

## ZUR SOFORTIGEN FREIGABE

Orthomolekularer Medizinischer Informationsdienst, 17. Januar 2020

# Die wichtigsten Fortschritte im Verständnis von Vitamin D für die menschliche Gesundheit im Jahr 2019

Von William B. Grant, PhD

(OMNS 17. Januar 2020) Die Forschung zu den Auswirkungen von Vitamin D setzte sich 2019 mit 4541 Publikationen, die Vitamin D im Titel oder in der Zusammenfassung auf pubmed.gov enthalten, während es vor 2004 weniger als 1500 pro Jahr waren. [20] Im Folgenden hebe ich einige der wichtigen Fortschritte hervor, die 2019 beim Verständnis der Auswirkungen von Vitamin D auf die menschliche Gesundheit erzielt wurden.

Der wichtigste Artikel im Jahr 2019 war die breit angelegte Studie VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) am Brigham and Women's Hospital, einer Tochtergesellschaft der Harvard Medical School. [13] Bei VITAL handelte es sich um eine klinische Studie, in der die Auswirkungen von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren auf das Risiko von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (*CVD, cardiovascular disease*) und eine Reihe anderer gesundheitlicher Auswirkungen untersucht wurden. Mehr als 25 000 Teilnehmer, darunter über 5000 Schwarze, wurden in die Studie aufgenommen. Die Hälfte der Teilnehmer wurde nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, um 2000 IE/d Vitamin D3 einzunehmen, die andere Hälfte sollte ein Gramm mariner Omega-3-Fettsäuren zu sich nehmen, während die übrigen Teilnehmer Placebos erhielten. Die männlichen Teilnehmer waren 50 Jahre oder älter, die weiblichen Teilnehmer waren 55 Jahre oder älter. Die Teilnehmer durften bis zu 600 IE/d Vitamin D3 einnehmen (800 IE/d, wenn sie über 70 Jahre alt waren). Die Studie hatte eine mittlere Laufzeit von 5,3 Jahren. Die durchschnittliche Ausgangskonzentration von 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] lag bei den Teilnehmern, die Werte vorlegten, bei über 30 ng/ml (75 nmol/l). Der Artikel wurde im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht, das vorschrieb, dass nur das Hauptergebnis für jedes Ergänzungsmittel in der Zusammenfassung dargestellt werden durfte. In der gesamten Gruppe verringerten weder Vitamin D3 noch Omega-3-Fettsäuren das Krebs- oder CVD-Risiko. In den Sekundäranalysen verringerte die Vitamin-D3-Supplementierung jedoch das Gesamtkrebsrisiko für Personen mit einem BMI < 25 kg/m und für Schwarze sowie die Gesamtkrebssterblichkeitsrate für die gesamte Gruppe nach den ersten ein und zwei Jahren. [7] Leider wurden die sekundären Ergebnisse in der Presse fast vollständig ignoriert; eine Meta-Analyse von 21 randomisierten klinischen Studien (mit 83.291 Patienten, davon 41.669 mit Vitamin D und 41.622 Placebos) ergab keine Wirkung der Vitamin-D-Supplementierung auf schwerwiegende unerwünschte CVD-Ereignisse oder die Gesamtmortalität. [3] Allerdings hatten nur wenige Studienteilnehmer 25(OH)D-Konzentrationen unter 10 ng/ml, und es ist möglich, dass eine Vitamin-D-Supplementierung bei einem Mangel das Risiko von CVD-Ereignissen verringert hätte.

In einem kürzlich erschienenen Artikel wurden die möglichen positiven Auswirkungen von Vitamin D auf die koronare Herzkrankheit untersucht. [12] Darin wurde erwähnt, dass die Vitamin-D-Konzentration umgekehrt mit essenzieller Hypertonie korreliert ist und dass Vitamin D Gefäßentzündungen und Atherosklerose verringern kann.

Es wurde eine gründliche Übersicht über die Rolle von Vitamin D und die Entstehung von peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten (pAVK) veröffentlicht. (11) Zu den behandelten Themen gehören:

- Bauchortenaneurysma (pathologisch gekennzeichnet durch eine fortschreitende Degeneration der Arterienwandstruktur durch chronische Entzündung und Umbau der extrazellulären Matrix, die zu einer irreversiblen Dilatation (*Dehnung*) und schließlich zur Ruptur mit Todesfolge führt);
- Vitamin-D-Status und Mechanismen, die für die Entstehung von pAVK relevant sind: Unzureichende Vitamin-D-Spiegel können das Gefäßsystem über den klassischen Mechanismus der Förderung von Veränderungen im Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel oder über Auswirkungen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und die Regulierung der Stickoxidkonzentration beeinflussen;
- Atherosklerose, Entzündungen, Arteriensteifigkeit und -verkalkung sowie Angiogenese;
- Vitamin D und das Genom;
- Vitamin D und das Epigenom;
- Histonmodifikationen; und
- DNA-Methylierung.

Der Autor kommt zwar zu dem Schluss, dass die Rolle von Vitamin D bei der Entstehung von pAVK noch nicht vollständig geklärt ist, doch bietet der Artikel eine lehrbuchartige Erörterung des Wissensstandes und eine insgesamt optimistische Sichtweise, dass seine Rolle schließlich geklärt werden wird.

Eine Beobachtungsstudie mit 135 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF, *chronic heart failure*) in China ergab, dass die 25(OH)D-Konzentration bei Patienten mit CHF signifikant niedriger war (11 ng/ml gegenüber 21 ng/ml). [8] Die niedrigeren Konzentrationen bei den Patienten mit Herzinsuffizienz könnten jedoch auf eine umgekehrte Kausalität zurückzuführen sein, d. h. durch die Herzinsuffizienz verursacht werden. Die Studie ergab jedoch auch, dass Heterozygote und Minor-Allele für FokI- und TaqI-Polymorphismen bei Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant höher waren im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Da diese Studie auf einer kleinen Anzahl von Patienten basierte, sind weitere Studien erforderlich.

Die zweitwichtigste klinische Vitamin-D-Studie mit 2019 veröffentlichten Ergebnissen ist die Vitamin-D- und Typ-2-Diabetes-Studie (D2d). [15] An dieser Studie nahmen 2423 Teilnehmer mit mindestens zwei glykämischen Kriterien für Prädiabetes teil, von denen die Hälfte nach dem Zufallsprinzip 4000 IE/d Vitamin D3 erhielt, während die andere Hälfte Placebos einnahm. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren entwickelten 293 Teilnehmer in der Behandlungsgruppe Diabetes, verglichen mit 323 in der Placebogruppe. In der Behandlungsgruppe wurde ein nicht signifikanter Rückgang von 12 % festgestellt. Dies war auch das einzige Ergebnis, das in der Zusammenfassung genannt wurde. Die sekundären Analysen ergaben jedoch eine signifikante Verringerung durch die Vitamin-D-Behandlung für mehrere Gruppen, einschließlich derjenigen mit einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>, derjenigen, die keine Kalziumpräparate einnahmen, der Männer, der über 60,9-Jährigen und der Nicht-Hispanoamerikaner. [7] Einige dieser sekundären Ergebnisse waren zu erwarten, während andere die Grundlage für weitere Untersuchungen bilden könnten.

Es wurde eine gepoolte Analyse von Teilnehmerdaten aus 17 Kohorten veröffentlicht mit 5706 Darmkrebsfällen und 7107 Kontrollteilnehmern mit einem breiten Spektrum an zirkulierenden 25(OH)D-Konzentrationen. [14] Diejenigen mit 25(OH)D < 12 ng/ml hatten ein 31 % höheres Darmkrebsrisiko als diejenigen mit 25(OH)D zwischen 30 und 38 ng/ml. Interessanterweise verringerte sich das Risiko für jede 10 ng/ml Erhöhung der 25(OH)D-Konzentration bei Frauen um 19 %, bei Männern jedoch nur um 7 %.

Zwei Artikel untermauerten die Behauptung, dass Vitamin D das Risiko für Demenz und die Alzheimer-Krankheit (AD, *Alzheimer's disease*) verringert. Der eine Artikel war eine Meta-Analyse von sieben prospektiven Kohortenstudien und einer retrospektiven Kohortenstudie (insgesamt n = 28.354)

mit 1953 Fällen von Demenz und 1607 Fällen von Alzheimer. [9] "Die gepoolten HRs (*hazard ratios*) für Demenz und Alzheimer betragen 1,09 (95% CI (*confidence interval*): 0,95, 1,24) und 1,19 (95% CI: 0,96, 1,41) für Vitamin-D-Insuffizienz (10-20 ng/ml) bzw. 1,33 (95% CI: 1,08, 1,58) und 1,31 (95% CI: 0,98, 1,65) für Mangel (<10 ng/ml). Das geringere Demenzrisiko wurde bei einem Serum 25(OH)D von ~25 ng/ml beobachtet, während das Alzheimer-Risiko mit dem Anstieg des Serum 25(OH)D bis ~35 ng/ml kontinuierlich abnahm." Der andere Artikel berichtete über die Ergebnisse einer Mendelschen Randomisierungsstudie zu genetisch bedingten 25(OH)D-Konzentrationen aus einer groß angelegten genomweiten Vitamin-D-Assoziationsstudie (GWAS) mit assoziierten Daten zu Alzheimer. [19] Ein Datensatz, der AD-GWAS-Datensatz, umfasste 21.982 Fälle von Alzheimer und 41.944 kognitiv normale Kontrollen. Die sechs in diesem Datensatz berücksichtigten Gene wurden mit einem signifikant um 38 % verringerten Risiko für Alzheimer in Verbindung gebracht. Der andere Datensatz, Biobank UK, mit 314 278 Teilnehmern, stützte sich auf die Ergebnisse der elterlichen Alzheimer-Erkrankung und ergab ein nicht signifikant um 12 % verringertes Alzheimer-Risiko.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), zu der auch das Emphysem gehört, ist eine wichtige Erkrankung, insbesondere bei Rauchern. Man schätzt, dass über 16 Millionen Menschen in den USA an COPD leiden. Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse ergab, dass eine Vitamin-D-Supplementierung die Gesamtrate der mittelschweren/schweren COPD-Exazerbationen (*Verschlechterungen*) bei Teilnehmern mit 25(OH)D-Grundkonzentrationen unter 10 ng/ml verringerte, nicht aber bei Teilnehmern mit höheren 25(OH)D-Grundkonzentrationen. [10]

Es besteht weiterhin Interesse an der Bedeutung von Vitamin D während der Schwangerschaft. Eine Metaanalyse von 54 Beobachtungsstudien ergab, dass Mütter mit VDD (*vitamin d deficiency, Vit D Mangel*) (<12 ng/ml) bei ihren Kindern ein geringeres Geburtsgewicht [mittlere Differenz (MD) -88 g; 95% CI -120, -56 g], einen geringeren Kopfumfang (MD -0,19 cm; 95% CI -0,32, -0,06 cm) und ein höheres Risiko für zu kleine Kinder für das Gestationsalter (SGA, *small for gestational age*) und eine Frühgeburt (PTB, *preterm birth*) (OR (*Odds Ratio, Quotenverhältnis*) 1,59; 95% CI 1,24, 2,03) hatten als Mütter mit Konzentrationen =12 ng/ml. [18] Eine Vitamin-D-Insuffizienz (<20 ng/ml) war mit einem höheren Risiko für SGA und PTB verbunden (OR 1,43; 95% CI 1,08, 1,91 bzw. OR 1,28; 95% CI 1,08, 1,52). Konzentrationen von 25(OH)D =30 ng/ml wurden nicht mit (*geringem*) Geburtsgewicht, SGA oder PTB in Verbindung gebracht. Nachkommen von Vitamin-D-insuffizienten Müttern hatten niedrigere Werte im mentalen Bereich (MD -1,1 Punkte; 95% CI -1,8, -0,4 cm).

Ein zweiter Artikel veröffentlichte eine Übersichtsarbeit und Meta-Analyse über die 25(OH)D-Konzentration im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft oder im Blut des Neugeborenen bei der Geburt und die Ergebnisse der neurologischen Entwicklung. [6] "Beim Vergleich der höchsten mit der niedrigsten Kategorie der pränatalen 25(OH)D-Konzentration betragen die gepoolten Betakoeffizienten 0,95 (95% CI -0,03, 1,93;  $p = 0,05$ ) für Kognition und 0,88 (95% CI -0,18, 1,93;  $p = 0,10$ ) für psychomotorische Entwicklung. Das gepoolte relative Risiko für ADHS [Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom] betrug 0,72 (95% CI, 0,59, 0,89;  $p = 0,002$ ), und das gepoolte Odds Ratio für autismusbezogene Merkmale betrug 0,42 (95% CI, 0,25, 0,71;  $p = 0,001$ ). Es gab kaum Hinweise auf schützende Effekte eines hohen pränatalen 25(OH)D-Spiegels für die Sprachentwicklung und Verhaltensschwierigkeiten". Eine in Finnland durchgeführte Fall-Kontroll-Studie mit 1067 ADHS-Fällen ergab, dass die niedrigste gegenüber der höchsten mütterlichen 25(OH)D-Konzentration mit einem signifikant um 53 % erhöhten ADHS-Risiko verbunden war. [17]

Ein anderer Artikel fasste die Erkenntnisse über die Rolle von Vitamin D (VD) bei entzündlichen Darmerkrankungen zusammen. [2] Die Autoren berichteten: "VD verhindert den Entzündungsprozess, indem es die Freisetzung von Interleukin (IL)-1, IL-6 und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha negativ beeinflusst, die Funktion der Darmepithelbarriere verbessert, Apoptose (*Zelltod*) vermindert, den Toll-Like-Rezeptor-4 (~ *Pathogen-Mustererkennungszepreptor*) stimuliert und die Produktion eines antimikrobiellen Peptids in Paneth-Zellen induziert. Darüber hinaus ist ein VD-Mangel mit der Schwere der Symptome verbunden und erhöht das Risiko von Krebs und Operationen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass VD eine potenzielle Rolle bei der Behandlung von CED (*chronisch-enzündliche Darm-*

Erkrankungen) spielt, die Supplementierung kostengünstig und sicher ist und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt"; in diesem Zusammenhang untersuchte eine Studie zur Vitamin-D-Supplementierung an 20 Erwachsenen die Auswirkungen auf die Darmmikrobiota, die 600, 4000 oder 10.000 IE/d Vitamin D3 erhielten. [5] Eine Erhöhung des 25(OH)D-Serums wurde mit einer Zunahme der nützlichen Bakterien und einer Abnahme der pathogenen Bakterien in Verbindung gebracht, und die nach einer Vitamin-D3-Supplementierung beobachtete Zunahme der Bakterien, die mit einer geringeren Aktivität der entzündlichen Darmerkrankung einhergeht, war dosisabhängig.

Eine weitere Studie untersuchte die dosisabhängige Veränderung der Genexpression durch 25(OH)D bei 30 Teilnehmern. Während der sechsmonatigen Studie mit 600, 4000 oder 10.000 IU/d Vitamin D3 kam es zu einer dosisabhängigen 25(OH)D-Veränderung in der breiten Genexpression, wobei 162, 320 und 1289 Gene in den weißen Blutkörperchen hoch- bzw. herunterreguliert wurden. [16]

Carlbeg gab einen Überblick über die verschiedenen Aspekte der Interaktion von Vitamin D mit dem menschlichen Genom und konzentrierte sich dabei auf die Ernährungsepigenomik im Zusammenhang mit Immunreaktionen. [4] Vitamin D kann das Epigenom auf verschiedene Weise beeinflussen, u. a. durch die Erhöhung der Vitamin-D-Rezeptorbindung, die Beeinflussung einer Gruppe von Vitamin-D-Zielgenen und die Veränderung der Histonmodifikation und der Zugänglichkeit des Chromatins. Daher reagieren die Menschen unterschiedlich auf einen Anstieg von 25(OH)D. Infolgedessen erfordert die individuelle molekulare Reaktion auf Vitamin D eine personalisierte Supplementierung mit Vitamin D3, um einen optimalen klinischen Nutzen bei der Prävention von Osteoporose, Sarkopenie (*Muskelschwund*), Autoimmunerkrankungen und verschiedenen Krebsarten zu erzielen.

Während viele davon ausgehen, dass Ergocalciferol (Vitamin D2) dem Cholecalciferol (Vitamin D3) gleichwertig ist und dass Vitamin D2 eine Form von Vitamin D ist, die Ärzte ohne weiteres verschreiben können, gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass die gesundheitlichen Auswirkungen von Vitamin D2 negativ sein können. Eine Metaanalyse der Sterblichkeitsraten infolge einer Vitamin-D-Supplementierung ergab, dass eine Vitamin-D3-Supplementierung mit einer 5 %igen Verringerung der Gesamtsterblichkeitsrate verbunden war [Risikoverhältnis = 0,95 (95 % Konfidenzintervall (CI), 0,90, 100)], während eine Vitamin-D2-Supplementierung mit einer um 3 % erhöhten Sterblichkeitsrate verbunden war [Risikoverhältnis = 1,03 (95 % CI, 0,98, 1,09)]. [21] Hochdosiertes Vitamin D3 ist über das Internet und in einigen Apotheken leicht erhältlich und wesentlich preiswerter als Vitamin D2.

Viele Menschen haben niedrige 25(OH)D-Konzentrationen. In einem Artikel wurde eine Modellanalyse zur Verringerung der Prävalenz des Vitamin-D-Mangels (VDD) in England und Wales vorgestellt, die auf der Anreicherung von Weizenmehl mit Vitamin D und der Bereitstellung kostenloser Vitamin-D-Zusätze für alle Risikogruppen beruht. VDD wurde definiert als < 12 ng/ml für Kinder und < 20 ng/ml für Erwachsene. [1] Weizenmehl sollte mit 400 IU Vitamin D pro 100 g Mehl angereichert werden. Die Analyse wurde für einen Zeitraum von 90 Jahren mit einer Gesamtbevölkerung von 250 Millionen durchgeführt, wobei ein angemessener Abzinsungssatz für Kosten und Nutzen verwendet wurde. Die Kosten für das kombinierte Programm aus Anreicherung und Supplementierung wurden auf 1,81 £ (~ 2,12 €) pro verhindertem VDD-Fall und 9,50 £ (~ 11,11 €) pro qualitätsbereinigt zusätzlichem Lebensjahr geschätzt. Die Kosten allein mit Supplementierung wurden auf £22,50 (~ 26,31 €) pro verhindertem VDD-Fall und £135,00 (~ 157,87 €) pro qualitätsbereinigt zusätzlichem Lebensjahr geschätzt.

Eine sehr interessante Analyse der Trends in der Vitamin-D-Forschung wurde auf der Grundlage von hochfrequenten Medical Subject Headings (MeSH, *Medizinische Schlagworte*) erstellt. [20] Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt. Wie zu erkennen ist, hat sich der Schwerpunkt von Erkrankungen des Bewegungsapparats und Neoplasmen auf Erkrankungen des endokrinen und metabolischen Systems verlagert. Unter den endokrinen und Stoffwechselerkrankungen für 2015-8 sind Diabetes (50 %), Adipositas (25), Schilddrüsenerkrankungen (9 %), polyzystisches Ovarsyndrom und andere am häufigsten. Bei den Neubildungen für 2015-8 lautete die Reihenfolge Brust (24 %), Dickdarm (20 %), Haut (10 %), Prostata (9 %), Leukämie, Lunge, Gebärmutter, Eierstock, Schilddrüse,

Knochen, Bauchspeicheldrüse, Speiseröhre und andere.

Tabelle 1: Verteilung der Veröffentlichungen zur Vitamin-D-Forschung auf der Grundlage einer Suche nach MeSH-Begriffen

Thema	2002-5 (%)	2015-8 (%)
Erkrankungen des Bewegungsapparats	36	14
Neoplasmen	23	12
Hautkrankheiten	14	4
Krankheiten des endokrinen und metabolischen Systems	11	18
Urologische Erkrankungen	6	6
Sonstige	9	10
Neuropsychologische Erkrankungen		8
Krankheiten des Kreislaufsystems		7
Schwangerschaftskrankheiten		6
Infektionen		6
Krankheiten des Verdauungssystems		5
Erkrankungen des Atmungssystems		4

## Fazit

Insgesamt war 2019 ein gutes Jahr für die Vitamin-D-Forschung. Es wurden zwei wichtige klinische Studienergebnisse gemeldet, die nach sekundären Analysen von Untergruppen, für die ein positiver Effekt von Vitamin D zu erwarten wäre, signifikante positive Effekte für eine Vitamin-D-Supplementierung ergaben.

Für weitere Informationen zu Vitamin D wird dem interessierten Leser dringend empfohlen, auf [pubmed.gov](http://pubmed.gov) und [scholar.google.com](http://scholar.google.com) nach Veröffentlichungen zu suchen sowie die Websites der wichtigsten Vitamin-D-Förderorganisationen zu besuchen:

<http://vitaminsociety.org/>

<http://www.sunarc.org/>

<https://grassrootshealth.net/>

<https://purenorth.ca/research/vitamin-d-the-facts/>

<https://www.facebook.com/Evidas-902724609761886/>

<https://www.vitamindwiki.com/VitaminDWiki>

Der Autor dankt Barbara J. Boucher, MD und Henry Lahore für ihre Beiträge.

Offenlegung: Der Autor erhält Mittel von Bio-Tech Pharmacal, Inc. (Fayetteville, AR, USA).

## Referenzen:

1. Aguiar, M., L. Andronis, M. Pallan, W. Hogler and E. Frew (2019). "The economic case for prevention of population vitamin D deficiency: a modelling study using data from England and Wales." *Eur J Clin Nutr.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31427760>

2. Barbalho, S. M., R. A. Goulart and R. G. Gasparini (2019). "Associations between inflammatory

- bowel diseases and vitamin D." *Crit Rev Food Sci Nutr* 59(8): 1347-1356.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236523>
3. Barbarawi, M., B. Kheiri, Y. Zayed, O. Barbarawi et al. (2019). "Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis." *JAMA Cardiol.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31215980>
  4. Carlberg, C. (2019). "Nutrigenomics of Vitamin D." *Nutrients* 11(3): 676.  
<https://www.mdpi.com/2072-6643/11/3/676>
  5. Charoenngam, N., A. Shirvani, T. A. Kalajian, A. Song et al. (2020). "The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study." *Anticancer Res* 40(1): 551-556.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31892611>
  6. Garcia-Serna, A. M. and E. Morales (2019). "Neurodevelopmental effects of prenatal vitamin D in humans: systematic review and meta-analysis." *Mol Psychiatry*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30696940>
  7. Grant, W. B. and B. J. Boucher (2019). "Why Secondary Analyses in Vitamin D Clinical Trials Are Important and How to Improve Vitamin D Clinical Trial Outcome Analyses-A Comment on "Extra-Skeletal Effects of Vitamin D, *Nutrients* 2019, 11, 1460"." *Nutrients* 11(9): 2182.  
<https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2182>
  8. Hao, Y. and Y. Chen (2019). "Vitamin D levels and vitamin D receptor variants are associated with chronic heart failure in Chinese patients." *J Clin Lab Anal* 33(4): e22847.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30714636/>
  9. Jayedi, A., A. Rashidy-Pour and S. Shab-Bidar (2019). "Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response." *Nutr Neurosci* 22(11): 750-759.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29447107>
  10. Jolliffe, D. A., L. Greenberg, R. L. Hooper, C. Mathysen, R. et al. (2019). "Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials." *Thorax* 74(4): 337-345.  
<https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/74/4/337.full.pdf>
  11. Krishna, S. M. (2019). "Vitamin D as A Protector of Arterial Health: Potential Role in Peripheral Arterial Disease Formation." *Int J Mol Sci* 20(19): E4907.  
<http://www.mdpi.com/resolver?pii=ijms20194907>
  12. Legarth, C., D. Grimm, M. Kruger, M. Infanger and M. Wehland (2020). "Potential Beneficial Effects of Vitamin D in Coronary Artery Disease." *Nutrients* 12(99): 22.  
<http://www.mdpi.com/resolver?pii=nu12010099>
  13. Manson, J. E., N. R. Cook, I. M. Lee, W. Christen et al. (2019). "Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease." *N Engl J Med* 380(1): 33-44.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30415629/>
  14. McCullough, M. L., E. S. Zoltick, S. J. Weinstein, V. Fedirko et al. (2019). "Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts." *J Natl Cancer Inst* 111(2): 158-169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29912394/>
  15. Pittas, A. G., B. Dawson-Hughes, P. Sheehan, J. H. Ware et al. (2019). "Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes." *N Engl J Med* 381(6): 520-530.  
<https://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1127&context=veterans>
  16. Shirvani, A., T. A. Kalajian, A. Song, R. Allen et al. (2020). "Variable Genomic and Metabolomic Responses to Varying Doses of Vitamin D Supplementation." *Anticancer Res* 40(1): 535-543.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31892609>
  17. Sucksdorff, M., A. S. Brown, R. Chudal, H. M. Surcel et al. (2019). "Maternal Vitamin D Levels

and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31863882>

18. Tous, M., M. Villalobos, L. Iglesias, S. Fernandez-Barres and V. Arijia (2019). "Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies." Eur J Clin Nutr. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30683894>

19. Wang, L., Y. Qiao, H. Zhang, Y. Zhang, et al. (2019). "Circulating Vitamin D Levels and Alzheimer's Disease: A Mendelian Randomization Study in the IGAP and UK Biobank." J Alzheimers Dis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31815694>

20. Yang, A., Q. Lv, F. Chen, D. Wang et al. (2019). "Identification of Recent Trends in Research on Vitamin D: A Quantitative and Co-Word Analysis." Med Sci Monit 25: 643-655.  
<https://www.medscimonit.com/download/index/idArt/913026>

21. Zhang, Y., F. Fang, J. Tang, L. Jia et al. (2019). "Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis." BMJ 366: l4673.  
<http://www.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=31405892>

### **Ernährungsmedizin ist orthomolekulare Medizin**

Die orthomolekulare Medizin setzt eine sichere und wirksame Ernährungstherapie zur Bekämpfung von Krankheiten ein. Für weitere Informationen: <http://www.orthomolecular.org>

Der von Experten begutachtete Orthomolecular Medicine News Service ist eine gemeinnützige und nicht-kommerzielle Informationsquelle.

### **Redaktioneller Prüfungsausschuss:**

(please see at end of the original english version)  
(bitte sehen Sie am Ende der engl. Originalversion nach).

(Übersetzt mit DeepL.com, v16n01, GD)