

ZUR SOFORTIGEN FREIGABE

Orthomolekularer Medizinischer Informationsdienst, 17. Februar 2022

Es ist offiziell: Vitamin D verringert das Auftreten von Autoimmunität

Und ein kurzer Überblick über den wachsenden Wissensstand zu Vitamin D

Von Michael Passwater

OMNS (17. Februar 2022) Die von Harvard geleitete Vitamin-D- und Omega-3-Studie (VITAL) hat kürzlich Ergebnisse veröffentlicht, die eine deutliche (22 %) und statistisch signifikante ($p = 0,05$, Hazard Ratio = 0,78 95% CI = 0,61 - 0,99) Verringerung des Auftretens von Autoimmunerkrankungen bei älteren Erwachsenen zeigen, die 5 Jahre lang 2000 IE (50 mcg) pro Tag einnehmen. [1] Es handelte sich um eine große landesweite Studie, an der 12 786 Männer ab 50 Jahren und 13 085 Frauen ab 55 Jahren teilnahmen. Es war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Das British Medical Journal stellt fest: "Die klinische Bedeutung dieser Studie ist hoch, da es sich um gut verträgliche, ungiftige Nahrungsergänzungsmittel handelt und andere wirksame Behandlungen zur Verringerung der Häufigkeit von Autoimmunerkrankungen fehlen". Im Jahr 2017 schätzten die National Institutes of Health (NIH *Nationale US-Gesundheitsinstitute*), dass 23,5 Millionen Amerikaner, also mehr als 7 % der Bevölkerung, an einer Autoimmunerkrankung leiden. Das NIH stellte fest, dass die Prävalenz zu steigen scheint. [2]

Zur Veranschaulichung der hohen Prävalenz der Vitamin-D-Unterversorgung und des Vitamin-D-Mangels in den USA sei angemerkt, dass 13 % der Teilnehmer an der VITAL-Studie zu Beginn der Studie einen Vitamin-D-Spiegel von < 20 ng/ml (50 nmol/L) aufwiesen und 45 % einen Wert von < 30 ng/ml (75 nmol/L). Bei einer Untergruppe der Teilnehmer (1.644 Personen) wurde der Vitamin-D-Spiegel ein Jahr nach Beginn der Studie getestet. Insgesamt stieg der Vitamin-D-Spiegel bei den Teilnehmern, die 2000 IE Vitamin D einnahmen, um 40 % auf 41,8 ng/ml (104,5 nmol/L), während er bei den Teilnehmern der Sojaöl-Placebogruppe ähnlich hoch war wie zu Studienbeginn (30,7 ng/ml, 77,1 nmol/L). Zu den Stärken dieser Studie gehören ihre Größe und Vielfalt; ihr Design als prospektive, placebo-kontrollierte, randomisierte Studie -- der "Goldstandard" für medizinische Arzneimittelstudien; die Messung des Vitamin-D-Gehalts im Blut zu Studienbeginn und die Nachuntersuchung einer Stichprobe von Teilnehmern, anstatt sich auf Schätzungen der Aufnahme zu verlassen; die Anwendung einer sinnvollen, sicheren Dosis, die mehr als doppelt so hoch ist wie die RDA für Vitamin D in den USA, und ihre Dauer mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,3 Jahren.

"P-Werte" sind ein Ausdruck für den Grad der Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse eines Experiments zur Prüfung einer Hypothese auf Zufall beruhen. Im Allgemeinen

gilt: Je niedriger der P-Wert, desto zuverlässiger sind die Daten.

Nährstoffstudien erfordern jedoch andere Ansätze als Arzneimittelstudien. [3,4,5] Ein Schwachpunkt der VITAL-Studie war das Fehlen einer Bewertung von synergistischen Nährstoffen. Unter Berücksichtigung des von Roger Williams formulierten Grundsatzes der biochemischen Individualität [6] wäre es außerdem interessant und hilfreich gewesen, die Ergebnisse für jeden Bereich der nach der Fixdosis-Intervention erreichten Vitamin-D-Spiegel zu vergleichen (z. B. Stratifizierung der Teilnehmer nach erreichten Vitamin-D-Spiegeln < 20, 20 - 29, 30-39, 40-49, 50-59). Dies hätte jedoch mehr Messungen erfordert, was die Kosten der Studie erhöht hätte.

Die 3 Ds für die Bewertung von Vitamin D (und jedem anderen Nährstoff):

Dosis - wie viel des Nährstoffs das Blut/Gewebe erreicht hat; ob die Person ausreichende oder therapeutische Werte erreicht und beibehalten hat.

US RDA (2010) <i>(Recommended daily allowance, Empfohlene Zufuhr / Tag)</i>		Empfehlung von 220 Vitamin-D-Experten [7]	Persönliche D3-Supplementierung von 193 Vitamin-D-Experten [7] *ausgeschlossen Professor, der 200.000 IE/Tag wegen Autoimmunerkrankung nimmt
0 - 12 Monate	400 IE/Tag	2.000 - 4.000 IE/Tag	Spanne = 0 - 50.000 IE/Tag 29 nehmen ≥ 10.000 IE/Tag Durchschnitt = 5.175 IE/Tag Median = 4.000 IE/Tag Modus = 4.000 IE/Tag
1 - 70 Jahre	600 IE / Tag		
71+ Jahre	800 IE / Tag		
Schwangere oder Stillende	600 IE / Tag		
Personen mit Nierenerkrankungen sollten ihren Vitamin-D-Spiegel genau überwachen			
Eine Anpassung der Sonnenlichtexposition, der D3-Zufuhr und der Kofaktoren, um den Vitamin-D-Spiegel im Bereich von 40-60 ng/ml zu halten, ist mit einem geringeren Risiko für Autoimmunität, Atemwegserkrankungen und andere Krankheiten verbunden. Blutspiegel von bis zu 100 ng/ml sind bei ausreichender Vitamin-K2-Versorgung im Allgemeinen unbedenklich.			
97,5 % der Menschen müssen täglich Vitamin D aus allen Quellen (Sonnenlicht, Nahrung und/oder Nahrungsergänzung) aufnehmen für das Erreichen von: 20 ng/mL = 3.875 IE D3 (97 mcg); von 30 ng/mL = 6200 D3 (155 mcg) [7]			

Dauer - wie lange wurden ausreichende oder therapeutische Werte aufrechterhalten. Vitamin D hat weitreichende epigenetische Wirkungen, die sich auf über 3.000 Gene auswirken. Man schätzt, dass bis zu 3 - 4 % des Genoms durch Vitamin D beeinflusst werden. Diese genetischen Einflüsse können besonders während der fötalen Entwicklung von Bedeutung sein. [8] Die Halbwertszeit der aktiven Form von Vitamin D beträgt etwa 4 Stunden, die Halbwertszeit der Prähormonform von Vitamin D liegt bei 2-3 Wochen. Es kann jedoch noch länger dauern, bis die Auswirkungen von Proteinen aus Genen, die durch Vitamin D hoch- und herunterreguliert werden, ihre biologische Wirkung entfalten. Bruce Ames' Konzept der "Langlebigeitsproteine" trifft zu. [9] Mit der Sättigung eines vollständigen Satzes von Nährstoffen ist der Zellstoffwechsel in der Lage, die Produktion von Überlebensproteinen auf die Produktion zusätzlicher Proteine auszuweiten, die er als "Langlebigeitsproteine" bezeichnete. Aus diesen Gründen ist es wichtig, den Vitamin-D-Spiegel kontinuierlich im gesunden Bereich zu halten und nicht zu warten, bis eine Krankheit

auftritt. Wenn eine Notfalltherapie erforderlich ist, erhöht Calcifediol (25OHD) den aktiven Vitamin-D-Spiegel schneller als Cholecalciferol (D3). [10-12] (siehe <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v17n17.shtml> und <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v16n55.shtml> für Diskussionen über die Ernährungsunterstützung bei kritischen Erkrankungen).

Dynamische Wechselwirkungen - wurden ausreichende Mengen an synergistischen Kofaktoren aufrechterhalten? Magnesium ist für acht Schritte des Vitamin-D-Stoffwechsels erforderlich. [13,14] Intrazelluläres Selenocystein kann ebenfalls ein ratenbegrenzender Faktor für die Vitamin-D-Produktion und -Funktion sein. Eine Erhöhung von Glutathion und Cystein kann die Vitamin-D-Produktion auch ohne Vitamin-D-Zufuhr oder Sonneneinstrahlung steigern. Vitamin D wiederum erhöht die Produktion verschiedener Selenoproteine. [15-17] Vitamin C und Zink unterstützen ebenfalls die Wirkung von Vitamin D, und es ist wichtig, ein Gleichgewicht zwischen Vitamin D und Vitamin K2 herzustellen, um sicherzustellen, dass mobilisiertes Kalzium dorthin gelangt, wo es benötigt wird, und nicht in den Arterien abgelagert wird. 100 mcg K2 auf 5000 IE D3 ist ein gutes Verhältnis für das Wohlbefinden. [18,19]

In der Forschung sind auch Kontrollen wichtig. Dieselbe VITAL-Studie untersuchte auch die Auswirkungen einer Supplementierung von 1.000 mg/Tag Omega-3 im Vergleich zu einem Placebo. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde ein Rückgang des Auftretens von Autoimmunerkrankungen um 15 % festgestellt. Dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Interessanterweise wurde Olivenöl, das bekanntermaßen entzündungshemmend wirkt und eine Vitamin-K-Quelle ist, als Placebo für den Vergleich verwendet. Es ist möglich, dass die Wahl eines nicht inerten Placebos das Signal des tatsächlichen Nutzens der Omega-3-Intervention abschwächt.

Vitamin D: Einfluss auf das Immunsystem

Die VITAL-Studie liefert wichtige Hinweise auf den Nutzen von Vitamin D für das Immunsystem. Vitamin D reguliert die Kalzium- und Phosphathomöostase im Körper. Kalzium ist nicht nur für starke Knochen wichtig. (20-23) Mobilisiertes, ionisiertes Kalzium ist für Muskelkontraktionen, Nervenimpulse, Zellsignalisierung, Blutgerinnung, Immunfunktion und die Katalyse hunderter enzymatischer Reaktionen im gesamten Körper unerlässlich. Nahezu alle Zellen im Körper verfügen über Vitamin-D-Rezeptoren (VDR). Darm, Knochen, Nieren, Nebenschilddrüsen und Immunzellen (T-Zellen, B-Zellen, dendritische Zellen, Makrophagen) weisen hohe Werte an VDRs auf. Das CYP27B1-Enzym, das die aktive Form von Vitamin D und den Liganden für VDR produziert, ist ebenfalls in vielen Zellen des Körpers weit verbreitet. Leber und Niere produzieren einen Großteil des aktiven Vitamin D im Körper, aber auch aktivierte Immunzellen produzieren 1,25(OH)₂D, wenn das 25OHD-Substrat zur Umwandlung in das aktive Hormon vorhanden ist. Das Parathormon (PTH) reguliert die Produktion der aktiven Form von Vitamin D in Nicht-Immunzellen. Die aktive Vitamin-D-Produktion in Immunzellen wird nicht durch PTH beeinflusst, sondern durch Zytokine und die Verfügbarkeit des Prähormons 25OHD in der lokalen zellulären Umgebung reguliert.

Vitamin D hat wichtige Einflüsse auf viele Phasen des angeborenen Zweigs des Immunsystems (zelluläre, komplementäre, antimikrobielle Peptide, Lektine, nicht antikörperbildende Aspekte der Immunität) und auch auf den adaptiven Zweig des Immunsystems (antikörperbildende Aspekte der Immunität). Der adaptive Zweig des Immunsystems hat zwei Hauptphasen. In der Effektorphase werden Antikörper produziert, während in der Regulierungsphase diejenigen B-Zellen entfernt

werden, die Antikörper produzieren, die mit körpereigenen Zellen kreuzreagieren. Das Schlüssel-Schloss-Verhältnis zwischen Antikörper und Antigen ist nicht immer exakt. Auch gesunde Menschen haben selbstreaktive B-Zell-Klone. [24] Es kann eine Ähnlichkeit zwischen einem "fremden" Antigen und einem Element der Wirtszellmembran bestehen oder ein Antikörper kann den Membranteil eines Neoantigen-Membrankomplexes überlappen. Wenn B-Zellen mit diesen selbstreagierenden oder selbstkreuzreagierenden Antikörpern zur Massenvermehrung und zur Produktion ihrer Antikörper angeregt werden, müssen sie von den regulatorischen Immunzellen (Tregs) zerstört werden, um die Selbstschädigung zu minimieren. Ein Ungleichgewicht oder eine Funktionsstörung in der regulatorischen Phase der adaptiven Immunantwort ist der Hauptmechanismus von Autoimmunerkrankungen beim Menschen. [25] Interessanterweise gibt es in mehreren sensiblen Bereichen des Körpers, wie dem Gehirn, der vorderen Augenkammer und den Hoden, keine adaptive Immunantwort. Das Risiko von Kollateralschäden durch die Produktion von Antikörpern in diesen Bereichen ist zu groß.

Die aktive Form von Vitamin D: [26,27]

- Erhöht die Produktion von Cathelicidin und Defensinen
- Reduziert die Reifung von dendritischen Zellen, die Expression von HLA-DR-Antigen-präsentierenden Molekülen und die Expression von Co-Stimulationsmolekülen wie CD40, CD80 und CD86
- Reduziert Th1-, Th9- und Th17-Lymphozyten, verringert IL-2, IL-6, IFN-gamma, IL-12, IL-17 und IL-23
- Erhöht die Treg-Produktion und die Produktion des Zytokins IL-10
- Erhöht die Produktion und den Erhalt von Immungedächtniszellen

Der Gesamteffekt ist eine stärkere angeborene Immunantwort und eine sicherere adaptive Immunantwort.

Eine kurze Geschichte der klinischen Beobachtungen über Vitamin D

- Im Jahr 1903 erhielt Niels Ryberg Finsen den Nobelpreis für Physiologie und Medizin "in Anerkennung seines Beitrags zur Behandlung von Krankheiten ... mit konzentrierter Lichtstrahlung, wodurch er der medizinischen Wissenschaft einen neuen Weg eröffnet hat". [28]
- Sanatorien und Lebertran waren jahrzehntelang gängige Behandlungsmethoden für Tuberkulose und andere Infektionen. [29]
- Zwei Studien in South Carolina aus dem letzten Jahrzehnt zeigten eine signifikante Verringerung der Frühgeburten (57 % weniger, 95% CI RR = 0,22 - 0,83 und 62 % weniger, $p = 0,002$) bei Frauen mit einem Vitamin-D-Spiegel von ≥ 40 ng/ml im Vergleich zu Frauen mit einem Vitamin-D-Spiegel < 20 ng/ml. [30,31]
- Eine gepoolte Analyse von mehr als 2300 Frauen im Alter von ≥ 55 Jahren aus einer randomisierten kontrollierten Studie und einer prospektiven Kohortenstudie ergab, dass Teilnehmerinnen mit einem Vitamin-D-Spiegel von ≥ 40 ng/ml im Vergleich zu Teilnehmerinnen mit einem Vitamin-D-Spiegel < 20 ng/ml ein um 67 % geringeres Risiko für invasiven Krebs aufwiesen. [32] Ähnliche Ergebnisse wurden bei Brustkrebs beobachtet, wenn Personen mit Vitamin-D-Spiegeln > 60 ng/ml mit Personen mit Vitamin-D-Spiegeln < 20 ng/ml verglichen wurden. [33]
- Im Jahr 2018 veröffentlichte die Forschungsgruppe der VITAL-Studie die Schlussfolgerung,

dass 2000 IE zusätzliches Vitamin D pro Tag keinen Einfluss auf das Krebsrisiko haben. [34] Ihre Daten zeigen jedoch eine 25-prozentige Verringerung des Krebsrisikos nach den ersten zwei Jahren der Studie. [35]

- 2014 wurde eine Meta-Analyse von 32 Studien veröffentlicht, die ein höheres Risiko für die Gesamtmortalität bei Personen mit einem Vitamin-D-Spiegel = 30 ng/ml im Vergleich zu Personen mit einem Vitamin-D-Spiegel > 30 ng/ml ergab (Hazard Ratio = 1,9, 95% CI = 1,6 - 2,2, p=0,001). [36]
- Von Tuberkulose zu COVID
 - Zwei neuere spanische Studien zur Behandlung von akutem Covid-19 zeigten die Wirksamkeit von Calcifediol bei der Verringerung der Einweisung in die Intensivstation und der Sterblichkeit. [11-12]
 - Im Februar 2022 zeigte eine retrospektive Studie in Israel an 253 aufeinanderfolgenden Erwachsenen, die zur Behandlung einer SARS-CoV-2-Infektion ins Krankenhaus eingeliefert wurden und bei denen 14 bis 730 Tage vor der Einlieferung eine Vitamin-D-Messung vorlag, ein höheres Risiko für eine schwere Erkrankung (48,1 % vs. 10 %) und den Tod (25,6 % vs. 5 %) bei denjenigen mit einem Vitamin-D-Spiegel < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml. (33) Dies war eine Folgestudie zu einer großen retrospektiven, fall-kontrollierten Bevölkerungsstudie, in der ein Vitamin-D-Mangel mit einem höheren Risiko für eine Covid-19-Infektion in Verbindung gebracht wurde. [37,38] Studien in drei verschiedenen Ländern zeigten einen Zusammenhang zwischen Selenmangel und schwerer SARS-CoV-2-Erkrankung [39-41]. Obwohl die Zusammenhänge zwischen Vitamin D und Selenoproteinen inzwischen bekannt sind, wurden keine Studien veröffentlicht, in denen sowohl Selen als auch Vitamin D bei SARS-CoV-2-Patienten gemessen wurden.
 - Eine im Februar 2022 veröffentlichte Studie aus Mexiko zeigte eine verbesserte Überlebensrate von SARS-CoV-2-Hochrisikopatienten, die ins Krankenhaus eingeliefert wurden, wenn sie zusätzliche Nährstoffe erhielten. [42] 7 (17,5 %) von 40 Patienten, die die Standardbehandlung erhielten, starben, während nur 1 (2,5 %) von 40 Patienten, die eine spezielle Ernährungsunterstützung erhielten, starb.

Die zusätzliche Ernährungsunterstützung bestand aus:

- B-Komplex: 10 mg Cyanocobalamin, 100 mg Thiamin und 100 mg Pyridoxin, die in den ersten 5 Tagen alle 24 Stunden intramuskulär verabreicht wurden.
- Ein Nährstoffpaket in 400 ml Wasser aufgelöst wurde morgens und abends nach den Mahlzeiten während der gesamten Intervention für maximal 21 Tage oral eingenommen. Jedes Paket enthielt: Spirulina Maxima 2,5 g, Folsäure 5 mg, Glutamin 5 g, pflanzliches Eiweiß 10 g, Bierhefe, Amaranth, Ascorbinsäure 1 g, Zink 20 mg, Selen 100 mcg, Cholecalciferol (D3) 2000 IE, Resveratrol 200 mg, Omega-3-Fettsäuren 1 g, L-Arginin 750 mg, Inulin 20 g und Magnesium 400 mg.
- Probiotika: *Saccharomyces boulardii* 500 mg täglich für 6 Tage oral
- Eine solide Reihe von Veröffentlichungen aus dem Jahr 2021 zeigte den Nutzen von Vitamin D für Covid-19 und andere wichtige Krankheiten. Siehe "Top Vitamin D Papers in 2021: Benefits ignored at a time they are most needed" von William B. Grant, PhD (*Die wichtigsten Vitamin-D-Papiere im Jahr 2021: Vorteile werden ignoriert, wenn sie am dringendsten benötigt werden*)
<http://orthomolecular.org/resources/omns/v18n02.shtml>

Zusammenfassung

Vitamin D ist wichtig für eine Vielzahl von Funktionen in der menschlichen Biologie von der Empfängnis an. Inzwischen gibt es immer mehr Belege dafür, wie wichtig es ist, einen Vitamin-D-Spiegel im Bereich von 40-60 ng/ml aufrechtzuerhalten, zusammen mit der Aufrechterhaltung angemessener Spiegel an synergetischen Nährstoffen zur Bekämpfung von Infektionen, zur Aufrechterhaltung einer hilfreichen Immunität und auch zur Verhinderung schädlicher Autoimmunreaktionen.

Referenzen:

1. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. (2022) Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 376:e066452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35082139>
2. NIH Autoimmune Diseases Coordinating Committee: Autoimmune Diseases Research Plan, March 2005. <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/adccfinal.pdf>
3. Heaney RP. (2014) Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev* 72:48-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330136>
4. Smith RG. (2022) Vitamins and Minerals for Lowering Risk of Disease: Adding to the Evidence. Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n10.shtml>
5. Cheng RZ. (2020) Covid-19 Highlights the Shortcomings of Evidence-based Medicine. *J Orthomol Med*. 35:1-7. <https://isom.ca/article/covid-19-highlights-the-shortcomings-of-evidence-based-medicine>
6. Williams RJ (1998) *Biochemical Individuality*. McGraw Hill; 1st edition (September 11, 1998) ISBN-13: 978-0879838935
7. Over 200 Scientists, Doctors, & Leading Authorities Call For Increased Vitamin D Use To Combat COVID-19 Scientific evidence indicates vitamin D reduces infections & deaths. Open Letter #VitaminDforAll, October 2020. <https://vitamind4all.org/letter.html>
8. Wagner CL and Hollis BW (2018) The Implications of Vitamin D Status During Pregnancy on Mother and her Developing Child. *Front Endocrinol*. 9:500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30233496>
9. Ames BN (2018) Prolonging healthy aging: Longevity vitamins and proteins. *Proc Nat Acad Sci USA* 115:10835-10844. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30322941>
10. Bouillon R, Quesada-Gomez JM (2021) Vitamin D Endocrine System and COVID-19. *JBMR Plus*. 5:e10576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34950831>
11. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. (2020) Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 203:105751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871238>
12. Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, et al. (2021) Calcifediol Treatment and COVID-19-Related Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 106:e4017-e4027.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097036>

13. Dean C (2017) *The Magnesium Miracle*, 2nd Ed. Ballantine Books. ISBN-13 : 978-0399594441
14. Deng X, Song Y, Manson JE, et al. (2013) Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med* 11:187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981518>
15. Jain SK, Parsanathan R, Achari AE, et al. (2018) Glutathione Stimulates Vitamin D Regulatory and Glucose Metabolism Genes, Lowers Oxidative Stress and Inflammation, and Increases 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in Blood: A Novel Approach to Treat 25-Hydroxyvitamin D Deficiency. *Antioxid Redox Signal*. 29:1792-1897. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30160165>
16. Alvarez JA, Chowdhury R, Jones DP, et al. (2014) Vitamin D status is independently associated with plasma glutathione and cysteine thiol/disulphide redox status in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 81:458-466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628365>
17. Parsanathan R, Jain SK. (2019) Glutathione deficiency induces epigenetic alterations of vitamin D metabolism genes in the livers of high-fat diet-fed obese mice. *Sci Rep*. 9:14784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616013>
18. Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, et al. (2013) Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K2 in vascular calcification and osteoporosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 17:2433-2440. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089220>
19. Schwalfenberg GK. (2017) Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J Nutr Metab*. 2017:6254836. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698808>
20. Bikle DD. (2016) Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci*. 1376:29-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27649525>
21. Aranow C (2011) Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med*. 59:881-886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527855>
22. Fan YG, Pang ZQ, Wu TY, et al. (2020) Vitamin D deficiency exacerbates Alzheimer-like pathologies by reducing antioxidant capacity. *Free Radic Biol Med*. 161:139-149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068737>
23. Gönen MS, Alaylioglu M, Durcan E, et al. (2021) Rapid and Effective Vitamin D Supplementation May Present Better Clinical Outcomes in COVID-19 (SARS-CoV-2) Patients by Altering Serum INOS1, IL1B, IFNg, Cathelicidin-LL37, and ICAM1. *Nutrients* 13:4047. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836309>
24. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. (2006) *Immunology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier.
25. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK (2015) Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 125:2228-2233. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25893595>
26. Cantorna MT, Snyder L, Lin Y0D, Yang L. (2015) Vitamin D and 1,25(OH)2D Regulation of T-cells. *Nutrients* 7:3011-3021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912039>
27. Looman KIM, Jansen MAE, Voortman T, et al. (2017) The role of vitamin D on circulating memory T cells in children: The generation R Study. *Pediatr Allergy Immunol*. 28:579-587.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28686349>

28. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1903. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020.

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1903/summary>

29. Williams C. (1849) On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. London Journal of Medicine 1849, 1:1-18.[Google Scholar]

30. Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, et al. (2016) Post-hoc Analysis of Vitamin D Status and Reduced Risk of Preterm Birth in Two Vitamin D Pregnancy Cohorts Compared with South Carolina March of Dimes 2009-2011 rates. J Steroid Biochem Mol Biol. 155:245-251.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554936>

31. McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, et al. (2017) Maternal 25(OH)D concentrations >40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. PLoS One 12: e0180483. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738090>

32. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, et al. (2016) Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations >40 ng/mL Are Associated with >65% Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. PLoS One 11:e0152441.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049526>

33. McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, et al. (2018) Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations > 60 vs < 20 ng/mL (150 vs. 50 nmol/L); Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort. PLoS One 13:e0199265.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29906273>

34. Manson JE, Cook NR, Manson I-ML, et al. (2019) Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 380:33-44.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415629>

35. GrassRoots Health Nutrient Research Institute. Risk Reduction with Vitamin D and Omega-3: VITAL Trial Results (2018). <https://www.grassrootshealth.net/document/risk-reduction-vitamin-d-omega-3-vital-trial-results-2018>

36. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, et al. (2014) Meta-analysis of All-cause Mortality According to Serum 25-Hydroxyvitamin D. Am J Public Health. 104:e43-e50.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24922127>

37. Dror AA, Morozov N, Daoud A, et al. (2022) Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. PLoS One 17:e0263069.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113901>

38. Israel A, Cicurel A, Feldhamer I, et al. (2022) Vitamin D deficiency is associated with higher risks for SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: a retrospective case-control study. Intern Emerg Med. 2022 Jan 9; 1-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35000118>

39. Heller RA, Sun Q, Hackler J et al. (2021) Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age, and selenoprotein P as composite biomarker. Redox Biology 38:101764.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126054>

40. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, et al. (2020) Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. Nutrients 12:2098. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708526>

41. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, et al. (2020) Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. Am J Clin Nutr. 111:1297-1299.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342979>

42. Leal-Martínez F, Abarca-Bernal L, García-Pérez A, et al. (2022) Effect of a Nutritional Support System to Increase Survival and Reduce Mortality in Patients with COVID-19 in Stage III and Comorbidities: A Blinded Randomized Controlled Clinical Trial. Int J Environ Res Public Health 19:1172. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031172>

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).