

Vitamin-D-Mangel: 10-fach erhöhtes Risiko für tödliche Coronavirus-Infektion

Je niedriger der Vitamin-D-Wert, desto schwerer die COVID-19-Verläufe in klinischen Studien

Von Dr. med. L.M. Jacob, 06.07.2020

Zwei klinische Beobachtungsstudien zeigen, dass das Risiko für einen lebensbedrohlichen oder sogar tödlichen Verlauf bei Patienten mit niedrigen Vitamin-D-Werten deutlich höher liegt als bei guten Vitamin-D-Werten von über 75 nmol/l.

Bis dato belegen die Publikationen nur eine sehr starke Korrelation, aber beweisen noch keine Kausalität. Dafür bedarf es zusätzlich randomisierter Interventionsstudien, doch im Zuge der Pandemie empfiehlt die französische *Académie nationale de Médecine* der Bevölkerung bereits jetzt Vitamin D.

Vitamin D könnte als essentieller Modulator des Immunsystems präventiv das preiswerteste und bisher beste Mittel gegen schwere Krankheitsverläufe sein. Dafür gibt es noch viele weitere Hinweise: Zum einen erfolgte der Ausbruch der Krankheit im Winter, als die Vitamin-D-Werte im Keller waren. Zum anderen sind in der südlichen Hemisphäre, die zum selben Zeitpunkt das Ende des Sommers erreicht hatte, die tödlichen Verläufe relativ gering. Chronische Erkrankungen, die mit schweren COVID-19-Verläufen assoziiert sind, stehen zudem mit geringen Vitamin-D-Werten im Zusammenhang. Vitamin D besitzt eine abmildernde Wirkung auf den besonders gefährlichen Zytokin-Sturm. Und: Vitamin-D-Mangel trägt zum Akuten Atemnotsyndrom (ARDS; *Acute Respiratory Distress Syndrome*) bei (Grant *et al.*, 2020). Unter anderem dieses Syndrom zwingt die schweren COVID-19-Fälle auf die Intensivstation. Ein Mangel an Vitamin D als auch an anderen Vitaminen sollte dringend vermieden werden, auch weil sich deren Bedarf im Falle einer Infektion deutlich erhöht.

10-fach erhöhtes Sterberisiko bei Vitamin-D-Mangel

In einer großen Studie aus Indonesien wurde der Krankheitsverlauf sowie der Vitamin-D-Status von 780 SARS-CoV-2-Infizierten untersucht (Raharusuna *et al.*, 2020). Es ergab sich ein dramatisch erhöhtes Sterberisiko bei einem Vitamin-D-Mangel. 87,8 % der Patienten mit Vitamin-D-Insuffizienz (75-50 nmol/l) und 98,9 % der Patienten mit Vitamin-D-Mangel (< 50 nmol/l) verstarben an der Erkrankung COVID-19, jedoch nur 4,1 % der Patienten mit optimalem Vitamin-D-Spiegel (> 75 nmol/l).

Das Risiko für einen tödlichen Verlauf war bei einem Vitamin-D-Mangel im Vergleich zu normalen Vitamin-D-Spiegeln um das 19-Fache erhöht. In der Studie wurden auch Confounder wie Alter, Vorerkrankungen und Geschlecht berücksichtigt. Nach Bereinigung dieser Störfaktoren ergab sich immer noch ein 10-mal höheres Sterberisiko für Coronavirus-Infizierte mit Vitamin-D-Mangel.

23-fach erhöhtes Risiko für lebensbedrohlichen Verlauf

In einer weiteren Studie wurden 212 COVID-19-Patienten aus drei Krankenhäusern im Süden Asiens aufgrund des Schweregrades ihrer Erkrankung eingeteilt: mild, durchschnittlich, schwer und kritisch (Alipio, 2020). Anschließend wurden die Vitamin-D-Werte der Patienten bestimmt. Daraus ergab sich ein erstaunlicher Zusammenhang: Je niedriger der Vitamin-D-Wert, desto schwerer waren die Verläufe (s. Tabelle 1).

Der Vitamin-D-Status der Patienten stand mit dem jeweiligen Schweregrad der Erkrankung in signifikantem Zusammenhang. Ein lebensbedrohlicher Verlauf war bei niedrigem Serum-Vitamin-D 23-mal häufiger als im Vergleich zu normalen Werten von über 75 nmol/l.

Tabelle 1: Vitamin-D-Status in COVID-19-Patienten gesamt und nach Schweregrad der Erkrankung (Quelle: Alipio, 2020)

	Gesamt (%)	Schweregrad der Erkrankung			
		Mild	Durchschnittlich	Schwer	Kritisch
Anzahl Gesamt (%)	212 (100,0 %)	49 (23,1 %)	59 (27,8 %)	56 (26,4 %)	48 (22,6 %)
Serum-25(OH)D (nmol/l)	59,5	78 ± 2,7	68,5 ± 5,35	53 ± 2,8	42,75 ± 5,98
Vitamin-D-Status					
Normal (> 75 nmol/l)	55 (25,9 %)	47 (85,5 %)	4 (7,3 %)	2 (3,6 %)	2 (3,6 %)
Insuffizient (50–75 nmol/l)	80 (37,7 %)	1 (1,3 %)	35 (43,8 %)	23 (28,8 %)	21 (26,3 %)
Defizient (< 50 nmol/l)	77 (36,3 %)	1 (1,4 %)	20 (26,0 %)	31 (40,3 %)	25 (32,5 %)

Bemerkenswert ist, dass ein normaler Vitamin-D-Spiegel als über 75 nmol/l definiert war und bereits ein Wert von unter 75 nmol/l das Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf deutlich erhöhte.

Das könnte auch die Ergebnisse einer britischen Studie erklären, die zwischen dem Vitamin-D-Status und dem Risiko einer Corona-Infektion nach Bereinigung der Confounder keinen Zusammenhang fand (Hastie *et al.*, 2020). Personen mit Vitamin-D-Spiegeln von über 75 nmol/l sind in der Studie schlichtweg überhaupt nicht zu finden.

Zur Erinnerung: Vitamin-D-Werte unter 75 nmol/l sind auch in Deutschland keine Seltenheit. In der deutschen Bevölkerung haben laut einer Untersuchung des RKI mit knapp 7000 Personen ca. 88 % einen niedrigeren Vitamin-D-Status (Rabenberg *et al.*, 2015). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) liegt sowohl mit ihrer Zufuhrempfehlung von 800 I.E. Vitamin D pro Tag – die Empfehlung lag Jahrzehntlang sogar bei nur 200 I.E. Vitamin D pro Tag – als auch mit ihrem empfohlenen Serumwert von mind. 50 nmol/l deutlich zu niedrig und auch im klaren Gegensatz zu den aktuellen ärztlichen Empfehlungen.

Dementsprechend wissenschaftlich veraltet und falsch ist häufig die Berichterstattung in deutschen Medien.

Im Zuge der Corona-Pandemie hat die in Frankreich hoch angesehene *Académie nationale de Médecine* (2020) bereits im Mai die Empfehlung abgegeben, den Vitamin-D-Status aller Senioren über 60 zu testen und ggf. Vitamin D zu supplementieren. In ihrer Pressemitteilung schreibt die Akademie, dass eine signifikante Korrelation zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und der Sterblichkeit durch Covid-19 gezeigt wurde. Daher empfiehlt sie auch Menschen unter 60, die sich mit SARS-CoV-19 infiziert haben, Vitamin D.

Der Vitamin-D-Spiegel korreliert negativ mit der Sterblichkeitsrate

In einer Studie wurden die Vitamin-D-Spiegel 20 europäischer Länder in Relation mit der Erkrankungs- und Sterblichkeitsrate an COVID-19 gesetzt. Das Ergebnis zeigt eine negative Korrelation: Je niedriger der Vitamin-D-Spiegel Landes, desto häufiger sind Erkrankungen und Todesfälle aufgrund von COVID-19 und umgekehrt (Ilie *et al.*, 2020).

Ein Leitartikel der Zeitschrift *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* thematisiert den Zusammenhang zwischen dem Breitengrad, auf dem man lebt, und der Sterblichkeit aufgrund der Erkrankung COVID-19. In Ländern, in denen die Hauptstadt unterhalb des 35. Breitengrades Nord liegt, verläuft die Erkrankung demnach deutlich milder als in nördlicheren Ländern. Auf dieser Grundlage sehen die Autoren einen Zusammenhang zum Vitamin-D-Spiegel, denn oberhalb dieses Breitengrades ist die Sonneneinstrahlung im Winter nicht ausreichend, um Vitamin D in der Haut zu bilden (Rhodes *et al.*, 2020). Zur Orientierung: Sizilien liegt auf dem 37. nördlichen Breitengrad, Deutschland zwischen dem 47. (südlichster Punkt) und dem 55. nördlichen Breitengrad (nördlichster Punkt).

Ein interessanter Aspekt dabei: In den nordischen Ländern ist die Sterblichkeit an COVID-19 relativ gering. In diesen Ländern ist jedoch die Supplementierung von Vitamin D gängig und ein Vitamin-D-Mangel vergleichsweise selten. In Italien und Spanien – zwei stark betroffenen Ländern – ist ein Mangel an Vitamin D dagegen unerwartet häufig (Ilie *et al.*, 2020; Rhodes *et al.*, 2020).

Auch US-amerikanische Zahlen deuten auf einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem COVID-19-Krankheitsverlauf hin: Personen mit schwarzer Hautfarbe (34,7 Tote/100.000 Einwohner) sterben 2,6-mal häufiger an der Erkrankung als Personen mit weißer Hautfarbe (13,1 Tote/100.000 Einwohner) (APM, 2020). Zahlen aus dem Vereinigten Königreich zeichnen dasselbe Bild: Personen mit schwarzer Hautfarbe weisen hier eine 4,3-mal höhere Sterblichkeit an COVID-19 auf als Personen mit weißer Hautfarbe (White und Nafilyan, 2020).

Je stärker die Pigmentierung der Haut, desto stärker muss die Sonneneinstrahlung sein, damit der Körper selbst Vitamin D bilden kann. Ein Großteil der USA liegt jedoch nördlich des 35. Breitengrades Nord und weist damit eine nur schwache Sonneneinstrahlung auf.

Hohe Sterblichkeit in Alten- und Pflegeheimen

Vor allem ältere Menschen haben ein stark erhöhtes Risiko an einer Lungenentzündung zu erkranken, insbesondere bei einem stationären Krankenhausaufenthalt oder wenn sie in einem Altenheim wohnen. Auch von COVID-19 sind Ältere überdurchschnittlich häufig betroffen – sie zählen daher auch zur Risikogruppe. Italienische Zahlen zeigen, dass sich im Schnitt Personen mit 62 Jahren mit dem Virus infizieren, das durchschnittliche Alter für tödliche Verläufe liegt jedoch bei 80 Jahren.; 57 % der an COVID-19 Verstorbenen waren sogar älter als 80 Jahre. Das könnte u.a. damit zusammenhängen, dass mit steigendem Alter auch die Anzahl der Vorerkrankungen zunimmt. Fast 96 % der Italiener mit tödlichem Verlauf litten bereits an einer Vorerkrankung – davon 68 % an Bluthochdruck (Ebhardt und Bertacche, 2020).

Besonders hoch ist die Gefährdung älterer Menschen, wenn diese in einem Alten- oder Pflegeheim untergebracht ist: Hier ist die Sterblichkeit besonders hoch. Neben den in dieser Altersgruppe häufigen Vorerkrankungen kann auch in diesem Fall der Vitamin-D-Spiegel eine Rolle spielen. Dieser ist bei Senioren in Heimen besonders niedrig (Schilling, 2012).

Speziell für Personen höheren Alters hat die *American Geriatrics Society* daher eine Empfehlung herausgegeben. Um Vitamin-D-Serumwerte von ≥ 75 nmol/l (≥ 30 ng/ml) zu erzielen sollten Personen ab 70 Jahren täglich 4000 I.E. Vitamin D supplementieren (*American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults*, 2014). Das fettlösliche Vitamin D wird am besten als Öl vom Körper aufgenommen.

Vitamin D und A gegen Atemwegsinfektionen

Großen Meta-Analysen zufolge senkt die Supplementierung mit Vitamin D bei Personen mit niedrigem Vitamin-D-Ausgangstatus das Risiko für akute Atemwegserkrankungen, wie z.B. akute Bronchitis und Lungenentzündung, um bis zu 70 % (Martineau *et al.*, 2017). Auch bei COVID-19 handelt es sich um eine akute Atemwegserkrankung. Die Supplementierung von Vitamin D verringert das Risiko für Atemwegsinfekte bei Erwachsenen sowie Kindern unter 16 Jahren. Die WHO empfiehlt daher Vitamin D zur Prävention. Studien belegen bessere Ergebnisse durch die tägliche Einnahme von Vitamin D als durch Bolusgaben (Aponte und Palacios, 2017; Bergman *et al.*, 2013).

Neben Vitamin D spielt besonders Vitamin A eine wichtige Rolle bei viralen Erkrankungen. Vitamin A ist bekannt für seine Bedeutung für das Sehvermögen, ein Vitamin-A-Mangel zeigt sich jedoch zuallererst in den Schleimhäuten der Atemwege. Vitamin A steuert über die Regulation von Genaktivitäten Wachstum und Entwicklung von Schleimhautzellen des Respirations- und Magen-Darm-Trakts. Die Konsequenz ist eine höhere Infektanfälligkeit und durch sich wiederholende Infekte ein höherer Vitamin-A-Verbrauch. Das wiederum verstärkt einen bestehenden Mangel (Biesalski *et al.*, 2017). Zudem hat Vitamin A die Fähigkeit bereits geschulte Immunzellen aus dem Organismus in die Darmschleimhaut zurückzuholen (Cantorna *et al.*, 2019). Ebenso interessant: Die zwei Vitamine sind voneinander abhängig, da die Rezeptoren des Vitamin-D-Hormons (VDR) und des Vitamin-A-Hormons (RXR) beim Ablesen eines Gens miteinander verschmelzen.

Mit einer Vitamin-A-Aufnahme unterhalb der Zufuhrempfehlungen muss laut BfR (2004) bei weit über 25 % der Bevölkerung gerechnet werden. Der Anteil könnte sogar noch höher liegen, da in den vorliegenden Erhebungen ein zu niedriger Konversionsfaktor (6:1 statt 36:1) für die Berechnung der Vitamin-A-Aktivität

durch aufgenommenes β -Carotin verwendet wurde. Bekannt ist ein auch Genpolymorphismus bei 40 % der weißen Bevölkerung in Europa, der dazu führt, dass die betroffenen Personen kaum Betacarotin in Vitamin A umwandeln können (Gröber, 2019). Ein Vitamin-A-Mangel ist damit zwar weniger häufig als ein Vitamin-D-Mangel, harmloser ist er damit jedoch nicht. Gerade bei einer Virusinfektion der Atemwege ist eine zusätzliche Aufnahme von Vitamin A sehr empfehlenswert, weil der Vitamin-A-Bedarf durch die Infektion stark ansteigt.

Vitamin-D-Mangel ist häufig beim Akuten Atemnotsyndrom

Das Akute Atemnotsyndrom (ARDS) ist eine massive Reaktion der Lunge auf schädigende Faktoren. Die Reaktion geht u.a. einher mit einer schweren Einschränkung der Sauerstoffversorgung. Die Therapie umfasst im Wesentlichen die Behebung der Ursache und die Behandlung der Symptome mittels Beatmung. Die ARDS ist akut lebensbedrohlich und weist eine hohe Letalität auf. Eine Studie, die im stark betroffenen chinesischen Wuhan an COVID-19-Patienten durchgeführt wurde zeigt, dass 93 % der verstorbenen Patienten ein ARDS entwickelten (Zhou *et al.*, 2020). Das ARDS ist damit eines der Hauptprobleme bei COVID-19.

Da das ARDS noch weitere Auslöser hat, konnte das Syndrom auch schon vor der aktuellen Pandemie genauer untersucht werden. Einer Studie zufolge ist ein Vitamin-D-Mangel (< 50 nmol/l) bei ARDS-Patienten verbreitet. Wurde der Vitamin-D-Spiegel von ARDS-Risikopatienten vor einem riskanten Eingriff auf ein normales Level gebracht, so traten weniger alveolare Kapillarschäden (ARDS-Marker) auf (Dancer *et al.*, 2015).

In einer weiteren Studie wurden Patienten auf der Intensivstation untersucht, die an ein Beatmungsgerät angeschlossen waren. Durch die Gabe von Vitamin D (5 x 50.000 I.E. bzw. 5 x 100.000 I.E.) erreichten die Patienten höhere Vitamin-D-Werte als ohne die Gabe von Vitamin D. Außerdem konnten sie das Krankenhaus schneller wieder verlassen (25 Tage für Patienten mit 5 x 50.000 I.E.; 18 Tage für Patienten mit 5 x 100.000 I.E.) als Patienten ohne Vitamin-D-Gabe (36 Tage) (Han *et al.*, 2016). Zur Erklärung: Die Therapie des ARDS umfasst im Wesentlichen die Behandlung der Symptome mittels einer solchen Beatmung.

Vitamin D lindert den Zytokinsturm

Viel deutet darauf hin, dass Vitamin D eine Infektion mit SARS-CoV-2 reduziert und – bei einer Infektion – den Krankheitsverlauf von COVID-19 stark abmildert.

Zum einen haben SARS-CoV-2-positiv getestete Patienten deutlich niedrigere Vitamin-D-Spiegel im Blut (27,7 nmol/l) als negativ getestete (61,5 nmol/l) (D'Avolio *et al.*, 2020). Zum anderen kann Vitamin D die Entzündungsantwort auf Atemwegsviren regulieren und unterdrücken. Der Zytokinsturm, der in schweren Verläufen von COVID-19 bis hin zu einem Akuten Atemnotsyndrom (ARDS; *Acute Respiratory Distress Syndrome*) und folglich zum Tod führen kann, könnte durch ausreichende Vitamin-D-Spiegel verhindert werden (Rhodes *et al.*, 2020).

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Marker für den Zytokinsturm. Je stärker sich dieser Sturm hochschaukelt, desto höher sind die CRP-Werte im Blut. Einer Studie zufolge hatten 81,5 % der Patienten mit einem schweren COVID-19-Verlauf hohe CRP-Werte, jedoch nur 56,5 % der Patienten mit einem milden Verlauf. Umgekehrt hatten Patienten mit hohem CRP ein größeres Risiko für einen schweren Verlauf als Patienten mit niedrigem CRP (23 % vs. 8 %). Höhere CRP-Werte sind außerdem mit einem Vitamin-D-Mangel assoziiert. Vitamin D könnte demnach dazu beitragen, Komplikationen aufgrund eines Zytokinsturms abzumildern (Daneshkhah *et al.*, 2020).

Als eine Art Frühwarnsystem für einen lebensbedrohlichen COVID-Verlauf könnten laut einer neuen Studie aus Wuhan und Essen auch bestimmte Immunzellen dienen. Dabei handelt es sich um cytotoxische T-Zellen mit dem Oberflächenmarker CD-8, welche infizierte Körperzellen anhand von Antigenen erkennen und eliminieren. Sind die CD-8 Zellen in zu geringer Anzahl im Blutkreislauf vorhanden, besteht ein stark erhöhtes Risiko für ein schweren COVID-19-Verlauf (Liu *et al.*, 2020). Interessant dabei: Genau dieser Typ der Immunzellen hat die höchste Dichte an Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) (Veldman *et al.*, 2000). VDR-abhängige Gene sind dabei u.a. wichtig für die Differenzierung und Überleben der cytotoxischen T-Zellen (Sarkar *et al.*, 2016).

Auch Vitamin K2 könnte den COVID-19-Verlauf verbessern

Schwere COVID-19-Fälle leiden infolge des Zytokinsturms häufig unter Störungen der Blutgerinnung mit Thrombusbildung. Virusinfektionen gehen häufiger mit der Bildung von Blutgerinnseln einher – beim Coronavirus scheint dieser Effekt aber besonders stark zu sein. Während bei Schwerkranken ohne COVID-19 im Schnitt 1,3 % eine Lungenembolie erleiden, sind es bei schwerkranken COVID-19-Patienten ganze 30 %. Die Gerinnsel sind neben der Lungenentzündung ein zentraler Grund für die Schädigung der Lunge und tödliches Multiorganversagen. Auch die z.T. schnelle und starke Verschlechterung des Zustandes der Patienten kann durch die Gerinnselbildung erklärt werden.

Eine Studie nahm diese Beobachtung zum Anlass, den Vitamin-K-Status dieser Patienten zu analysieren, denn Vitamin K ist für die normale Funktion der Blutgerinnung essentiell. Als Marker für den Vitamin-K-Status im Blut wurde uncarboxyliertes Matrix-Gla-Protein (uc-MGP) herangezogen. Vitamin K sorgt für die Carboxylierung von MGP – herrscht ein Mangel an Vitamin K, dann gibt es ein Zuviel an uc-MGP (Dofferhoff *et al.*, 2020). Dabei wirkt Vitamin K2 etwa 50-mal länger als K1.

Es zeigte sich, dass COVID-19-Patienten signifikant mehr uc-MGP im Blut hatten (1.673 ± 1.584 pmol/l) als Kontrollpersonen (536 ± 291 pmol/l). COVID-19-Patienten mit schweren Verläufen (2.087 ± 1.940 pmol/l) hatten zudem signifikant höhere uc-MGP-Werte als diejenigen mit leichten Verläufen (1.299 ± 1.056 pmol/l). Je schwerer der COVID-19-Verlauf, desto stärker war also der Vitamin-K-Mangel (Dofferhoff *et al.*, 2020). Dabei geht es nicht in erster Linie um den Einfluss von Vitamin K auf die Blutgerinnung, sondern auf die enzymatische Aktivierung von MGP, das Calcium binden kann. Freies Calcium ist der entscheidende Faktor im Start der Gerinnungskaskade, die zu den potentiell tödlichen Blutgerinnseln führt. Therapeutisch wird in Krankenhäusern übrigens überwiegend Heparin eingesetzt.

Darüber hinaus schützt auch Vitamin E bzw. die Tocopherol-Familie vor Blutgerinnseln (Nationale Institute of Health, 2020). Insbesondere gamma-Tocopherol reduziert die Thrombozytenaggregation und verzögert die arterielle Thrombusbildung. Gamma-Tocopherol hat zudem einen positiven Einfluss auf die Bildung von bioaktivem NO (Stickstoffmonoxid) und erweitert so die Blutgefäße (Singh *et al.*, 2007). Der Körper benötigt Vitamin E auch zur Stärkung seines Immunsystems, damit es eindringende Bakterien und Viren abwehren kann.

Da Virusinfektionen Entzündungen und damit starken oxidativen Stress auslösen, benötigt der Körper im Falle einer Infektion vermehrt Vitamin E, um die freien Radikale abzufangen und die wichtigen Organe, wie z.B. Lunge und Leber, vor Schäden zu schützen (Mileva und Galabov, 2018).

Erhöhte Blutgerinnung durch Atemnot und Zytokinsturm

Ein relativ konstanter Blut-pH-Wert ist lebenswichtig. Zur Sicherheit greift unser Körper daher gleich auf mehrere Puffersysteme zurück: den Bikarbonat-, Phosphat-, Protein- und Hämoglobinpuffer. Der Bikarbonatpuffer ist das wichtigste Puffersystem im Körper, da entstehende Säuren über die Atmung in großem Umfang abgegeben werden können. Mit zunehmendem Alter nehmen die Kapazitäten des Bikarbonat- und des Hämoglobinpuffers immer mehr ab. Hinzu kommt, dass die Nieren – unser wichtigstes Ausscheidungsorgan für fixe Säuren – im Laufe unseres Lebens oft die Hälfte ihrer Leistungsfähigkeit einbüßen (Frassetto *et al.*, 1996).

Beim Akuten Atemnotsyndrom wird das Abatmen überschüssiger Säuren stark reduziert und saures Kohlendioxid reichert sich im Blut an. Zusammen mit den altersbedingt ohnehin bereits eingeschränkten Pufferfunktionen führt dies unweigerlich zu Azidose und verstärkter Blutgerinnung. Denn Calcium liegt im Blut normalerweise zu 45 % an Eiweiß gebunden und zu 50 % in freier, ionisierter Form vor. Die Menge des freien Calciums steigt bei einer vorliegenden Azidose stark an. Da Calcium ein zentraler Faktor bei der Blutgerinnung ist kann der Überschuss an freiem Calcium die Blutgerinnung übermäßig aktivieren. Calcium-Ionen werden als Gerinnungsfaktor IV klassifiziert und aktivieren die anderen Faktoren II, VII, IX, X und XIII.

Das durch Vitamin K2 aktivierte Matrix-Gla-Protein (c-MGP) bindet überschüssiges Calcium (Schurgers *et al.*, 2010) und transportiert es aus den Blutgefäßen hin zu den Knochen. Liegt neben der Azidose ein Mangel an Vitamin K2 vor, so wird das überschüssige freie Calcium nicht fixiert, kann sich als Calciumphosphat ablagern oder sogar die Blutgerinnung aktivieren. Ein Vitamin-K-Mangel verstärkt also die Blutgerinnung bei einer Azidose noch zusätzlich.

Ein wesentlicher Faktor ist auch der Zytokinsturm, da auch Zytokine bekanntlich die Blutgerinnung aktivieren.

Hoher Salzkonsum erhöht Anfälligkeit für bakterielle Sekundärinfektionen

Viel Salz (Natriumchlorid) in der Ernährung wirkt säurebildend. Das liegt an dem Chlorid in dieser Verbindung. Im Körper entsteht daraus Salzsäure – eine nicht-metabolisierbare, fixe Säure, die über die Nieren ausgeschieden werden muss. Ein Überschuss an fixen Säuren im Blut und eine ernährungsbedingte milde metabolische Azidose erhöhen den Cortisolspiegel im Blut (Maurer *et al.*, 2003; Vormann und Goedecke, 2006).

Über diesen Mechanismus können überschüssige Säuren nicht nur die Blutgerinnung verstärken – sie schwächen auch die Abwehrkräfte des Körpers gegen Bakterien. Eine aktuelle Studie zeigt diesen Zusammenhang eindrucksvoll. Der zusätzliche Verzehr von 6 g Salz am Tag bewirkte, dass die Neutrophilen Granulozyten (spezielle Immunzellen, die v.a. Bakterien eliminieren) nicht mehr so effektiv agierten wie zuvor. Durch das viele Salz wurden die Nieren zur Salzausscheidung angeregt. Als unerwünschter Nebeneffekt sammelten sich im Körper Glucocorticoide (z.B. Cortisol) an. Die Glucocorticoide wiederum hemmten die Aktivität der Neutrophilen Granulozyten (Jobin *et al.*, 2020).

Eine regulierte Salzaufnahme kann daher das Risiko einer bakteriellen Sekundärinfektion zusätzlich zu einer SARS-CoV-2-Infektion reduzieren.

Schlussfolgerung

Die Pandemie ist immer noch zu jung, um das Virus SARS-CoV-2 gut zu kennen. Langsam, aber sicher ergeben die Puzzleteilchen ein immer klareres Bild: Vitamin D stärkt das Immunsystem und kann wesentlich zu einem mildereren Krankheitsverlauf von COVID-19 beitragen. Aufgrund der Studienlage ist die Bestimmung des Vitamin-D-Serumwertes und bei einem Mangel eine Supplementation des Vitamins empfehlenswert. Zusätzlich ist die Kombination von Vitamin D mit Vitamin K2 als auch mit Vitamin A und E sinnvoll, da sich der Bedarf bei einer Infektion stark erhöht.

Wer insgesamt auf einen ausgeglichenen Säure-Basen- und Mineralstoff-Haushalt achtet, indem er reichlich kaliumreiches Gemüse, grünes Blattgemüse, Kräuter und Obst verzehrt aber nur wenig Salz und tierisches Protein, der sorgt auch hier sinnvoll für seine Gesundheit vor, indem er seinen Bikarbonatpuffer im Blut stärkt.

Abzuraten ist von einer Überdosierung von Vitamin D3, wie sie teilweise propagiert wird. Täglich mehr als 4000 I.E. Vitamin D3 sollte man nur einnehmen, wenn ein Mangel bekannt ist. Zur Behebung eines bekannten Mangels sind Dosierungen von täglich bis 10.000 I.E. Vitamin D3 für einen begrenzten Zeitraum sinnvoll. Als tägliche Dauerdosierung kann es früher oder später aber zu ersten Nebenwirkungen kommen. Die Menge macht das Gift – oder das Heilmittel.

Literatur:

Académie nationale de Médecine (2020): Communiqué de l'Académie nationale de Médecine : Vitamine D et Covid-19. URL: <http://www.academie-medecine.fr/communiquede-lacademie-nationale-de-medecine-vitamine-d-et-covid-19/>

Alipio M (2020): Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3571484>

American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults (2014): Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc*; 62(1): 147-152.

APM Research Lab Staff (2020): The color of coronavirus: COVID-19 deaths by race and ethnicity in the U.S. URL: <https://www.apmresearchlab.org/covid/deaths-by-race> (Stand: 05.05.2020).

Aponte R, Palacios C (2017): Vitamin D for prevention of respiratory tract infections. URL: https://www.who.int/elena/titles/commentary/vitamind_pneumonia_children/en/ (02.03.2020)

- Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD (2013): Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*; 8(6): e65835.
- Biesalski H, Bischoff S, Pirlich M et al., Hrsg. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. doi:10.1055/b-004-132260
- Bundesinstitut für Risikobewertung. Hrsg. Domke A et al. Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte URL: https://www.bfr.bund.de/cm/350/verwendung_von_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf
- Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2019;54(2):184-192. doi:10.1080/10409238.2019.1611734
- D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, Keller F, Cantù M (2020): 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*; 12(5). pii: E1359.
- Dancer RC, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford CR, Park D, Bartis DG, Mahida R, Turner AM, Sapey E, Wei W, Naidu B, Stewart PM, Fraser WD, Christopher KB, Cooper MS, Gao F, Sansom DM, Martineau AR, Perkins GD, Thickett DR (2015): Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*; 70(7): 617-624.
- Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V (2020): The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. *BMJ*; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>
- Dofferhoff ASM, Piscaer I, Schurgers LJ, Walk J, van den Ouweland JMW, Hackeng TM, Lux P, Maassen C, Karssemeijer EGA, Wouters EFM, Janssen R (2020): Reduced Vitamin K Status as a Potentially Modifiable Prognostic Risk Factor in COVID-19. *Preprints 2020, 2020040457* (doi: 10.20944/preprints202004.0457.v1).
- Ebhardt T, Bertacche M (2020): Italy Says 96% of Virus Fatalities Suffered From Other Illnesses. URL: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-05-26/italy-says-96-of-virus-fatalities-suffered-from-other-illnesses>
- Frassetto LA, Morris RC Jr, Sebastian A (1996): Effect of age on blood acid-base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol*; 271(6 Pt 2): F1114-F1122.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP (2020): Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*; 12(4): E988.
- Gröber U (2019): Vitamin A (Retinol). *Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin* 2019; 17(02): 44-49 DOI: 10.1055/a-0920-2443
- Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, Hebbar G, Lee MJ, Liu S, Ziegler TR, Martin GS (2016): High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Transl Endocrinol*; 4: 59-65.
- Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):561-565. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.050
- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L (2020): The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality. *Aging Clin Exp Res*; 1-4.
- Jobin K, Stumpf NE, Schwab S, Eichler M, Neubert P, Rauh M, Adamowski M, Babyak O, Hinze D, Sivalingam S, Weisheit C, Hochheiser K, Schmidt SV, Meissner M, Garbi N, Abdullah Z, Wenzel U, Hölzel M, Jantsch J, Kurts C (2020): A high-salt diet compromises antibacterial neutrophil responses through hormonal perturbation. *Sci Transl Med*; 12(536): eaay3850.
- Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763

- Nationale Institute of Health. Vitamin E Fact Sheet for Consumers (2020) URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-Consumer/>
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths C, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr (2017): Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*; 356: i6583.
- Maurer M, Riesen W, Muser J, Hulter HN, Krapf R (2003): Neutralization of Western diet inhibits bone resorption independently of K intake and reduces cortisol secretion in humans. *Am J Physiol Renal Physiol*; 284(1): F32-F40.
- Mileva M, Galabov AS (2018). Vitamin E and Influenza Virus Infection, Vitamin E in Health and Disease, Morales-Gonzalez JA, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.80954. URL: <https://www.intechopen.com/books/vitamin-e-in-health-and-disease/vitamin-e-and-influenza-virus-infection>
- Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB. Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health*. 2015;15:641. Published 2015 Jul 11. doi:10.1186/s12889-015-2016-7
- Raharusuna P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C (2020): Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study. Available at SSRN: https://ultrasuninternational.com/wp-content/uploads/raharusun-et-al-2020_patterns_of_covid-19_mortality_and_vitamin_d_an_indonesian_study.pdf
- Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA (2020): 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*. doi: 10.1111/apt.15777; [Epub ahead of print].
- Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(2):132-145. doi:10.3109/10408363.2015.1094443
- Schilling S (2012): Epidemic vitamin D deficiency among patients in an elderly care rehabilitation facility. *Dtsch Arztebl Int*; 109(3): 33-38.
- Schilling S (2012): Epidemischer Vitamin-D-Mangel bei Patienten einer geriatrischen Rehabilitationsklinik. *Deutsches Ärzteblatt | Jg. 109 | Heft 3*
- Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, Vermeer C, Choukroun G, Massy ZA (2010): The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol*; 5(4): 568-575.
- Singh I, Turner AH, Sinclair AJ, Li D, Hawley JA. Effects of gamma-tocopherol supplementation on thrombotic risk factors. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(3):422-428.
- Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 374:334-338.10.1006/abbi.1999.1605
- Vormann J, Goedecke Th (2006): Acid-Base Homeostasis: Latent Acidosis as a Cause of Chronic Diseases. *Schweiz. Zschr. Ganzheits-Medizin*; 18(5).
- White C, Nafilyan V (2020): Coronavirus (COVID-19) related deaths by ethnic group, England and Wales: 2 March 2020 to 10 April 2020. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/articles/coronavirusrelateddeathsbyethnicgroupenglandandwales/2march2020to10april2020>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020): Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*; 395(10229): 1054-1062.