

BIBLIOTHECA HEVERTICA

Vitamin D₃, ein altes Vitamin im neuen Licht



Gröber U.

Medizinische Monatsschrift für
Pharmazeuten
2010; 33 (10): 376-83



HEVERT

VON NATUR AUS WIRKSAM



**Gröber U.
Vitamin D₃, ein altes Vitamin im neuen Licht**

Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten
2010; 33 (10): 376-83

Bibliotheca Hevertica, 2011

Angaben zum Verlag:

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart und
Deutscher Apotheker Verlag

Dr. Roland Schmiedel GmbH & Co.
Birkenwaldstraße 44, 70009 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Für die Richtigkeit der Ausführungen übernehmen wir keine Haftung, da der Autor grundsätzlich seine unabhängige Meinung und Erfahrung darstellt. Es gelten die Informationen der medizinischen Fach- bzw. Gebrauchsinformationen. Diese finden Sie im Fachkreisportal auf

www.hevert.de

(Benutzername und Passwort: vademecum)



HEVERT
VON NATUR AUS WIRKSAM

Vitamin D₃, ein altes Vitamin im neuen Licht

Uwe Gröber, Essen

Das fettlösliche Vitamin D₃ ist ein Secosteroid, das durch Hydroxylierung über die Zwischenstufe 25-Hydroxy-Vitamin D₃ (Calcidiol) in die biologisch aktive Form, das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol), überführt wird. Diese aktive Form wird auch als Vitamin-D-Hormon bezeichnet, sie entfaltet ihre physiologischen Wirkungen durch Bindung an Vitamin-D-Rezeptoren, die in zahlreichen Geweben vorkommen. Ein Mangel an Vitamin D hat nicht nur Auswirkungen auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel, sondern ist auch an der Entstehung zahlreicher chronischer Erkrankungen beteiligt, darunter Autoimmunerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebserkrankungen. Von besonderer Bedeutung ist der Einfluss von Vitamin D₃ auf das Immunsystem. Obwohl der Körper Vitamin D₃ selbst bilden kann, ist ein Vitamin-D-Mangel in Deutschland weit verbreitet. Ein Maß zur Einschätzung des individuellen Vitamin-D-Status ist der Calcidiol-Serumspiegel.

Vitamin D (Calciferol) ist der Oberbegriff für verschiedene Steroidderivate: Ergocalciferol (Vitamin D₂) und Colecalciferol (Vitamin D₃). Vitamin D gehört zur Gruppe der fettlöslichen Vitamine, wie auch Vitamin A, Vitamin K und Vitamin E. Im engeren Sinne ist Vitamin D₃ kein Vitamin, da es im Körper selbst gebildet werden kann.

Vitamin D₃ wird in verschiedenen Schritten in das biologisch aktive Secosteroidhormon 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ umgewandelt (**Abb. 1**) [1]. Der erste Hydroxylierungsschritt erfolgt in den Mitochondrien und Mikrosomen der Leber: eine mischfunktionelle Oxygenase aus der Cytochrom-P450-Familie wandelt Vitamin D₃ in 25-Hydroxy-Vitamin D₃ (Calcidiol) um. Calcidiol ist der überwiegend im Blut zirkulierende Vitamin-D-Metabolit und die hauptsächliche Speicherform. Die Bestimmung des Calcidiol-Spiegels im Serum ist ein valider Laborparameter zur Einschätzung des individuellen Vitamin-D-Status. In der Niere wird Calcidiol magnesiumabhängig durch die 1 α -Hydroxylase in die metabolisch wichtigste Wirkform 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol, Vitamin-D-Hormon) umgewandelt (**Abb. 1**).

Physiologische Wirkungen

Vitamin D₃ wurde über Jahrzehnte nur im Hinblick auf seine Funktion im Calcium- und Knochenstoffwechsel betrachtet. Auf die Bedeutung des Vitamin-D-Status für die Prävention und Therapie der Osteoporose soll in diesem Artikel jedoch bewusst verzichtet werden. Eine Vielzahl von Forschungsergebnissen der vergangenen Jahre hat nämlich gezeigt, dass Vitamin D₃ beziehungsweise Calcitriol nicht nur ein Regulator der Calcium- und Phosphathomöostase ist, sondern auch

zahlreiche extraskelettäre Wirkungen aufweist. Darunter ist der Einfluss auf das Immunsystem, die Zelldifferenzierung und das Zellwachstum von besonderer Bedeutung (**Tab. 1, Seite 378**).

Calcitriol übt seine physiologischen Effekte überwiegend über die Wechselwirkung mit Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) aus. Vitamin-D-Rezeptoren wurden in über 30 Zielgeweben gefunden, die nichts mit dem Knochenstoffwechsel zu tun haben. Dazu gehören Endothelzellen, Inselzellen des Pankreas, hämatopoetische Zellen, Herz- und Skelettmuskelzellen, Monozyten, Neuronen, Zellen der Plazenta und T-Lymphozyten [2]. In den Zellen und Zielorganen wird Calcitriol an den Vitamin-D-Rezeptor gebunden, ein intrazelluläres Protein, das wie auch andere Steroidhormonrezeptoren eine DNS bindende Domäne besitzt. Der Calcitriol-VDR-Komplex transloziert in den Zellkern, bindet dort an die DNS und beeinflusst die Transkription verschiedener hormonsensitiver Gene. Der VDR wird von zahlreichen Geweben exprimiert. Daraus resultiert auch die ausgeprägte pleiotrope Wirkung des Vitamin-D-Hormons (Calcitriol) [30].

Nach aktuellen Studien dürfte ein unzureichender Vitamin-D-Status (Calcidiol im Serum ≤ 75 nmol/l) nicht nur die Mortalität erhöhen, sondern auch ein wichtiger ätiologischer Faktor bei der Pathogenese zahlreicher chronischer Erkrankungen sein. Dazu gehören Autoimmunerkrankungen (z. B. multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ 1, rheumatoide Arthritis), entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn), Augenerkrankungen (z. B. Uveitis), Infektionen

Uwe Gröber, Akademie & Zentrum für Mikronährstoffmedizin, Zweigertstraße 55, 45130 Essen, E-Mail: uwegroeber@gmx.net

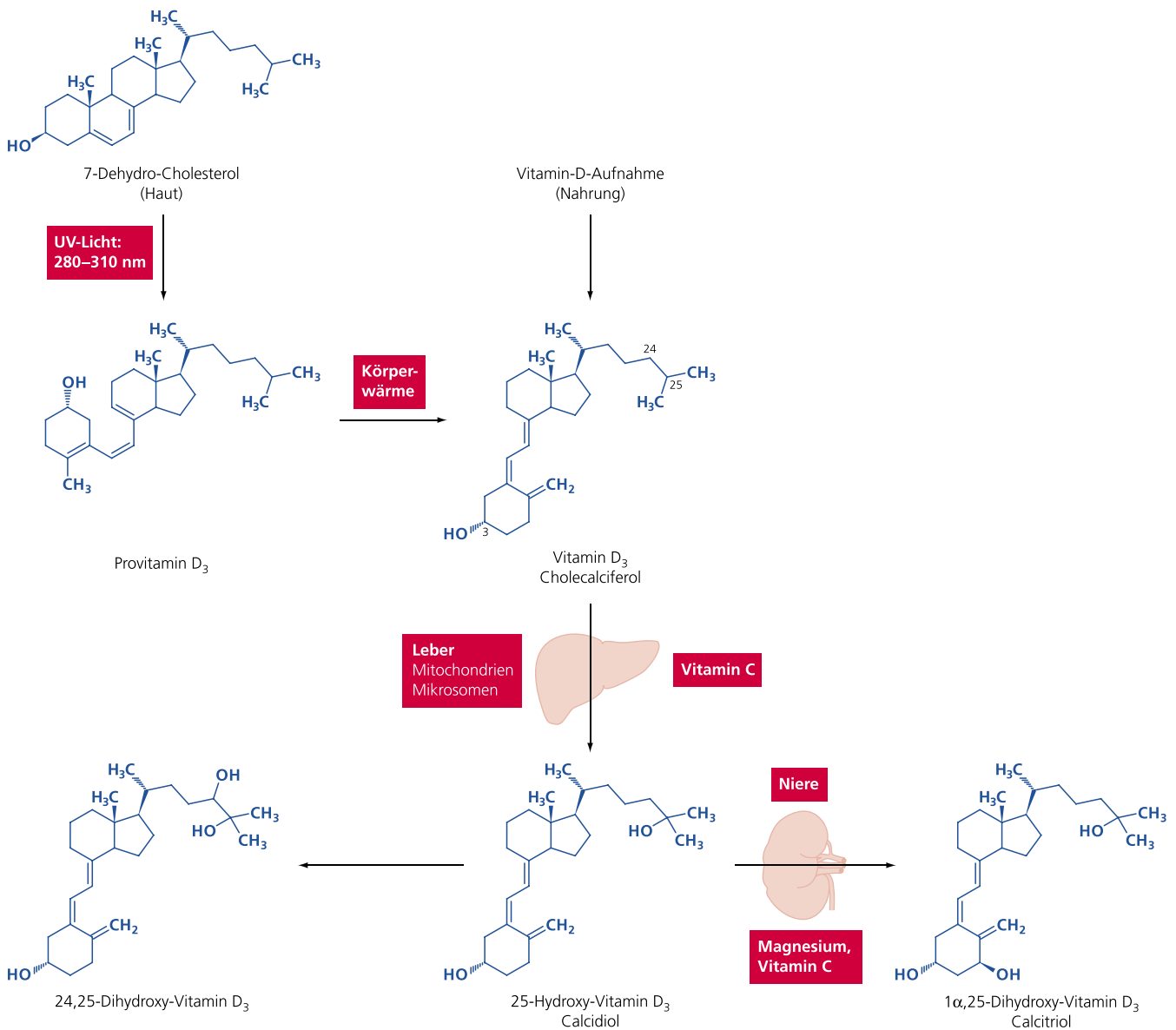


Abb. 1. Synthese und Metabolismus von Vitamin D₃

(z. B. Infektionen der oberen Atemwege), Immunschwäche, kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, plötzlicher Herztod), Krebserkrankungen (z. B. Kolon-, Mamma-, Ovarial-, Prostatakarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom) und neurokognitive Erkrankungen (z. B. Alzheimer-Demenz).

Zufuhr von Vitamin D₃

In jüngeren Lebensjahren reicht in unseren Breiten in den Sommermonaten zwar ein gelegentliches Sonnenbad aus, um bis 100% des Vitamin-D₃-Bedarfs zu decken. Es ist jedoch zu bedenken, dass in Deutschland die für die Vitamin-D₃-Synthese notwendige UV-B-Strahlung (280–315 nm) in den dunkleren Jahreszeiten sehr gering ist und dass die Fähigkeit, Vitamin D über die Haut zu bilden, im Alter nachlässt. In unseren Breiten reicht von Mitte Oktober bis März das Sonnenlicht nicht aus, um den Körper ausreichend mit Vitamin D₃ zu versorgen. Daher ist ein Vitamin-D₃-Mangel in der Bevölkerung häufig. Auch die Anwendung von Sonnenschutz-

produkten mit einem Lichtschutzfaktor >8 kann die kutane Vitamin-D-Produktion um bis zu 100% verringern. Die chronische Anwendung eines solchen Sonnenschutzes kann daher zu einem Vitamin-D-Mangel führen.

Vitamin D₃ in Lebensmitteln

Die Ernährung ist für die Vitamin-D₃-Versorgung nur von untergeordneter Bedeutung, da unsere Lebensmittel nur sehr

Tab. 2. Vitamin-D₃-Gehalt in ausgewählten Lebensmitteln

Lebensmittel	Vitamin-D ₃ -Gehalt [µg in 100 g]	Vitamin-D ₃ -Gehalt [I. E. in 100 g]
Lebertran	300	12 000
Hering	27	1 080
Lachs	17	680
Sardinen	11	440
Eier	2,9	116
Steinpilze	3	120
Champignons	1,9	76
Butter	1,2	48

niedrige Konzentrationen an diesem Vitamin enthalten. Seefisch und Fischerzeugnisse (z. B. Lebertran), gefolgt von Eiern stehen an vorderster Stelle der Vitamin-D-Lieferanten (Umrechnung: 25 µg entsprechen 1 000 I. E., **Tab. 2**). In den USA wird Milch aufgrund der schlechten Verfügbarkeit von Vitamin D aus der Ernährung seit Jahren mit diesem Vitamin angereichert.

Zufuhrempfehlungen und Vitamin-D-Status

Obwohl Vitamin D₃ durch UV-Licht in der Haut gebildet wird, ist für einen guten Vitamin-D₃-Status die tägliche Zufuhr von wenigstens 800–1 000 I. E. (20–25 µg) Vitamin D₃ notwendig. Insbesondere bei Risikogruppen sollte der Vitamin-D-Status wenigstens einmal pro Jahr anhand des Calci-

diol-Serumspiegels kontrolliert und gegebenenfalls durch gezielte Supplementierung ausgeglichen werden (**Tab. 3**).

Legt man unter präventiven Aspekten einen guten Vitamin-D-Status anhand der Calcidiol-Serumspiegel von > 80 nmol/l (> 32 ng/ml) fest, so dürften in Deutschland bis zu 90 % der Bevölkerung unterversorgt sein. Um Calcidiol-Serumspiegel von > 80 nmol/l zu erreichen, muss in jedem Fall Vitamin D₃ im Dosierungsbereich von 1 000–2 000 I. E. pro Tag (zum Teil mehr) supplementiert werden.

Aufgrund der unzureichenden Vitamin-D-Versorgung in Regionen mit geringer Sonneneinstrahlung wird von einigen Ernährungswissenschaftlern für gesunde Erwachsene mittlerweile eine Supplementierung von 1 000–2 000 I. E. Vitamin D₃ pro Tag gefordert, um unter präventivmedizi-

Tab. 1. Physiologische und biochemische Eigenschaften von Vitamin D₃ beziehungsweise Vitamin-D₃-Hormon (Calcitriol) im Überblick [1, 2, 30, 31, 33]

Zielgewebe/-organ	Physiologische und biochemische Eigenschaften	Indikationen und potenzielle Indikationen
Haut	<ul style="list-style-type: none"> – Differenzierung und Reifung der Keratinozyten – Antiproliferative und immunregulative Wirkung auf Th1- und Th2-Zellen 	Potenziell: Psoriasis, Neurodermitis, Lupus erythematoses
Herz-Kreislauf-System	<ul style="list-style-type: none"> – Kardiozyten exprimieren Vitamin-D-Rezeptoren – Die Aktivität der Adenylatcyclase in den Kardiozyten ist abhängig von Calcitriol. Eine verminderte Aktivität ist infolge einer intrazellulären Akkumulation von Calciumionen mit einem Blutdruckanstieg und einer erhöhten Gefäßreaktivität assoziiert. – Hemmung der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems – Inverse Korrelation des Blutdrucks mit dem Vitamin-D₃-Status, Reduktion des systolischen Blutdrucks – Wirkt einer Hypertrophie des Herzens entgegen – Triglycerid- und Parathormon-senkende Wirkung 	Potenziell: Herzinsuffizienz, Hypertonie, Triglyzeridämie, Schlaganfallprävention, Prävention des plötzlichen Herztods
Immunsystem	<p>Immunmodulation: antiinflammatorische und immunstabilisierende Wirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vitamin-D-Rezeptoren werden von Monozyten und Leukozyten mit der höchsten Phagozytose-rate exprimiert – Verstärkung der Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen, Erhöhung der Phagozytose-aktivität und -rate – Verstärkung der Aktivität lysosomaler Enzyme in Makrophagen – Regulation der Th1-/Th2-Zellen: Unterdrückung der Produktion proinflammatorischer Zytokine und Steigerung der Produktion antiinflammatorischer Zytokine – Vitamin-D-Hormon stimuliert die genetische Expression von antimikrobiellen Peptiden (z. B. Cathelicidin) in humanen Monozyten – Verminderung der Infektanfälligkeit (z. B. Atemwegsinfekte) – Senkung des Risikos für Kolon-, Mamma- und Prostatakarzinom 	Potenziell: Allergien, Asthma bronchiale, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, HIV-Infektion, multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Tuberkulose
Knochenstoffwechsel	<p>Regulation der Calcium- und Phosphathomöostase:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Steigerung der Calciumresorption in Duodenum und Jenum – Verringerung der Calciumausscheidung über die Niere – Aktivierung von Osteoklasten – Suppression der Nebenschilddrüsenfunktion – Steigerung des Einbaus von Calcium in den Knochen – Stimulierung der Transkription von Osteocalcin, Osteopontin 	Rachitis, Osteomalazie, Osteoporose
Muskel-/Nervenzellen	<ul style="list-style-type: none"> – Regulation der neuromuskulären Funktion – Zunahme von Muskelmasse und Muskelkraft – Verbesserung der muskulären Koordination (Sturzprophylaxe) 	Muskelschwäche, multiple Sklerose, Myopathien, Osteoporose
Pankreasfunktion	<ul style="list-style-type: none"> – Regulation der Insulinsekretion der Beta-Zellen des Pankreas – Schutz humaner Pankreasinzellen vor zytokininduzierter Apoptose (Herunterregulierung des Fas-Rezeptors) – Verhinderung der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 im Maus-Modell – Senkung des Risikos für Diabetes mellitus Typ 1 durch Vitamin-D₃-Supplemente in der frühen Kindheit 	Potenziell: Insulinresistenz, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2
Tumorzellen	<ul style="list-style-type: none"> – Vitamin-D-Rezeptoren finden sich auch in Brustdrüse, Darm und Prostata – Hemmung der Tumorzellproliferation, chemopräventive Wirkung – Induktion der Differenzierung und Apoptose von malignen Zellen – Downregulation der Telomerase 	Potenziell: Kolon-, Mamma- und Prostatakarzinom, Therapie mit Bisphosphonaten und/oder Aromatasehemmern

nischen Aspekten (z. B. Osteoporose-Prophylaxe) adäquate Calcidiol-Serumspiegel von 80 bis 160 nmol/l (32–64 ng/ml) zu erreichen. Selbst unter der regelmäßigen Supplementierung von 1 000 I. E. Vitamin D₃ pro Tag ist es zum Teil schwierig, einen protektiven Vitamin-D-Status aufzubauen [6].

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. empfiehlt derzeit für Kinder ab 1 Jahr sowie Jugendliche und Erwachsene bis zum Alter von 65 Jahren eine Zufuhr von 200 I. E. Vitamin D₃ pro Tag, für Säuglinge und Senioren ab 65 Jahren eine Zufuhr von 400 I. E. pro Tag (DACH-Referenzwerte).

Eine gezielte Verbesserung des Vitamin-D-Status in der deutschen Bevölkerung könnte nach aktuellen Berechnungen mit Einsparungen im Gesundheitswesen von bis zu 37,5 Milliarden Euro pro Jahr einhergehen [5].

US-amerikanische Ernährungsgesellschaften empfehlen bei ausgeprägtem Vitamin-D-Mangel (Calcidiol <20 ng/ml) bereits die Supplementierung von 50 000 I. E. Vitamin D pro Woche für 8–12 Wochen und als Erhaltungstherapie 50 000 I. E. alle 2 Wochen oder 1 000–2 000 I. E. Vitamin D täglich.

Antiepileptika und Vitamin D

Antiepileptika führen zu multiplen Störungen des Knochenstoffwechsels mit dem Risiko der Entwicklung einer antiepileptischen Osteopathie („Osteopathia antiepileptica“). So können Enzyminduktoren wie Carbamazepin oder Primidon die Aktivität mikrosomaler Enzymsysteme in der Leber stimulieren. Die chronisch erhöhte Cytochrom-P450-Aktivität

führt zu einem gesteigerten Abbau und einer vermehrten biliären Ausscheidung von Vitamin D. Ohne eine adäquate Vitamin-D-Substitution führt eine Langzeitmedikation mit Antiepileptika häufig zu einem Vitamin-D-Mangel. Insbesondere Heranwachsende mit geringer körperlicher Aktivität sowie mehrfach beeinträchtigte Patienten mit geringer UV-Licht-Exposition sind hierfür gefährdet [34].

Anti-Aging: Vitamin D und Telomerlänge

Eine guter Vitamin-D₃-Status (Calcidiol-Serumspiegel: 80–160 nmol/l) scheint allgemein das Risiko für die Entwicklung altersassoziierter Erkrankungen zu verringern, wie eine Studie aus England zeigt [8]. Zugleich ist Calcitriol ein potenter Inhibitor der proinflammatorischen Immunantwort und vermindert den Leukozyten-Turnover.

Telomere fungieren im Zellinneren sozusagen als eingebaute „Lebenszeituhr“, die jede Zellerneuerung mitzählt. Die Länge der Telomere in den Leukozyten ist ein prognostischer Faktor für altersbedingte Erkrankungen und die Messung der Verkürzung der Telomere (z. B. in den Leukozyten) ist eine gute Möglichkeit, den Alterungsprozess auf Zellebene zu untersuchen [7]. In der erwähnten englischen Studie wurden bei 2 160 Frauen die Calcidiol-Spiegel im Serum gemessen und mit der Länge der Telomere ihrer Leukozyten verglichen.

Bei dieser Untersuchung korrelierte das Alter negativ mit der Telomerlänge der Leukozyten (Pearson'scher Korrelationskoeffizient $r = -0,40$; $p < 0,001$, **Infokasten 1**) und die Calcidiol-Serumspiegel positiv ($r = 0,07$; $p < 0,0001$). Auch nach Anpassung der Ergebnisse an das jeweilige Alter der Frau und Korrektur störender Faktoren wurde gezeigt, dass Frauen mit höheren Calcidiol-Serumspiegeln längere Telomere haben und umgekehrt. Die Differenz der Telomerlänge zwischen dem oberen und unteren Tertil der Calcidiol-Spiegel (bei Unterteilung der Datenverteilung in drei gleich große Teile) betrug 107 Basenpaare, was einer Telomeralterung von 5 Jahren entspricht. Die Querschnittstudie zeigt, dass ein guter Vitamin-D-Status mit einer höheren Telomerlänge assoziiert ist, und zwar unabhängig vom Alter. Es gibt jedoch noch keine Studien, in denen der Einfluss einer Supplementierung von Vitamin D auf die Telomerlänge über einen längeren Zeitraum untersucht wurde [8].

Andere Autoren fanden, dass die Telomeralterung auch durch die maritimen, langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure verlangsamt wird [9].

Tab. 3. Risikofaktoren und -gruppen für einen Mangel bzw. einen erhöhten Bedarf an Vitamin D

Risikofaktoren
<i>Arzneimittel:</i> Dauertherapie mit Antiepileptika, Glucocorticoiden, Protonenpumpenhemmern, Immunsuppressiva, Bisphosphonaten, Glitazonen
<i>Ernährung:</i> vegetarische Ernährung, geringer Seefischkonsum
<i>Genetische Faktoren:</i> Polymorphismen des Vitamin-D-Rezeptors (VDR), Mutationen der 1 α -Hydroxylase (1 α -Hydroxylase-Defizienz)
<i>Krankheiten:</i> allergische Erkrankungen, Asthma bronchiale, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, Herzinsuffizienz, HIV-Infektion, Hypertonie, Hypoparathyreoidismus, Lebererkrankungen, Lupus erythematodes, multiple Sklerose, Myopathien, Niereninsuffizienz, Osteoporose, Pankreatitis, Psoriasis, Rachitis, rheumatoide Arthritis, Sprue, Tuberkulose
<i>Lebensstil:</i> sonnenarmer Lebensstil
Risikogruppen
Schwangere, Stillende, Säuglinge, Kinder, Heranwachsende, in Deutschland Erwachsene aller Altersgruppen, ältere Personen (> 65 Jahre), Altenheimbewohner
Personen mit dunkler Hautfarbe, Personen mit Körperverhüllung, Schichtarbeiter
Hospitalisierte Personen, Patienten nach Organtransplantation, Patienten mit großflächigen Verbrennungen

Infokasten 1: Pearson'scher Korrelationskoeffizient r

Dieser dimensionslose Koeffizient ist ein Maß zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs. Er kann nur Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Je näher er bei ± 1 liegt, desto dichter liegen die Punkte an der Regressionsgeraden, je näher er bei 0 liegt, desto weiter streut die Punktwolke um die Gerade. Ein positives Vorzeichen steht für einen gleichsinnigen Zusammenhang, ein negatives Vorzeichen für einen gegensinnigen Zusammenhang [28].

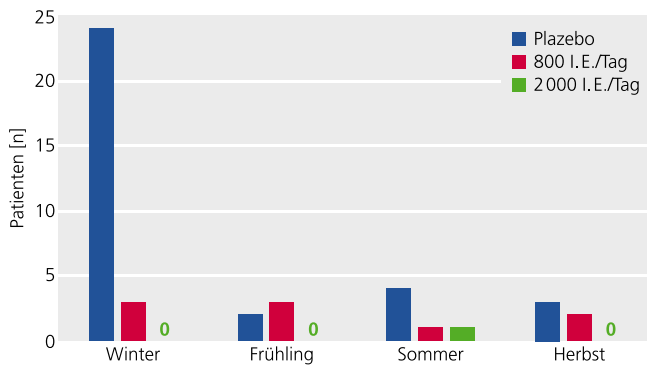


Abb. 2. Inzidenz von Atemwegsinfektionen (z. B. grippaler Infekt) unter regelmäßiger Supplementierung von Vitamin D über drei Jahre [10]

In der Studie wurde primär der Einfluss einer Vitamin-D-Supplementierung auf den Knochenmasseverlust bei postmenopausalen Patientinnen untersucht. Die Patientinnen erhielten Vitamin D (800 I.E./Tag, nach 2 Jahren 2000 I.E./Tag; n=104) oder Placebo (n=104). Bei den halbjährlichen Kontrollen wurden sie befragt, ob es ihnen gut ergangen sei, und bei Verneinung, ob sie eine Erkältung oder einen grippalen Infekt gehabt hätten. Auffällig ist die gegenüber der Placebo-Gruppe deutlich geringere Angabe von Atemwegsinfekten im Winter bei Patientinnen, die Vitamin D einnahmen.

Infekte der oberen Atemwege

Die Ergebnisse einer Reihe von Studien der vergangenen Jahre weisen darauf hin, dass Vitamin D₃ in der Vorbeugung und Therapie von Atemwegserkrankungen wie Erkältungen und Grippe eine bedeutende Rolle spielt. Vitamin-D₃-Mangel (Calcidiol <75 nmol/l) dürfte wesentlich mitverantwortlich für die Ausbreitung von Erkältungskrankheiten sein, insbesondere der oberen Atemwege im Herbst und Winter (**Abb. 2**) [10]. In einer aktuellen US-amerikanischen Studie mit 18 883 Personen (Alter >12 Jahre) – repräsentativer Querschnitt der US-Bevölkerung (Third national health and nutrition examination survey) – wurde der Zusammenhang zwischen dem Calcidiol-Serumspiegel und der Anfälligkeit für Infekte der oberen Atemwege untersucht. Der durchschnittliche Calcidiol-Serumspiegel der Studienteilnehmer lag bei 29 ng/ml (72,5 nmol/l). Der Vitamin-D₃-Status korrelierte invers mit der Infektrate der oberen Atemwege: die Probanden mit einem Vitamin-D-Mangel litten um ein Drittel häufiger an Atemwegsinfekten. Verglichen mit der höchsten Quartile (>30 ng/ml) hatten die Probanden in der niedrigsten Quartile (<10 ng/ml) ein 1,36-fach und die mittlere Quartile (10–30 ng/ml) ein 1,24-fach erhöhtes Risiko für Infekte der oberen Atemwege. Bei Personen mit Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) war das Risiko 5,67- bzw. 2,26-fach erhöht [11].

Krebserkrankungen

Epidemiologische Studien zeigen, dass eine vermehrte Sonnenlichtexposition mit einer verminderten Häufigkeit und Mortalität vieler Krebserkrankungen wie Brust-, Darm-, Ovarial-, Prostatakarzinom und Non-Hodgkin-Lymphom assoziiert ist [12]. Frauen, die regelmäßig dem Sonnenlicht ausgesetzt sind und eine überdurchschnittliche Menge an Vitamin D₃ konsumieren, haben eine signifikant niedrigere

Brustkrebsrate (NHANES [National health and nutrition examination survey] I). In Studien wurde bei bis zu 80 % der Krebspatienten eine Unterversorgung mit Vitamin D₃ diagnostiziert, wenn der Vitamin-D₃-Mangel anhand des Calcidiol-Serumspiegels (<75 nmol/l) festgelegt wurde. Calcitriol wirkt über die Wechselwirkung mit Vitamin-D-Rezeptoren antiproliferativ, stimuliert die Apoptose, verringert die Tumor-induzierte Angiogenese und kann die Expression der Telomerase sowie die Invasion von Tumorzellen hemmen [35, 37]. Aufgrund der hohen Rate eines Vitamin-D-Mangels bei Krebspatienten sollte der Vitamin-D-Status routinemäßig labordiagnostisch kontrolliert und gegebenenfalls durch gezielte Supplementierung ausgeglichen werden. Dies gilt insbesondere bei Krebspatienten mit schlechtem Ernährungsstatus und bei Tumorkachexie [38].

Einfluss auf das Kolonkarzinomrisiko

Die Ergebnisse zahlreicher epidemiologischer Studien geben Hinweise darauf, dass ein guter Vitamin-D-Status eine wichtige Rolle in der Prävention des Kolonkarzinoms spielen könnte. Danach korreliert ein hoher Calcidiol-Spiegel invers mit dem Risiko für Darmkrebs. Eine Abnahme der Apoptose im kolorektalen Epithel wird als früher Indikator für ein erhöhtes Risiko der Entstehung adenomatöser Polypen und des Kolonkarzinoms angesehen. Vitamin D und Calcium reduzieren die Karzinogenese im Darm durch einen Anstieg der Apoptose. Ein hoher Calcidiol-Spiegel ist bei adenomfreien Patienten mit einer höheren Apoptoserate verbunden [35, 36].

Einfluss auf das Brustkrebsrisiko

Niedrige Calcidiol- und Calcitriol-Spiegel sind mit einem 5- bis 7-fach erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert [13]. Niedrige Calcitriol-Spiegel sind ferner mit einer schnelleren Progression von Brustkrebsmetastasen vergesellschaftet. Es konnte gezeigt werden, dass die tägliche Calcium- und Vitamin-D₃-Aufnahme invers mit der radiographischen Brustdichte korreliert: die tägliche Zufuhr von 1 000 mg Calcium und 400 I. E. Vitamin D₃ war dabei mit einer 8,5 % niedrigeren Dichte assoziiert. Eine hohe radiographische Dichte (verminderte Strahlendurchlässigkeit) des Brustgewebes in der Mammographie deutet auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko hin. Eine bessere Versorgung mit Vitamin D₃ und Calcium könnte daher einen sicheren und kostengünstigen Beitrag zur Prävention von Brustkrebs leisten [14].

Eine erst kürzlich veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie mit 960 postmenopausalen Patientinnen aus der Nurses' Health Study ergab allerdings keinen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status (Calcidiol, Calcitriol) und der radiographischen Brustdichte. Frauen mit hoher radiographischer Brustdichte und niedrigem Calcidiol-Spiegel (oberes bzw. unteres Tertil) hatten aber im Vergleich mit Frauen mit niedriger Dichte und hohen Calcidiol-Werten ein 4-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko [29].

In einer kanadischen Studie an 512 Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs wurde der Vitamin-D-Status (Calcidiol-Spiegel) erfasst. Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten nur 24 % der untersuchten Frauen einen adäquaten Vitamin-D-Status

(Calcidiol >72 nmol/l). Frauen mit niedrigem Vitamin-D-Status (Calcidiol <50 nmol/l) wiesen häufiger aggressivere und höhergradige Formen von Brustkrebs auf (p=0,03). Nach zehn Jahren waren noch 83 % der Frauen mit adäquatem Vitamin-D-Status frei von Metastasen und 85 % lebten noch. Im Vergleich dazu lebten in der Gruppe mit schlechtem Vitamin-D-Status nur noch 74 % und nur 69 % waren noch frei von Metastasen [15].

Die Therapie mit Bisphosphonaten wie Ibandronsäure (z. B. Bondronat®) und/oder Aromatasehemmern wie Anastrozol (z. B. Arimidex®) oder Letrozol (Femara®) im Rahmen einer Brustkrebsbehandlung kann durch eine adäquate Supplementierung von Calcium und Vitamin D (z. B. 1 000–2 000 I.E./Tag) im Hinblick auf den Knochenstoffwechsel (Osteoporoseprophylaxe) und die Nebenwirkungsrate verbessert werden [16–18, 38].

Prostatakarzinom

Vitamin D₃ kann die Entwicklung und Proliferation von Prostatazellen verringern. In einer Pilotstudie führte die tägliche Supplementierung von 50 µg (2 000 I.E.) Vitamin D₃ über einen Zeitraum von 25 Monaten bei Patienten mit asymptomatischem Prostatakarzinom zu einer statistisch signifikanten Reduktion der PSA(Prostata-spezifisches Antigen)-Anstiegsrate nach 21 Monaten (p=0,005). Die mittlere PSA-Verdopplungszeit wurde von 14,3 Monaten vor Beginn der Supplementierung mit Vitamin D₃ auf 25 Monate nach Beginn der Supplementierung verlängert [19].

Multiple Sklerose (MS)

Eine vom Breitengrad abhängige, inverse Korrelation zwischen UV-B-Lichtexposition und der MS-Inzidenz ist seit Jahren bekannt. In epidemiologischen Studien wird eine erhöhte MS-Prävalenz bei schlechtem Vitamin-D₃-Status und niedriger Knochendichte beschrieben [21]. Studien haben gezeigt, dass über 48 % der MS-Patienten einen subklinischen

Vitamin-D₃-Mangel (<50 nmol/l) aufweisen. Im Mäusemodell der multiplen Sklerose (experimentelle Autoimmunenzephalitis) verhindert die orale oder parenterale Applikation von Calcitriol sowohl den Ausbruch als auch die Progression der Erkrankung.

Die positiven Effekte des Vitamin-D-Hormons bei multipler Sklerose werden vor allem mit seinem regulierenden Einfluss auf die Immunantwort der T-Helfer(Th)-Zellen in Verbindung gebracht (Abb. 3). Bei Autoimmunerkrankungen findet sich häufig eine Dysregulation zwischen Th1-Zellen und Th2-Zellen. Erstere bilden bevorzugt proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) und Interleukin 2 (IL-2), während Th2-Zellen präferenziell antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin 4 bilden. Vitamin-D-Hormon hemmt Th1-Zellen – und vermindert dadurch die Belastung mit TNF-α und IL-2 – zugunsten von Th2-Zellen [20]. Bei MS-Patienten werden die Spiegel des antiinflammatorischen Zytokins TGF(Transforming growth factor)-β1 im Serum durch Vitamin-D₃-Supplemente signifikant erhöht.

In einer Untersuchung an 7 000 000 Angehörigen des US-Militärs von 1992 bis 2004 wurde der Zusammenhang des Vitamin-D-Status mit dem Risiko für multiple Sklerose erfasst [21, 39]. Dabei zeigte sich für die Odds-Ratio (OR) der höchsten Quintile (99,1–152 nmol/l) gegenüber der niedrigsten Quintile (15,2–63,2 nmol) ein um 62 % verringertes Risiko, an multipler Sklerose zu erkranken. Vitamin D₃ kann Studien zufolge die Schubhäufigkeit bei MS-Patienten verringern und die Muskelfunktion sowie die Lebensqualität deutlich verbessern.

In einer aktuellen Studie mit 49 MS-Patienten wurde der Einfluss einer Vitamin-D-Supplementierung unter anderem auf die Schubrate und den Behinderungsgrad untersucht. Dabei erhielt die Vitamin-D-Gruppe durchschnittlich 14 000 I.E. Vitamin D und 1 200 mg Calcium pro Tag. Unter Vitamin D sank die Schubrate nach einem Jahr um 41 % und der Behinderungsgrad, gemessen mit der Skala EDSS (Expanded disability status scale), war auch leicht zurückgegangen. Aufgrund der kleinen Patientenzahl waren die Ergebnisse jedoch nicht signifikant. In der Vitamin-D-Gruppe wurde zudem ein signifikanter Abfall autoreaktiver T-Zellen beobachtet [41].

Die derzeit vorliegenden Daten zu Vitamin D und multipler Sklerose sowie die eigenen Erfahrungen mit dem labor-diagnostisch kontrollierten Einsatz von Vitamin D bei MS-Patienten, lassen Vitamin D als eine sinnvolle adjuvante Therapieoption erscheinen. Die Wirksamkeit sollte allerdings auch durch kontrollierte größere Studien belegt werden, damit mehr MS-Patienten von einer Vitamin-D-Supplementierung profitieren [42, 43].

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus Typ 2

Studien geben Hinweise darauf, dass ein Vitamin-D₃-Mangel als pathogenetischer Faktor für Diabetes mellitus Typ 2 und das metabolische Syndrom gezählt werden muss, da ein Vitamin-D₃-Mangel die Insulinresistenz erhöht und die Insulinsekretion der Betazellen im Pankreas verringert. Zwi-

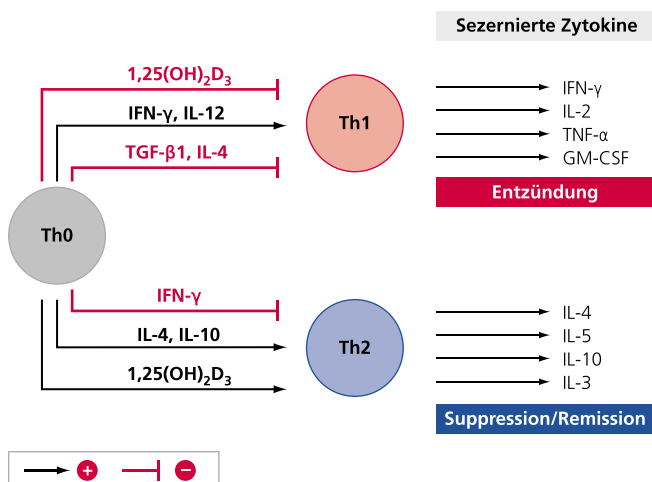


Abb. 3. Regulierender Einfluss von Calcitriol auf die Th1-/Th2-Balance bei experimenteller Autoimmunenzephalitis [20]

1,25(OH)₂D₃: 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol) IFN: Interferon; IL: Interleukin; TGF: Transforming Growth-Factor; TNF: Tumornekrosefaktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; Th: T-Helfer-Zelle

schen dem Vitamin-D₃-Status und der Diabetes-Prävalenz, der Glucosekonzentration im Blut und der Insulinresistenz besteht eine inverse Relation. Eine Supplementierung von Vitamin D₃ kann bei Typ-2-Diabetikern die Glucosetoleranz verbessern, erhöhte Triglyceride senken sowie die Insulinresistenz und den systolischen Blutdruck verringern. Insbesondere bei einer Therapie mit Glitazonen sollte aufgrund des erhöhten Osteoporoserisikos auf eine adäquate Versorgung mit Vitamin D und Calcium geachtet werden [22, 23, 25, 43–46].

Diabetes mellitus Typ 1

In einer finnischen Kohortenstudie wurde der Einfluss einer Vitamin-D₃-Supplementierung im ersten Lebensjahr auf die Diabetesinzidenz über einen Zeitraum von 30 Jahren verfolgt. Dabei zeigte sich, dass Neugeborene, denen im ersten Lebensjahr Vitamin D₃ (2000 I.E. pro Tag) im Rahmen der Rachitis-Prophylaxe gegeben wurde, im Vergleich zu denjenigen mit geringer dosierten Supplementen, ein um etwa 80% niedrigeres Risiko für Diabetes mellitus Typ 1 hatten. Kinder, bei denen im ersten Lebensjahr Rachitis auftrat, hatten im Vergleich zu nicht erkrankten Kindern ein dreifach höheres Diabetesrisiko [47].

Die präventiven Effekte des Vitamin-D₃-Hormons auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 beruhen, wie bei der multiplen Sklerose, vermutlich auf seinem regulierenden Einfluss auf die Immunantwort der Th-Zellen. Der Calcidiol- und Calcitriol-Spiegel korreliert invers mit proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α . TNF- α fördert die Insulinresistenz und beeinträchtigt die Insulinsekretion. Calcitriol scheint die Th2-Immunantwort zu begünstigen und somit einer zytokininduzierten Zerstörung von Inselzellen des Pankreas entgegenzuwirken. Eine Normalisierung des Vitamin-D₃-Status könnte bei Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 dazu beitragen, die noch vorhandenen Betazellen vor der weiteren Zerstörung zu schützen [24].

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Vitamin D₃ hat einen regulierenden Einfluss auf die Herzmuskelleistung, die myokardiale Calcium-Homöostase und den Blutdruck. Einer myokardialen Hypertrophie wirkt Vitamin D₃ entgegen. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems wird durch Vitamin D₃ gehemmt, erhöhte Parathormon- und Triglyceridspiegel werden gesenkt. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Vitamin D₃ die allgemeine und die kardiovaskuläre Mortalität senkt beziehungsweise dass ein Mangel an Vitamin D₃ signifikant die allgemeine und vor allem die kardiovaskuläre Mortalität erhöht [3, 4, 26, 27].

In einer Studie des Herzzentrums Ludwigshafen an über 3000 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (Patienten mit Koronarangiographie) wurde der Einfluss des Vitamin-D-Status auf die kardiovaskuläre Mortalität über einen Zeitraum von 7,7 Jahren verfolgt [27]. Dabei zeigte sich, dass der Vitamin-D-Status invers mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und einer schlechten linksventrikulären Auswurfraction korreliert. Ein Vitamin-D-Mangel (Calcidiol <25 nmol/l)

war im Vergleich zu einem guten Vitamin-D-Status (Calcidiol \geq 75 nmol/l) mit einem 2,8-fach erhöhten Risiko für Tod durch Herzversagen und einem 5-fach erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert [26].

Fazit

Bei einer Reihe von nichtskelettbezogenen Erkrankungen besteht anscheinend eine Assoziation mit einem Vitamin-D₃-Mangel. Zum Teil gibt es auch bereits Nachweise für den Nutzen einer Supplementierung zur Normalisierung des Vitamin-D-Status. Unter präventivmedizinischen Aspekten sollte daher nach den vorliegenden Daten eine routinemäßige Kontrolle des Vitamin-D₃-Status (Calcidiol-Serumspiegel) ebenso durchgeführt werden wie eine Messung des Cholesterolspiegels oder eine Blutdruckkontrolle.

Das Potenzial von Mikronährstoffen wie Vitamin D₃ für die Prävention wird bei Weitem nicht ausgeschöpft. Das System der reparativ orientierten Schulmedizin ist hingegen heute in vielen Bereichen ausgereizt und stößt immer stärker an seine therapeutischen und ökonomischen Grenzen. Gleichzeitig ist der Begriff der „Prävention“ in der Gesundheitspolitik zu einem Modewort ohne Inhalt mutiert. Einfache und kostengünstige Maßnahmen werden häufig – ob aufgrund mangelnder Kenntnis oder herablassender Ablehnung vonseiten der Leitlinien-orientierten Schulmedizin – nicht in die Praxis umgesetzt.

Vitamin D – an old vitamin in a new perspective

Vitamin D₃ is a secosteroid which, in its active form 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃, has hormone activities. Most cells and tissues in the human body have vitamin D receptors that stimulate the nuclear transcription of various genes to alter cellular function. Vitamin D₃ appears to have an effect on numerous disease states and disorders, including osteoporosis, chronic musculoskeletal pain, diabetes (types 1 and 2), multiple sclerosis, cardiovascular disease, and cancers of the breast, prostate, and colon. According to many researchers there is currently a worldwide vitamin D deficiency in various populations, including infants, pregnant and lactating women, and the elderly. The prevalence of vitamin D₃ insufficiency in the general German population is high. Vitamin D in the food supply is limited and most often inadequate to prevent deficiencies. Supplemental vitamin D is likely necessary to avoid deficiency, especially in winter months. The estimated cost saving effect of improving vitamin D status in Germany might be up to 37.5 billion euros annually.

Literatur

1. Gröber U. Mikronährstoffe. Metabolic Tuning – Prävention – Therapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2011.
2. Pietrzik K, Golly I, Loew D. Handbuch Vitamine. München: Elsevier, 2008.
3. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2007;167:1730–7.
4. Ginde AA, Sragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality and all-cause mortality in older U.S. adults. J Am Geriatr Soc 2009;57:1595–603.
5. Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. Mol Nutr Food Res 2010;54:1164–71.
6. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999;69:842–56.
7. Gröber U. Vitamin D₃: Das unterschätzte Anti-Aging-Hormon mit vielfältigen Wirkungen. Z f Orthomol Med 2009;4:27–30.

8. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1420–5.
9. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, et al. Association of marine omega-3-fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010;303:250–7.
10. Aloia JF, Li-Ng M. Epidemic influenza and vitamin D [letter]. *Epidemiol Infect* 2007;135:1095–6.
11. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169:384–90.
12. Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH. Cancer chemoprevention using natural vitamin D and synthetic analogs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:421–42.
13. Lowe LC, Guy M, Mansi JL, Peckitt C, et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Eur J Cancer* 2005;41:1164–9.
14. Bérubé S, Diorio C, Mâsse B, Hévert-Croteau N, et al. Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;17:1653–9.
15. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, et al. Frequency of vitamin D deficiency at breast cancer diagnosis and association with risk of distant recurrence and death in prospective cohort study of T1-3, N0-1, M0 BC. *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 Suppl; abstr 511).
16. Wang-Gillam A, Miles DA, Hutchins LF. Evaluation of vitamin D deficiency in breast cancer patients on bisphosphonates. *Oncologist* 2008;13:821–7.
17. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, Gutscher SA, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6336–42.
18. Noguez X, Servitja S, Pena MJ, Prieto-Alhambra D, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas* 2010;66:291–7.
19. Woo TC, Choo R, Jamieson M, Chander S, et al. Pilot study: potential role of vitamin D (Cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy. *Nutr Cancer* 2005;51:32–6.
20. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: Is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *PSEBM* 2000;223:230–3.
21. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60–5.
22. Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: Does it contribute to the disorders comprising syndrome X? *Br J Nutr* 1998;79:315–27.
23. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820–5.
24. Pozzilli P, Manfredi S, Crinò A, Picardi A, et al; IMDIAB group. Low levels of 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37:680–3.
25. Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, et al. Association of Vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1379–81.
26. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrin Metab* 2008;93:3927–35.
27. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340–9.
28. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 5. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010.
29. Green AK, Hankinson SE, Berone-Johnson ER, Tamimi RM. Mammographic density, plasma vitamin D levels, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2010;127:667–74.
30. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552–72.
31. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Zittermann A, et al. Vitamin D supplementation: A promising approach for the prevention and treatment of strokes. *Curr Drug Targets* 2010 (Epub ahead of print)
32. Zittermann A, Grant WB. 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause mortality. *Arch Intern Med* 2009;169:1075–6.
33. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nut* 2009;89:1321–7.
34. Gröber U. *Arzneimittel und Mikronährstoffe. Medikationsorientierte Supplementierung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2007.
35. Miller EA, Keku TO, Satia JA, Martin CF, et al. Calcium, vitamin D, and apoptosis in the rectal epithelium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:525–8.
36. McCullough, Robertson ML, Rodriguez C, Jacobs EJ, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:1–12.
37. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:401–18.
38. Holzhauer P, Gröber U. *Checkliste: Komplementäre Onkologie*. Hippokrates Verlag: Stuttgart, 2010.
39. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832–8.
40. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:193–203.
41. Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, et al. A phase I/II dose escalation trial of vitamin D₃ and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1852–9.
42. Gröber U. Multiple Sklerose: Mitotrope Mikronährstoffe in der supportiven Therapie. *OM-Zs f Orthomol Med* 2010;3:10–3.
43. Gröber U. Individuelle Mikronährstoff-Supplementierung bei MS-bedingter Fatigue. *OM-Zs f Orthomol Med* 2010;3:23–4.
44. Sabherwal S, Bravis V, Devendra D. Effect of oral vitamin D and calcium replacement on glycaemic control in South Asian patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2010;64:1084–9.
45. Witham MD, Dove JF, Dryburgh M, Sugden JA, et al., The effect of different doses of vitamin D₃ on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2010;53:2112–9.
46. Martin M, Gröber U, Ploss O. *Komplementäre Verfahren in der Diabetologie*. Hippokrates Verlag: Stuttgart, 2007.
47. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3.