiliou 2021	Greece	2021	Consecutive COVID-19 人の患者	39	61.2 ± 13	31/8	単一施設の観察研究	ビタミン D 欠乏患者では死亡リスクが高かった。
Vassiliou 2020	Greece	2020	連続した危篤状態の ill COVID 19 患者	30	65 ± 11	24/8	前向きの観察研究	28 日以内に ICU で死亡した患者は、生存者と比較して ICU 入院時の 25 OHD 濃度が低かった。

表 2: Covid-19 患者におけるいくつかの臨床アウトカムに対するビタミン D 補給の効果を評価した研究のベースライン特性の要約。

[表を表示するにはここをクリック](#)

Table 2: A summary of the baseline characteristics of included studies that assess the effect of Vitamin D supply on several clinical outcomes on Covid-19 patients.

Study ID	Country/Centers	Year	Health status	Total Sample size	Age (yr)	Sex	Vit-D dose	Follow up Duration	Design of the study	Main findings
Elamir 2021	USA	2021	Hospitalized adult patients with COVID-19.	50	66.5 ± 17	25/25	0.5 mcg daily	14 days or discharge	An Open-label RCT	Covid-19 patients who received calcitriol showed better improvement of oxygenation than the control, as the change from baseline in the SaO ₂ /FiO ₂ ratio for this arm is greater. The control group showed a longer hospital stay, and more ICU admissions, deaths and readmission than the calcitriol arm.
Tan 2020	Singapore	2020	Hospitalized patients.	43	61.8 ± 7.9	26/17	1000 IU daily for 14 d.	30 d from symptoms onset / discharge	A prospective cohort	Patients who received vit-D significantly showed a lower need for oxygen therapy during hospitalization than their controls.
Murai 2021	Brazil	2021	Hospitalized moderate and severe COVID-19 cases	237	56.2 ± 14.4	133/104	Single dose of 200 000 IU of vitamin D3	Till discharge	Double-blinded RCT	No significant effects were caused by the single high dose of vit-D3 on patients' outcomes, including their hospital stay duration, mortality, ICU need, or mechanical ventilation rates, when compared to the placebo.
Castillo 2020	Spain	2020	Hospitalized COVID-19	76	53 ± 10	45/31	Patients received 0.532 mg of oral calcitriol on the day of admission, 0.266 mg on days 3 and 7, and then every week until their discharge or ICU admission.	Till discharge, ICU admission, or death	Parallel pilot open label RCT	High dose of calcitriol significantly lowered COVID-19 severity and ICU admission need.
Anweiler 2020 (a)	France	2020	Elderly hospitalized COVID-19 patients	77	88 ± 5	39/38	Group 1: Bolus 50 000 IU vitamin D3 monthly, or 80 000 IU or 100 000 IU vit-D3 every 2-3 months. Group 2: oral 80 000 IU vit-D3 few hours after COVID-19 diagnosis. Group 3: No vitamin D supplements.	1 year	A quasi-experimental study	Regular bolus vit-D3 significantly showed more improvement and longer survival duration.
Anweiler 2020 (b)	France	2020	Elderly with COVID-19	66	87.7 ± 9	15/51	Oral bolus of 80 000 IU vit-D3 either during a month before the infection or a week after the suspicion or diagnosis of COVID-19.	2.5 months	A quasi-experimental study	Bolus vit-D3 administration significantly reduced COVID-19 severity and increased patients' survival.
Rastogi 2020	India	2020	Asymptomatic or mild COVID-19 cases with vit-D deficiency	40	45.47 ± 9.65	20/20	Daily 60 000 IU of cholecalciferol (5 ml oral solution in Nano-droplet form)	21 days	RCT	More COVID-19 positive cases became SARS-CoV-2 negative after cholecalciferol administration, compared to the placebo group, also fibrinogen levels were significantly reduced.
Cereda 2020	Italy	2020	COVID-19 Parkinson disease patients	324	25.36 ± 4.41	157/167	At least 25 000 IU monthly in previous 3 months (800 IU daily)	3 months	A prospective cohort	No association appeared between vit-D administration and hospitalization, but supplementation increased the risk of in-hospital mortality in this study.
Güven 2021	Turkey	2021	Critical COVID-19 patients	175	72.33 ± 15.7	105/70	Intramuscular single dose of 300,000 IU vit-D3	8.5 months	An observational cohort study	High-dose vit-D3 administration to vit-D deficient COVID-19 patients on ICU admission didn't affect patients' intubation need, hospitalization duration, or mortality.
Soliman 2021	Egypt	2020	Adult diabetic patients with SARS-CoV-2	56	71.26 ± 4.24	NA	single dose of 200 000 IU vit-D	6 weeks	A placebo-controlled randomized prospective trial	The severity of COVID-19 and mortality weren't affected by vit-D administration.
Nogues 2021	Spain	2021	SARS-CoV-2 positive patients with chronic diseases and/or severe COVID-19	838	62.09 ± 16.3	495/343	2 capsules (266 µg/capsule) at baseline, and 1 capsule on day 3, 7, 15, and 30.	3 months	An observational cohort study	Vitamin D therapy significantly reduced ICU admission and mortality among hospitalized patients.
Anweiler 2021	France	2020	Adult patients with COVID-19	95	88 ± 5.5	49/46	50 000 IU monthly, or (80 000 IU or 100 000 IU or 200 000 IU every 2-3 months), or 800 IU daily.	3 months	A quasi-experimental COVID study	Vitamin D therapy was associated with improved 3-month survival in elderly COVID-19 cases.
Lakkireddy 2021	India	2020	Adult patients with COVID-19	87	45 ± 13	65/22	80 000 IU daily for 8-10 days	3 months	A randomized open label clinical trial	Vitamin D therapy in this high dose significantly reduced all inflammatory markers, inhibited the cytokine storm, and improved COVID-19 without any adverse events or toxicity.
Yildiz 2021	Turkey	2020	Adult patients with COVID-19.	207	63.7 ± 14.14	126/81	A single 300 000 IU dose	NA	An observational cohort study	The single vit-D dose significantly reduced the mortality rates representing a useful and safe adjuvantive treatment.
Anweiler 2022	France	2022	Adult patients with COVID-19	254	87.3 ± 7.4	108/148	High-dose group: two bolus 200 000 IU vials Standard-dose group: one 50 000 IU vial of vit-D3 A single bolus of 100,000 IU of vit-D3, orally.	28 days	Multicenter, open-label, parallel RCT	The high dose group showed a significant reduction in mortality rates at day 14, compared to the standard dose group, this effect wasn't sustained to day 28. No significant adverse events occurred with the high dose.
Cannata-Andia 2022	Argentina, Spain, Guatemala, and Chile	2022	Hospitalized patients with COVID-19	543	57.8 ± 16.07	353/190	A single bolus of 100,000 IU of vit-D3, orally.	(1-48) days	A multicenter RCT	Vitamin D administration wasn't associated with COVID-19 outcomes improvement.
Mariani 2022	Argentina	2022	Adult COVID-19 patients	218	59.1 ± 10.6	115/103	A single dose of 500 000 IU of vit-D3, orally	30 days	A multicenter, double-blind, sequential, RCT	This trial revealed no significant difference in the clinical outcomes of high-dose vit-D group compared to placebo.
Torres 2022	Spain	2022	Adult COVID-19 patients	85	64 ± 15.8	60/25	A moderate dose of 2000 IU/day of vit-D3 or a higher dose of 10 000 IU/daily for 14 days	14 days	A multicenter, single-blind, prospective, RCT	High doses of vit-D3 improved patients' inflammatory profile and immune response against the infection.
Alcala-Diaz 2021	Spain	2021	Adult hospitalized COVID-19 patients	537	67.2 ± 15.8	317/220	Oral 0.532 mg of vit-D3 on entry, then oral 0.266 mg on day 3 and 7, and then every week until discharge	30 days	A retrospective, multicenter cohort study.	Lower in-hospital mortality was significantly observed in patients treated with vit-D3, compared to no treatment during the first 30 days.
De Niet 2022	Belgium	2020	Adult hospitalized COVID-19 patients	43	66.04 ± 12.9	23/20	A dose of 25,000 IU vitamin D for 4 days followed by a dose of 25,000 IU weekly.	36 days	A prospective, randomized, parallel, controlled trial	Vitamin D supplementation provided better improvement in the clinical outcomes in hospitalized patients.

評価におけるバイアスのリスク

Cochrane の Risk of bias tool for Randomized Control Trials(RCT)を用いた 3 つの研究(Castillo et al. [20], マリアーニ et al. [21], Murai et al. [22])の質は良好であった。De Niet[23]の質はまずまずであり、残りの研究の質は低かった[24-30]。[補足図 1]

非ランダム化研究の質を評価するための MINORS 基準に基づくと、比較研究の点数の範囲は 16~22 点であり、中央値は 20 点であった。Nogues ら[31]のスコアが最も高く(22 点)、ユルドゥズら[32]のスコアが最も低かった(16 点)。非比較対照群のスコアの範囲は 6-13 点であり、中央値は 10 点であった。Jevalikar ら[33]と Reis ら[34]のスコアが最も高く(13 点)、Vassiliou ら[35]のスコアが最も低かった(6 点)。[補遺 1]

*本翻訳は MediTRANS® (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

アウトカム

ビタミンD 欠乏状態の COVID-19 患者を対象としたプール解析のアウトカム

死亡率に関しては、併合研究の解析では、血清ビタミンD濃度が低い群(14.09%)よりも高い群(8.07%)の方が有意に良好であった(RR=1.54, 95%CI=1.15:2.05, p 値=0.01)。統合後の結果は均一であった(p 値=0.37, I²=7.05%)。[図 2a]。ICU への入院率(RR=1.18, 95%CI=0.97:1.43, p 値=0.09; [図 2b]); 機械的人工換気 (RR=1.06, 95%CI=0.82:1.37, p 値=0.64; [図 3a]); および入院期間 (MD=0.05, 95%CI=-3.04:3.14, SE=1.58, p 値=0.97; [図 3b])に関して、プールされた研究は不均一であった。

図 2: ビタミンD 欠乏症を有する COVID-19 患者の死亡率(a)および ICU 入室率(b)のフォレストプロット。
[図を見るにはここをクリック](#)

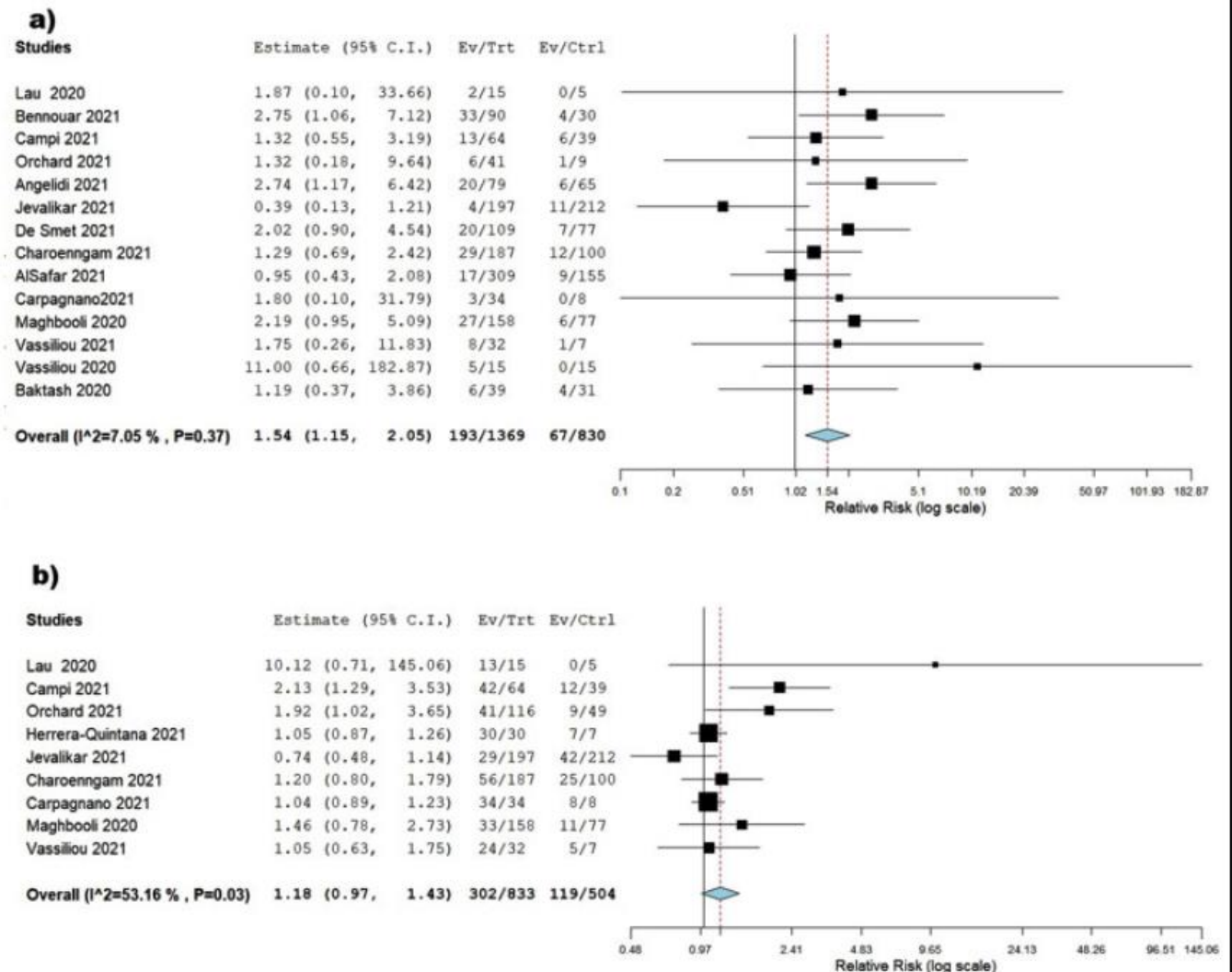
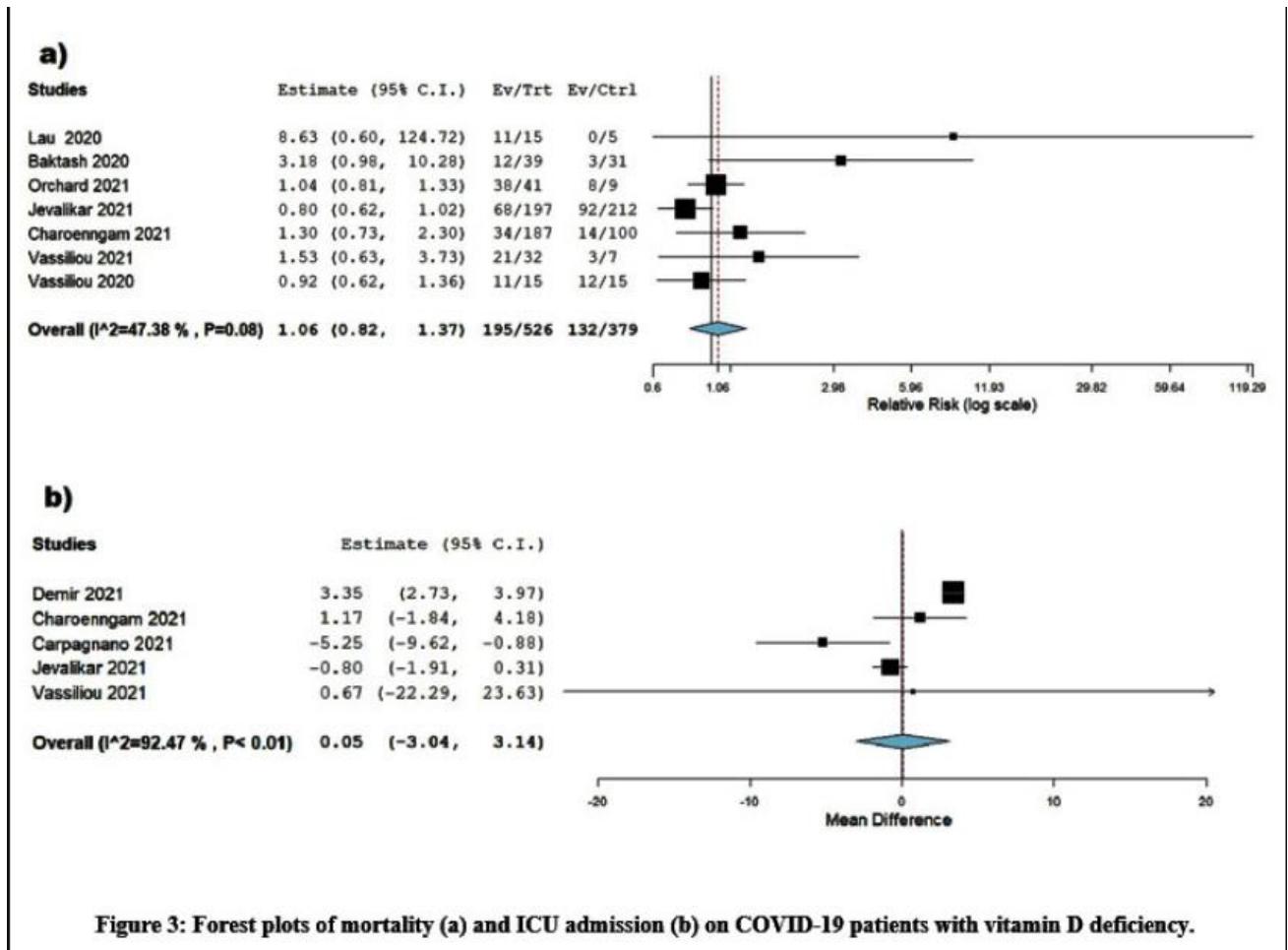


Figure 2: Forest plots of mortality (a) and ICU admission (b) on COVID-19 patients with vitamin D deficiency.

図 3: ビタミン D 欠乏症を有する COVID-19 患者の死亡率(a)および ICU 入室率(b)のフォレストプロット。
[図を見るにはここをクリック](#)



Vit-D 補充療法を受けた COVID-19 患者と Vit-D 補充療法を受けなかった COVID-19 患者を比較した結果のプール解析

解析の結果、2 群間に有意差が認められた。死亡率に関しては、プールした効果推定値から、Vit-D 群の死亡率(9.7%)が対照群(15.29%)より有意に低いことが明らかになり、その結果は統計学的に有意であった(RR=0.64, 95%CI=0.45:0.92, p 値=0.02)。研究は多様であった(p 値=0.01, I²=57.575%)。[図 4a]

ICU への入室率と機械的人工換気に関しては、Vit-D 群の方が対照群(RR=0.48, 95%CI=0.25:0.85, p 値=0.01)および(RR=0.70, 95%CI=0.57:0.87)よりも入室率が有意に(p 値=0.01)低かった[図 4b, 図 5a]。

図 4: ビタミン D が供給されている COVID-19 患者における機械的人工換気(a)と入院期間(b)のフォレストプロット。

[図を見るにはここをクリック](#)

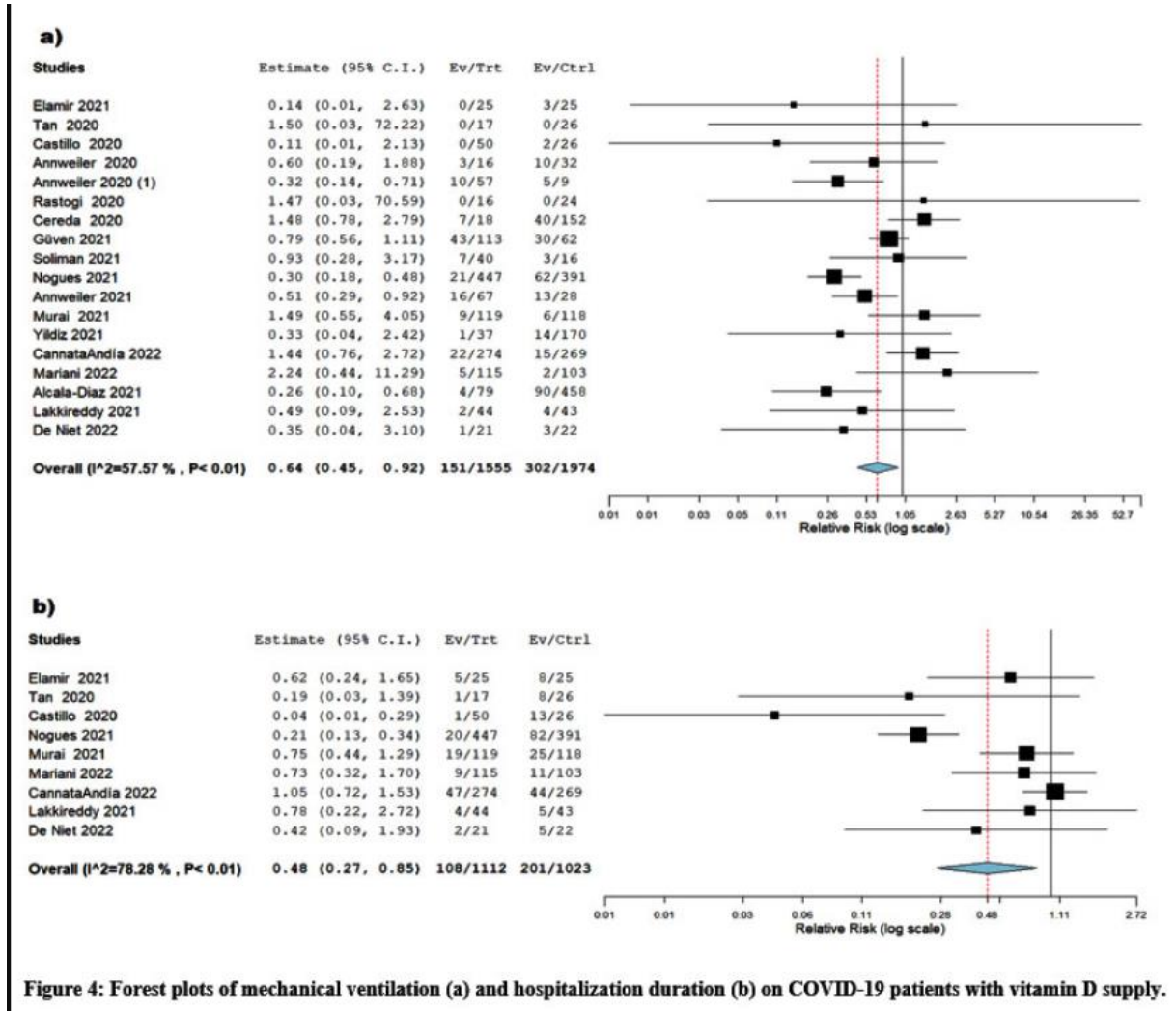


図 5: ビタミン D が供給されている COVID-19 患者における機械的人工換気(a)と入院期間(b)のフォレストプロット。

[図を見るにはここをクリック](#)

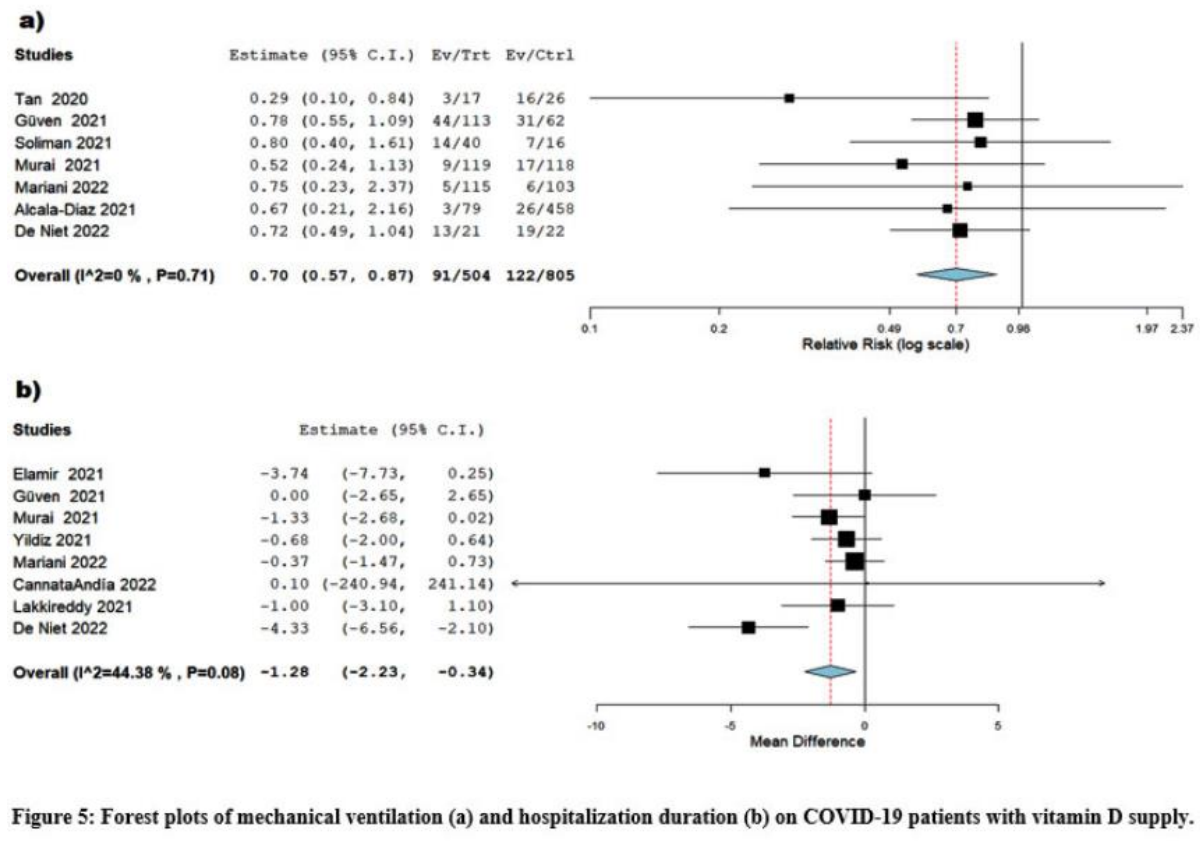


Figure 5: Forest plots of mechanical ventilation (a) and hospitalization duration (b) on COVID-19 patients with vitamin D supply.

入院期間に関しては、ビタミン D 補充は入院期間の短縮と有意に関連していた(MD=-1.28, 95%CI)(p 値=0.01)。CI=-2.23, -0.34, SE=0.48)。これらの研究は均一であった(p 値=0.08, I²=44.38%)。[図 5b]

部分集団解析および感度分析

ビタミン D の用量別に死亡率を解析したところ、50 000~100 000 IU の用量範囲で投与された群と比較して、50 000~100 000 IU 未満の用量範囲で投与された群では死亡率が有意に低下したことが明らかになった。併合データは均一であった(p 値=0.73, I²=0%)(RR=0.42, 95%CI=0.23:0.76, p 値=0.005)。

COVID 患者の Vit-D 値に基づくサブグループ解析を実施した。解析の結果、Vit-D 値が高い群と低い群の間で死亡率や ICU 入室率に明確な差は認められなかった。

Murai ら (RR=0.23, 95%CI=0.09:0.56, p 値=0.01) および Nagues ら (RR=0.67, 95%CI=0.46:0.98, p 値=0.04)[36, 22]を除外した後の ICU 入室率を除外すると、プラセボと比較して Vit-D 補充療法を受けた患者で死亡率に有意な低下が認められた。

Campi ら[37]を除外した場合の ICU 入室率と Jevalikar ら[33]を除外した場合の機械的人工換気率では、Vit-D 高値が Vit-D 低値より優れていたのに対し、Demir ら[38]を除外した場合の入院期間のアウトカムでは、Vit-D 低値が Vit-D 高値より優れていたことが判明した。

討論

COVID-19 患者におけるビタミン D 欠乏症と臨床転帰

臨床転帰に関しては、入院期間、ICU 入室率、および機械的人工換気の必要性に関して、血清 Vit-D 高濃度群が低濃度群よりも有意に優れていた。ビタミン D 欠乏症と COVID-19 の重症度および関連する死亡との間に関連性があることを示すエビデンスを見出した他の研究と一致している[7, 39, 40]。さらに、他のシステマティックレビューやメタアナリシスでは、血清ビタミン D 濃度と COVID-19 患者の重症度との間に負の相関があることが明らかにされている[8, 41-43]。

SARS-CoV-2 の感染率に関しては、SARS-CoV-2 感染の危険因子として血清 Vit-D 低値が検討された多数の観察研究[44-47]があり、その中には COVID-19 患者 191,779 人を対象とした過去の後ろ向き観察研究も含まれていた。この研究では、SARS-CoV-2 陽性率と血中 25-ヒドロキシビタミン D(25-OHD)低値との間に独立した関連が認められた。25-OHD 値は全ての人種および民族にとって重要であるが、主に黒人の非ヒスパニック系郵便番号の患者では、25-OHD 値が同じで主に白人の非ヒスパニック系郵便番号の患者と比較して、SARS-CoV-2 陽性率が高かった。このことから、患者の民族が COVID-19 の感染リスクに影響を及ぼしている可能性が示唆される。

このビタミン D 欠乏は、Vit-D と COVID-19 との関係性を明らかにするために検討されたいくつかの仮説に起因する可能性がある。第一に、ビタミン D はカテリシジン(LL-37)を活性化し、defLL-37 はウイルスがエンベロープをもっているかどうかにかかわらず、ウイルス感染の様々な段階で作用する。ORF-37 の血清中濃度の上昇は、血栓症や急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の発症など、COVID-19 の病態生理に関与するインターロイキン(IL-17)の発現低下と相関することが知られている[48-51]。その結果、ビタミン D と COVID-19 の重症度および急性合併症との関連性は、IL-17 の増加によって説明できる可能性がある。第二に、ビタミン D は IL-10 のような抗炎症性サイトカインをアップレギュレートし、IL-1, IL-6, 腫瘍壊死因子 α のような前炎症性サイトカインをダウンレギュレートすることによってサイトカイン産生を調節する。このように前炎症性サイトカインから抗炎症性サイトカインへと移行することで、COVID-19 感染によって誘発されるサイトカインストームの危険性を最小限に抑えることができる。最後に、Vit-D は レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系およびアンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)を刺激するが、これらは抗炎症作用および抗酸化作用を有するため、ARDS に対する肺の防御に重要である。実際、ACE2 は致死的な鳥インフルエンザを予防することが証明されており[53-55]、急性肺損傷を予防する可能性がある[7, 39, 40, 46, 47, 56]。

COVID-19 患者におけるビタミン D 補充と臨床転帰

臨床アウトカムに関して、このメタアナリシスでは、ビタミン D サプリメントを投与された COVID-19 患者では、投与されなかった患者と比較して、ビタミン D サプリメントにより臨床アウトカム(死亡率、入院期間、ICU 入室率、および機械的人工換気)が有意に改善されたことが示された。COVID-19 患者の臨床アウトカム(特に死亡率と ICU 入室率)の改善に Vit-D サプリメントが有益な効果をもたらすことを報告した他の研究と一致して、COVID-19 の診断前または診断後に実施された複数の観察研究および実験的研究[56-60]において、このことが確認された。

しかし、相反するエビデンスから、ビタミン D の投与と臨床転帰との間に関連性はないことが示唆されている[22, 33, 61]。これらの研究の大半では、潜在的な交絡因子で補正した臨床アウトカムのリスク推定値が得られなかった[22, 33, 61]。今回のメタアナリシスでは、Vit-D 補充に対する COVID-19 患者の反応に関する包括的な統合データが導入されたと考えている。しかしながら、メタアナリシスに含まれていたのは 3 試験のみであった。さらに著者らは、調整前のリスク推定値のみを公表し、潜在的な交絡変数の考慮を省略している[22]。対照的に、我々は 13 の研究から得られたデータを統合し、より信頼性が高く一般化可能な結論を導くために、調整後と未調整の両方のリスク推定値を提示した。

Vit-D の投与時期に関して、サブグループ解析では、COVID-19 の診断後に Vit-D を投与する方が診断前に投与するよりも有益であることが明らかにされたが、これはサブグループ解析の対象とされ、コレカルシフェロールとカルシフェジオールを累積的に高用量で投与した他の 2 つの研究と一致している[57, 58]。一方、COVID-19 に対する補助療法としての可能性がある Vit-D 投与の最適な用量および期間を検出するには、さらなる検討が必要である。

Murai らと Lakkireddy ら[22-27]を除いて、血清 25-OHD 濃度の上昇に対するビタミン D 補充の効果を検討した研究はない。免疫調節作用をもたらすのに必要な 25-OHD の正確な用量を決定することはできないが、25-OHD が 30 ng/mL を超えれば、COVID-19 の重症度および死亡率が有意に低下すると考えられている[62]。

Vit-D の投与回数に関連して、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度を検出することなく、最も効果的な治療計画は、単回の高用量ボラス投与か毎日の適度な用量の Vit-D 投与かは依然として不明である。高用量のビタミン D の急速投与は、24-水酸化酵素および線維芽細胞成長因子 23(FGF23)の長期的産生を刺激する。24-水酸化酵素の産生が増加すると、25-OHD は不活性化代謝物である 24, 25-ジヒドロキシ Vit-D に変換され、FGF23 は腎臓の 1-水酸化酵素を不活性化し、活性代謝物であるカルシトリオールを減少させる。一方、ビタミン D を毎日摂取すると、25-ヒドロキシビタミン D 濃度に長期的な影響を及ぼさず[64]。このように、単回ボラス投与後に Vit-D の維持量を投与することで、適切なビタミン D 濃度を長期間維持することが期待される。

試験間の不均一性が高いことを示すエビデンスがあるにもかかわらず、Vit-D の補充は安全であり、COVID-19 の転帰のリスクを低下させた。予防効果は、毎日 400~1000 IU のビタミン D を最長 12 カ月間

補給することと関連していた。これらの知見の COVID-19 に対する意義は不明であり、検討が必要である [68]。

COVID-19 患者の死亡率に対するビタミン D サプリメントの用量

過去に実施された 2 つのメタアナリシス [65, 66] では、低用量のビタミン D の連日投与が急性気道感染症の予防に効果的であったことが明らかにされている。本研究の目的は、ビタミン D の用量が異なるサブグループが死亡率と関連するかどうかを検討することであり、50 000~100 000 IU の用量を投与されたグループが他のグループよりも有意に良好な成績を示したことを明らかにした。これは、Binkley ら [67] が提唱しているように、生理的用量の Vit-D 補充では、高用量の補充と比較して一般的に受け入れられている 25-OHD のレベルを何とか達成できるためであると考えられる。

この観点から、高用量のビタミン D は、「サプリメント」の用量では得られない「薬物様」の効果をもたらす可能性がある。生命を脅かす COVID-19 患者で良好な効果が得られる可能性を最大限に高めるため、安全に実施できる範囲で可能な限り高い血清中濃度に迅速に到達し、それを維持できるように投与スケジュールを設定した [68]。これらの有害事象のリスクは、25-OHD の血清中濃度が 125 nmol/L を超えると上昇する。

強み (Strength)

このシステマティックレビューおよびメタアナリシスの検索は、PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, および EBSCO から、COVID-19 患者 8001 人を対象とした 2022 年 5 月までの長期の関連研究を対象として実施された。我々は、COVID-19 患者におけるビタミン D 欠乏症とその補充に関連する 4 つの主要な臨床アウトカム (死亡率、入院期間、ICU 入室率、機械的人工換気率) の関連性を検討し、これらの患者の臨床アウトカムを改善するのに最も適切な用量を探索した。この系統的レビューは、ビタミン D 欠乏症と COVID-19 との関連性の確認に役立つ可能性があるほか、患者の状態を改善し、最適な用量を決定する上でビタミン D 補充が果たす役割を強く示唆するものであった。

制約事項 (Limitations)

我々の強みにもかかわらず、メタアナリシスではいくつかの欠陥が示された。第一に、一部の研究では調整後の推定値が提示されなかったため、調整後の統合解析に含めることができなかった。さらに、対象とした研究の共変量に一貫性がなく、研究から算出された OR/HR が様々な因子で補正されていた。第二に、ほとんどの研究ではベースラインの 25-OHD 値に関係なく全患者にビタミン D が投与されていたため、ビタミン D 欠乏症患者と非ビタミン D 欠乏症患者に対するビタミン D 投与の効果の差を検出する能力に限界があった。どの研究でも開始時の 25-OHD 値が示されることはほとんどなかったため、開始時の 25-OHD 値に基づくサブグループ解析は不可能であった。

第三に、COVID-19 の症状発現から Vit-D の補充までの時間的ずれについて十分に説明されていなかったため、この時間的ずれに基づいてサブグループ解析を実施することができなかった。注目すべきことに、ビタミン D の投与は症状出現から平均 10.3 日後に行われたため、疾患経過の早期に補充した場合には、ビタミン D の効果が打ち消された可能性がある。第四に、COVID-19 の重症度に関するデータを報告する頻度は低く、すべての研究で一貫性がなかったため、基礎疾患の重症度に応じたサブグループ解析の実施には限界があった。さらに、COVID-19 の重症度に男女間で差があることを示すエビデンスが多数存在することを踏まえると、ビタミン D 投与が男女に及ぼす影響を示した別のサブグループ研究を実施することも有益であったと考えられる。しかし、そのようなデータがなかったため、これは不可能であった。

結論

このシステムティックレビューとメタアナリシスでは、ビタミン D 欠乏症を伴う COVID-19 症例と比較して、ビタミン D 濃度が正常な症例では死亡率が有意に低いという結論に達した。ビタミン D の補充により、死亡率、入院期間、ICU 入室率、および機械的人工換気の必要性が大幅に改善し、特に COVID-19 の診断後に患者にビタミン D を投与した場合に顕著であった。COVID-19 患者における 50 000~100 000 IU のビタミン D 補充は、死亡率の点で他の用量よりも有意に優れていることが示された。

勧告

COVID-19 の検出と、可能な補助療法としてのビタミン D の投与量と投与期間の最適化については、さらなる研究が必要である。

謝辞

著者らは本研究に参加したすべての看護師に感謝の意を表したい。そして病院の感染管理部門から介入セッションの準備を手伝ってもらった。

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

資金源

本研究はいずれの機関からも資金提供を受けなかった。

参考文献

1. WHO. Coronavirus (COVID-19) dashboard. s. f.
2. Ramasamy S, Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2021;34.
[CrossRef](#)
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of

adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.

[CrossRef](#)

- Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology*. 2021;93:1449-58.

[CrossRef](#)

- Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medicine*. 2020;132:749-55.

[CrossRef](#)

- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020:m1966.

[CrossRef](#)

- Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2021;93:733-40.

[CrossRef](#)

- Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022;62:1308-16.

[CrossRef](#)

- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357:266-81.

[CrossRef](#)

- Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12:988.

[CrossRef](#)

- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12:236.

[CrossRef](#)

- Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clinical Medicine*. 2020;20:e107-8.

[CrossRef](#)

- Mohammad, Mishra, Ashraf. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9:649.

[CrossRef](#)

- Lei G-S, Zhang C, Cheng B-H, Lee C-H. Mechanisms of Action of Vitamin D as Supplemental Therapy for Pneumocystis Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61.

[CrossRef](#)

15. Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *The Protein Journal*. 2020;39:644-56.

[CrossRef](#)

16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62:e1-34.

[CrossRef](#)

17. Higgins JPT, Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016;10:29-31.
18. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ journal of surgery*. 2003;73:712-6.

[CrossRef](#)

19. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327:557-60.

[CrossRef](#)

20. Castillo ME, Costa LME, Barrios JMV, Díaz JFA, Miranda JL, Bouillon R, et al. 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. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2020;203:105751.

[CrossRef](#)

21. Mariani J, Antonietti L, Tajer C, Ferder L, Inserra F, Cunto MS, et al. High-dose vitamin D versus placebo to prevent complications in COVID-19 patients: Multicentre randomized controlled clinical trial. *PLoS ONE*. 2022;17:1-16.

[CrossRef](#)

22. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2021;325:1053-60.

[CrossRef](#)

23. De Niet S, Trémège M, Coffiner M, Rousseau A-F, Calmes D, Frix A-N, et al. Positive effects of vitamin D supplementation in patients hospitalized for COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2022;14:3048.

[CrossRef](#)

24. Torres M, Casado G, Vigón L, Rodríguez-Mora S, Mateos E, Ramos-Martín F, et al. Changes in the immune response against SARS-CoV-2 in individuals with severe COVID-19 treated with high dose of vitamin D. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;150:112965.

[CrossRef](#)

25. Cannata-Andía JB, Díaz-Sottolano A, Fernández P, Palomo-Antequera C, Herrero-Puente P, Mouzo R, et al. A single-oral bolus of 100,000 IU of cholecalciferol at hospital admission did not improve outcomes in the COVID-19 disease: the COVID-VIT-D-a randomised multicentre international clinical trial. *BMC medicine*. 2022;20:1-13.
[CrossRef](#)
26. Anweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Gonsard J, Boucher S, Chapelet G, et al. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLoS Medicine*. 2022;19:1-18.
[CrossRef](#)
27. Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, Ragini, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Scientific Reports*. 2021;11:1-8.
[CrossRef](#)
28. Soliman AR, Abdelaziz TS, Fathy A. Impact of Vitamin D Therapy on the Progress COVID-19: Six Weeks Follow-Up Study of Vitamin D Deficient Elderly Diabetes Patients. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2021;0:1-5.
[CrossRef](#)
29. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: A randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate Medical Journal*. 2022;98:87-90.
[CrossRef](#)
30. Elamir YM, Amir H, Lim S, Rana YP, Lopez CG, Feliciano NV, et al. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. *Bone*. 2022;154.
[CrossRef](#)
31. Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, et al. Calcifediol treatment and COVID-19-related outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106:e4017-27.
[CrossRef](#)
32. Yildiz M, Senel MU, Kavurgaci S, Ozturk FE, Ozturk A. The prognostic significance of vitamin D deficiency in patients with COVID-19 pneumonia. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2021;122:744-7.
[CrossRef](#)
33. Jevalikar G, Mithal A, Singh A, Sharma R, Farooqui KJ, Mahendru S, et al. Lack of association of baseline 25-hydroxyvitamin D levels with disease severity and mortality in Indian patients hospitalized for COVID-19. *Scientific reports*. 2021;11:1-8.
[CrossRef](#)
34. Reis BZ, Fernandes AL, Sales LP, Santos MD, Dos Santos CC, Pinto AJ, et al. 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. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2021;114:598-604.

[CrossRef](#)

35. Vassiliou AG, Jahaj E, Pratikaki M, Keskinidou C, Detsika M, Grigoriou E, et al. 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. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2021;62:381.

[CrossRef](#)

36. Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, et al. Calcifediol treatment and COVID-19-related outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106:e4017-27.

[CrossRef](#)

37. Campi I, Gennari L, Merlotti D, Mingiano C, Frosali A, Giovanelli L, et al. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:1-13.

[CrossRef](#)

38. Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *Journal of Medical Virology*. 2021;93:2992-9.

[CrossRef](#)

39. 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.

[CrossRef](#)

40. Mariani J, Giménez VMM, Bergam I, Tajer C, Antonietti L, Inserra F, et al. Association between vitamin D deficiency and COVID-19 incidence, complications, and mortality in 46 countries: an ecological study. *Health security*. 2021;19:302-8.

[CrossRef](#)

41. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, Fuleihan GE-H. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021;119:154753.

[CrossRef](#)

42. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The impact of vitamin D level on COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in public health*. 2021;9:624559.

[CrossRef](#)

43. Akbar MR, Wibowo A, Pranata R, Setiabudiawan B. Low serum 25-hydroxyvitamin D (vitamin D) level is associated with susceptibility to COVID-19, severity, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in nutrition*. 2021;8:660420.

[CrossRef](#)

44. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PloS one*. 2020;15:e0239252.

[CrossRef](#)

45. Heaney RP. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutrition reviews*. 2014;72:48-54.

[CrossRef](#)

46. Pal R, Ram S, Zohmangaihi D, Biswas I, Suri V, Yaddanapudi LN, et al. High prevalence of hypocalcemia

in non-severe COVID-19 patients: a retrospective case-control study. *Frontiers in medicine*. 2021;7:590805.

[CrossRef](#)

47. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA network open*. 2020;3:e2019722-e2019722.

[CrossRef](#)

48. Grant WB, Lahore H, Rockwell MS. The benefits of vitamin D supplementation for athletes: better performance and reduced risk of COVID-19. *Nutrients*. 2020;12:3741.

[CrossRef](#)

49. Brice DC, Diamond G. Antiviral activities of human host defense peptides. *Current medicinal chemistry*. 2020;27:1420-43.

[CrossRef](#)

50. Raucci F, Mansour AA, Casillo GM, Saviano A, Caso F, Scarpa R, et al. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmunity Reviews*. 2020;19:102572.

[CrossRef](#)

51. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nature Reviews Immunology*. 2020;20:345-6.

[CrossRef](#)

52. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *European journal of endocrinology*. 2020;183:R133-47.

[CrossRef](#)

53. Malek Mahdavi A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. *Reviews in medical virology*. 2020;30:e2119.

[CrossRef](#)

54. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;162.

[CrossRef](#)

55. Zou Z, Yan Y, Shu Y, Gao R, Sun Y, Li X, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nature communications*. 2014;5:1-7.

[CrossRef](#)

56. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgraduate medical journal*. 2021;97:442-7.

[CrossRef](#)

57. Giannini S, Passeri G, Tripepi G, Sella S, Fusaro M, Arcidiacono G, et al. Effectiveness of in-hospital cholecalciferol use on clinical outcomes in comorbid COVID-19 patients: a hypothesis-generating study. *Nutrients*. 2021;13:219.

[CrossRef](#)

58. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong M-F, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients*. 2020;12:3799.
[CrossRef](#)
59. Annweiler C, Hanotte B, de l' Eprevier CG, Sabatier J-M, Lafaie L, Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2020;204:105771.
[CrossRef](#)
60. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: the GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients*. 2020;12:3377.
[CrossRef](#)
61. Cereda E, Bogliolo L, Lobascio F, Barichella M, Zecchinelli AL, Pezzoli G, et al. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2021;82:111055.
[CrossRef](#)
62. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PloS one*. 2020;15:e0239799.
[CrossRef](#)
63. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, et al. Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clinical Medicine*. 2021;21:e144.
[CrossRef](#)
64. Ketha H, Thacher TD, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Kumar R. Comparison of the effect of daily versus bolus dose maternal vitamin D3 supplementation on the 24, 25-dihydroxyvitamin D3 to 25-hydroxyvitamin D3 ratio. *Bone*. 2018;110:321-5.
[CrossRef](#)
65. Jolliffe DA, Camargo Jr CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021;9:276-92.
[CrossRef](#)
66. Iversen HH, Bjertnæs ØA, Skudal KE. Patient evaluation of hospital outcomes: an analysis of open-ended comments from extreme clusters in a national survey. *BMJ open*. 2014;4:e004848.
[CrossRef](#)
67. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2010;39:287-301.
[CrossRef](#)

68. Rake C, Gilham C, Bukasa L, Ostler R, Newton M, Wild JP, et al. High-dose oral vitamin D supplementation and mortality in people aged 65-84 years: the VIDAL cluster feasibility RCT of open versus double-blind individual randomisation. Health Technology Assessment (Winchester, England). 2020;24:1.

[CrossRef](#)

69. Bandeira L, Lazaretti-Castro M, Binkley N. Clinical aspects of SARS-CoV-2 infection and vitamin D. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2021:1-5.

[CrossRef](#)