

ZUR SOFORTIGEN FREIGABE

Orthomolekularer Medizinischer Informationsdienst, 27. Januar 2023

Die wichtigsten Vitamin-D-Papiere für 2022

Von William B. Grant, PhD

OMNS (27. Januar 2023) Obwohl die Rolle von Vitamin D bei der Verringerung des Risikos einer SARS-CoV-2-Infektion und des Schweregrads von COVID-19 sowie des Todes aus den Massenmedien herausgehalten wurde, weil Big Pharma das Desinformationskonzept gegen Vitamin D anwendet [1], wurde die Forschung zu diesem Thema in der Fachliteratur fortgesetzt. Anfang 2022 wurde eine Beobachtungsstudie aus Barcelona veröffentlicht, in der berichtet wurde, dass Einwohner, die Vitamin-D-Präparate erhielten und deren Serum 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D]-Konzentration über 30 ng/mL lag, im Vergleich zu denjenigen, die kein Vitamin D verschrieben bekamen und deren Serum 25(OH)D < 20 ng/mL war, niedrigere Raten von SARS-CoV-2-Infektionen und schweren COVID-19-Erkrankungen aufwiesen. Für die Sterblichkeit war die Hazard Ratio = 0,66 [CI 95% 0,46-0,93] [2]. Ähnliche Ergebnisse wurden für die Verschreibung von Calcifediol [25(OH)D] gefunden.

Der Vitamin-D-Artikel mit den potenziell größten Auswirkungen auf die Gesundheit im Zusammenhang mit COVID-19 basierte auf den COVID-19-Ergebnissen von US-Veteranen, die von der Veteranenbehörde in den Vereinigten Staaten betreut wurden [3]. Sie nutzten die VA-Datenbank, um Patienten zu identifizieren, die im Jahr 2020 und vom 1. März bis 31. Dezember 2020 mit Vitamin D2 oder D3 behandelt wurden. Anschließend verwendeten sie ein Propensity-Score-Matching für die Kontrollen und verglichen die COVID-19-Inzidenz- und Mortalitätsraten. Es wurden Daten von über 400 000 Patienten einbezogen. Nicht in die Analyse einbezogen wurden Patienten, deren erste Vitamin-D-Verordnung während der COVID-19-Pandemie erfolgte. Die 25(OH)D-Serumkonzentration und die Vitamin-D-Dosis standen in umgekehrter Beziehung zur COVID-19-Inzidenz und -Mortalität. Bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 50.000 IE wurde beispielsweise eine 49%ige Verringerung der COVID-19-Infektionen (Hazard Ratio = 0,51, [95% CI 0,36, 0,70]) bei Patienten mit niedrigen Serum-Vitamin-D-Werten (0-19 ng/ml) festgestellt. Wenn wir unsere Ergebnisse für die Vitamin-D3-Supplementierung auf die gesamte US-Bevölkerung im Jahr 2020 extrapolieren, wären etwa 4 Millionen COVID-19-Fälle weniger aufgetreten und 116.000 Todesfälle vermieden worden. Wir haben diese Werte berechnet, indem wir unsere geschätzte durchschnittliche Verringerung der Infektionsrate um 20 % und der Sterblichkeit nach einer Infektion um 33 % für Vitamin D3 auf insgesamt 19 860 000 Fälle und 351 999 Todesfälle bis zum Jahr 2020 angewendet haben. Es ist eine Tragödie, dass die Öffentlichkeit nicht über die Vorteile von Vitamin D informiert wurde und dass es den Ärzten in den meisten Krankenhäusern während dieser Epidemie nicht erlaubt war, COVID-19-Patienten mit Vitamin D zu behandeln.

Es gibt verschiedene Methoden, um festzustellen, ob Vitamin D einen kausalen Einfluss auf die Gesundheit hat. Der in der Medizin verwendete Ansatz ist die randomisierte kontrollierte Studie (RCT). Bei diesem Ansatz werden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungs- oder

Kontrollgruppe zugewiesen und erhalten in der Regel ein Medikament oder ein Placebo, das dann über einen bestimmten Zeitraum beobachtet wird. In der Analyse wird das Risiko gesundheitlicher Auswirkungen für die behandelten Personen mit dem der Kontrollgruppe verglichen. Die allgemeinen Annahmen sind, dass die einzige Quelle des Medikaments in der Studie ist und dass es eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung gibt. Die meisten Vitamin-D-RCTs haben Teilnehmer mit relativ hohen 25(OH)D-Konzentrationen im Verhältnis zum Krankheitsrisiko aufgenommen, den Teilnehmern relativ niedrige Vitamin-D-Dosen verabreicht und es sowohl den Behandlungs- als auch den Kontrollgruppen gestattet, zusätzlich zur Behandlungsdosis einige hundert IE/Tag Vitamin D einzunehmen, und die Ergebnisse nach dem "Intention-to-Treat"-Prinzip (*Absicht zu behandeln*) analysiert. Wie in 2022 beschrieben, konnten die meisten dieser Studien keinen positiven Effekt nach der Intention-to-treat-Methode feststellen; einige fanden jedoch positive Effekte in den sekundären Analysen, z. B. für Teilnehmer mit niedrigem BMI (*body mass index*)[4]. Die gesundheitlichen Ergebnisse hängen im Allgemeinen mit der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration [25(OH)D] im Serum zusammen. Orales oder UVB-generiertes Vitamin D wird in der Leber innerhalb weniger Tage in 25(OH)D umgewandelt. Wirklich wichtig ist, wie hoch die 25(OH)D-Ausgangskonzentration war und welche Konzentration erreicht wurde. Robert Heaney hat dies 2014 für Nährstoffe, einschließlich Vitamin D, herausgefunden [5].

Eine andere Möglichkeit zur Bestimmung der Kausalität ist die so genannte Mendelsche Randomisierung (MR). Bei diesem Ansatz werden für die Teilnehmer genetisch vorhergesagte 25(OH)D-Konzentrationen auf der Grundlage von Daten aus genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) berechnet. Die GWAS-Ergebnisse beruhen auf Variationen (Allelen) einiger Gene, die an den Vitamin-D-Pfaden von der Produktion über den Transport bis zur Umwandlung in 25(OH)D beteiligt sind. Bei ausreichend großen Datensätzen, oft über 100.000 Teilnehmern, werden die nicht-genomischen Variationen der 25(OH)D-Serumkonzentration gemittelt. Diese genetisch vorhergesagten Konzentrationen werden dann statistisch mit verschiedenen Gesundheitsergebnissen der Teilnehmer verglichen. Der wichtigste Fortschritt bei der Verwendung von MR-Studien im Jahr 2022 war die Verwendung einer stratifizierten Analyse mit vielleicht 40 verschiedenen genetisch vorhergesagten Konzentrationen. Es stellte sich heraus, dass es für viele Gesundheitsergebnisse eine nicht lineare Beziehung zwischen der 25(OH)D-Konzentration und den Gesundheitsergebnissen gibt, die sich einer L-Form nähert, mit einem starken Anstieg bei niedrigeren 25(OH)D-Konzentrationen und einem langsamen Rückgang, wenn die Konzentrationen steigen. Ein wichtiges Ergebnis war, dass die MR-Analyse eine L-förmige Beziehung für die 25(OH)D-Konzentration ergab, wobei 4 % der vorhergesagten 6 %igen Gesamtreduktion des CVD-Risikos (*Herz-Kreislauf-Erkrankung*) unterhalb von 20 ng/mL auftraten [6]. Diese Gruppe hat auch eine MR-Studie über die Gesamt mortalität und 25(OH)D veröffentlicht [7] sowie eine Übersicht über ihre Arbeit und die anderer Autoren [8]. Die Bedeutung dieser Arbeiten liegt darin, dass sie die Grundlage liefern, um Beobachtungsstudien als Basis für die Abschätzung der Auswirkungen einer Erhöhung der 25(OH)D-Serumkonzentration zu verwenden, wie in einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit festgestellt wurde [4].

Die Rolle von Vitamin D bei der Verringerung des Krebsrisikos und des Todes durch Krebs ist nach wie vor ein aktuelles Thema. Leider wird sie nicht nur von der breiten Öffentlichkeit, sondern auch von vielen Vitamin-D-Forschern nicht richtig verstanden. Der Hauptgrund dafür ist, dass sich die medizinischen Systeme in der Welt auf RCTs verlassen, um zu "bescheinigen", dass ein Medikament - oder im Falle von Vitamin D eine natürliche Substanz - einen signifikanten Nutzen und ein begrenztes Risiko für unerwünschte Ereignisse hat. Wie bereits erwähnt, sind die RCTs zu Vitamin D bei Krebs schlecht konzipiert. Darüber hinaus sind selbst die Beobachtungsstudien, in denen die Krebsresultate mit den 25(OH)D-Serumkonzentrationen in Verbindung gebracht werden, einer Fehlinterpretation ausgesetzt, wenn die Nachbeobachtungszeit nicht berücksichtigt wird. In einer 2022 veröffentlichten Übersichtsarbeit [9] wurden die wichtigsten Arten von Vitamin-D-Studien zum Thema Krebs diskutiert. Die frühe Geschichte solcher Studien wurde von der

Verwendung geografischer ökologischer Studien dominiert. In solchen Studien werden die Populationen geografisch definiert und die Krebsinzidenz- oder -mortalitätsraten für jede Population (z. B. Staaten) gemittelt, ebenso wie Indizes für das Krebsrisiko beeinflussende Faktoren wie Alkoholkonsum, Rauchen usw. Wie in den Tabellen 2 und 3 in [9] dargestellt, haben ökologische Studien aus China, Japan und den USA ergeben, dass die Inzidenz- und/oder Mortalitätsraten von etwa 20 Krebsarten umgekehrt mit Indizes für die UVB-Dosis der Sonne korreliert sind. Diese Studien werden auch durch eine quasi-ökologische Studie zur Krebsinzidenz gestützt, die Daten zu standardisierten Krebsinzidenzraten nach Geschlecht und 54 Berufskategorien auf der Grundlage von 1,4 Millionen männlichen und 1,36 Millionen weiblichen Krebsfällen in den fünf nordischen Ländern im Zeitraum 1961-2005 verwendet [10]. Personen mit Berufen im Freien wiesen bei 15 Krebsarten die niedrigsten Krebsraten auf. Es wurde kein anderer Mechanismus als die Vitamin-D-Produktion identifiziert, um zu erklären, wie die Sonneneinstrahlung das Krebsrisiko senken kann.

In einer anderen Untersuchung über die Rolle von Vitamin D bei der Verringerung des Krebsrisikos wurde der Schwerpunkt auf die Vitamin-D-Signalübertragung gelegt [11]. Da schnell wachsende Immun- und Krebszellen dieselben Signalwege und Gene zur Steuerung ihrer Vermehrung, Differenzierung und Apoptose nutzen, überrascht es nicht, dass die Vitamin-D-Signalübertragung diese Prozesse auch in neoplastischen (*sich neu bildenden*) Zellen verändert. Die krebshemmenden Wirkungen von Vitamin D könnten sich also aus der Steuerung von Wachstum und Differenzierung in der Immunität ergeben. Diese Übersichtsarbeit gibt einen aktuellen Überblick über die molekularen Grundlagen der Vitamin-D-Signalübertragung, d. h. die Auswirkungen von 1,25(OH)₂D₃ auf das Epigenom und das Transkriptom, sowie über ihre Beziehung zur Krebsprävention und -therapie.

In dieser Übersicht werden auch die Stärken und Grenzen von Beobachtungsstudien zur Krebsinzidenz im Hinblick auf die 25(OH)D-Serumkonzentration erörtert. Im Allgemeinen werden drei Arten von Beobachtungsstudien unterschieden: prospektive Studien, Fall-Kontroll-Studien und Querschnittsstudien. Bei prospektiven Studien werden die Teilnehmer in eine Kohorte aufgenommen, eine Reihe von Daten, einschließlich Blut für die spätere Messung von Vitamin D, wird erhoben, die Personen werden bis zu 20 Jahre lang beobachtet, und alle Krankheitsfälle werden aufgezeichnet. Für jeden Krebsfall werden passende Kontrollen aus der Kohorte gezogen. In Fall-Kontroll-Studien wird die Serum-25(OH)D-Konzentration zum Zeitpunkt der Diagnose gemessen. Bei Querschnittsstudien werden die Bevölkerungen befragt, wobei bestehende oder frühere Krankheiten und Daten wie der Vitamin-D-Spiegel erfasst werden. Das Problem bei Studien mit langer Nachbeobachtungszeit ist, dass sich die Serum-25(OH)D-Konzentration mit der Zeit verändert, sowohl saisonal als auch über lange Zeiträume. Je länger die Nachbeobachtungszeit ist, desto weniger gut lässt sich daher die Serum-25(OH)D-Konzentration zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mit dem Krebsrisiko in Verbindung bringen. In [9] wurde eine Meta-Analyse von Kohortenstudien zum kolorektalen Karzinom (KRK) [12] erneut ausgewertet. In der Originalarbeit wurde berichtet, dass es bei Frauen, nicht aber bei Männern, einen umgekehrten Zusammenhang zwischen der Serum-25(OH)D-Konzentration und der Häufigkeit von Darmkrebs gab. Als das Odds Ratio (OR) für die KRK-Inzidenz gegen den Median der Jahre bis zur Diagnose (1 bis 12 Jahre) aufgetragen wurde (Abbildung 1 in [9]), stellte sich heraus, dass die Regressionsanpassung an die Daten für Null Jahre für hohe bzw. niedrige 25(OH)D-Konzentration 0,74 für Männer und 0,77 für Frauen betrug. Außerdem betrug die Steigung 0,031/Jahr für Männer und 0,0081 für Frauen. Somit war die Auswirkung der Serum-25(OH)D-Konzentration auf das Darmkrebsrisiko bei Männern und Frauen gleich, obwohl sich die Veränderung des OR in Bezug auf die Nachbeobachtungszeit bei Männern und Frauen unterschied. Es sei darauf hingewiesen, dass Forscher, die mit dem Konsortium, das die KRK-Studie veröffentlicht hat, verbunden sind, Anfang 2023 eine ähnliche Analyse für die Brustkrebsinzidenz in Bezug auf die Serum-25(OH)D-Konzentration veröffentlicht haben [13], wobei sie die gleichen Fehler in der Analyse wie bei KRK gemacht haben.

Die VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) Studie nahm 25 871 Teilnehmer auf und untersuchte die Wirkung einer Supplementierung mit 2000 IE/Tag Vitamin D und, separat, 1000 mg/Tag mariner Omega-3-Fettsäuren über einen Zeitraum von durchschnittlich 4,5 Jahren [14]. Während eine signifikante Verringerung der Krebsinzidenz durch eine Vitamin-D-Supplementierung nur bei Personen mit einem BMI < 25 kg/m² festgestellt wurde, ergab sich eine signifikante Verringerung der Krebssterblichkeit insgesamt, wenn die ersten 1 oder 2 Jahre der Daten weggelassen wurden. Bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde keine Wirkung der Vitamin-D-Supplementierung festgestellt. Im Jahr 2022 wurde berichtet, dass eine Vitamin-D-Supplementierung auch das Risiko für Autoimmunerkrankungen senkt [15]. In der Vitamin-D-Gruppe hatten 123 Teilnehmer in der Behandlungsgruppe und 155 in der Placebogruppe eine bestätigte Autoimmunerkrankung (Hazard Ratio 0,78, 95 % Konfidenzintervall 0,61 bis 0,99, P=0,05). Im Vergleich zum Referenzarm (Vitamin-D-Placebo und Omega-3-Fettsäure-Placebo; 88 mit bestätigter Autoimmunerkrankung) hatten 63 Teilnehmer, die Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren erhielten, eine (HR=0,69, 0,49 bis 0,96), 60, die nur Vitamin D erhielten, eine (HR=0,68, 0,48 bis 0,94). Die stärksten Auswirkungen wurden für rheumatoide Arthritis festgestellt.

Die genomischen Wirkungen von Vitamin D sind inzwischen gut bekannt. Die nicht-genomischen Wirkungen, z. B. auf den Kalziumeintritt in die Zellen, sind jedoch weniger gut bekannt. Daher ist eine im Dezember 2022 veröffentlichte Übersicht über die nicht-genomischen Wirkungen von Vitamin D [16] eine willkommene Ergänzung der Fachliteratur. Aus der Zusammenfassung: Es wurde festgestellt, dass Vitamin D auch die Freisetzung sekundärer Botenstoffe anregt und mehrere intrazelluläre Prozesse - einschließlich Zellzyklus, Proliferation oder Immunreaktionen - über die WNT-, Sonic Hedgehog- (SHH), STAT1-3- oder NF-kappaB-Wege moduliert. Megalin und sein Korezeptor, Cubilin, erleichtern den Import des Vitamin-D-Komplexes mit dem Vitamin-D-bindenden Protein (DBP), und seine Beteiligung an schnellen Membranreaktionen wurde vermutet. Vitamin D beeinflusst auch direkt und indirekt die mitochondriale Funktion, einschließlich der Fusion und Spaltung, der Energieproduktion, des mitochondrialen Membranpotenzials, der Aktivität von Ionenkanälen und der Apoptose.

In einer im Jahr 2022 veröffentlichten Übersichtsarbeit wurden die 25(OH)D-Konzentrationen erörtert, die Berichten zufolge mit optimaler Gesundheit in Verbindung stehen [17]. Aus der Zusammenfassung: Das allgemeine Ergebnis ist, dass die optimalen 25(OH)D-Konzentrationen zur Förderung von Gesundheit und Wohlbefinden bei über 30 ng/ml (75 nmol/L) für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Gesamtmortalität liegen, während die Schwellenwerte für verschiedene andere Ergebnisse bei bis zu 40 oder 50 ng/ml zu liegen scheinen. Der effizienteste Weg, diese Konzentrationen zu erreichen, ist eine Vitamin-D-Supplementierung. Obwohl weitere Studien erforderlich sind, wird die Anhebung der 25(OH)D-Serumkonzentration auf optimale Werte zu einer deutlichen Verringerung der vermeidbaren Krankheiten und Todesfälle führen.

(Dr. William Grant, mit über 300 wissenschaftlichen Veröffentlichungen, leitet das Sunlight, Nutrition and Health Research Center (www.sunarc.org). Er erhält finanzielle Unterstützung von Bio-Tech Pharmacal, Fayetteville, AR, USA. Seine E-Mail-Adresse lautet wgrant@infionline.net).

Referenzen:

1. Grant WB. (2018) Vitamin D acceptance delayed by Big Pharma following the Disinformation Playbook. Orthomolecular Medicine News Service.
<http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v14n22.shtml>
2. Oristrell J, Oliva JC, Casado E, et al. (2022) Vitamin D supplementation and COVID-19 risk: a

population-based, cohort study. *J Endocrinol Invest.* 45:167-179.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273098>

3. Gibbons JB, Norton EC, McCullough JS, et al. (2022) Association between vitamin D supplementation and COVID-19 infection and mortality. *Sci Rep.* 12:19397.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371591>

4. Grant WB, Boucher BJ, Al Anouti F, Pilz S (2022) Comparing the Evidence from Observational Studies and Randomized Controlled Trials for Nonskeletal Health Effects of Vitamin D. *Nutrients* 14:3811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36145186>

5. 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>

6. Zhou A, Selvanayagam JB, Hyppöne E (2022) Non-linear Mendelian randomization analyses support a role for vitamin D deficiency in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J.* 43:1731-1739.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34891159>

7. Sutherland JP, Zhou A, Hyppönn E (2022) Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in the UK Biobank : A Nonlinear Mendelian Randomization Study. *Ann Intern Med.* 175:1552-1559.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36279545>

8. Hyppöne, E, Vimalaewaran KS, Zhou A (2022) Genetic Determinants of 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Their Relevance to Public Health. *Nutrients* 14:4408.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36297091>

9. Muñoz A, Grant WB (2022) Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. *Nutrients* 14:1448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406059>

10. Grant WB (2012) Role of solar UVB irradiance and smoking in cancer as inferred from cancer incidence rates by occupation in Nordic countries. *Dermatoendocrinol.* 4:203-211.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928078>

11. Carlberg C, Muñoz A (2022) An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol.* 79:217-230. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485310>

12. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein, SJ, et al. (2019) Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst.* 111:158-169.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912394>

13. Visvanathan K, Mondul AM, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. (2023) Circulating vitamin D and breast cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *Eur J Epidemiol.* 38:11-29.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36593337>

14. Manson JE, Cook NR, Lee IM, 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>

15. 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>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35082139>

16. Zmijewski MA (2022) Nongenomic Activities of Vitamin D. *Nutrients* 14:5104.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36501134>

17. Grant WB, Al Anouti F, Boucher BJ, et al. (2022) A Narrative Review of the Evidence for Variations in Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration Thresholds for Optimal Health. *Nutrients* 14:639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276999>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276999>

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, v19n07, GD)