

Z Rheumatol 2023 · 82:877–881
<https://doi.org/10.1007/s00393-023-01392-9>
 Angenommen: 14. Juni 2023
 Online publiziert: 28. Juli 2023
 © Der/die Autor(en) 2023

Redaktion
 Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
 Uwe Lange, Bad Nauheim



Lifestyle-Medikament Vitamin D. Was gibt es an Evidenz?

Uwe Lange · Nils Schulz · Philipp Klemm

Abt. Rheumatologie, klin. Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim, Deutschland

Zusammenfassung

Eine Unterversorgung von 25(OH)Vitamin-D₃ (Calcidiol) besteht in vielen Ländern mit mäßiger Sonnenlichteinstrahlung, langen Wintern und nur mäßigem Fischkonsum. Risikogruppen für einen Vitamin-D₃-Mangel stellen ältere Personen über 65 Jahre dar, geriatrische Personen in Pflegeheimen, Säuglinge und Kinder/Jugendliche. Somit bestehen auch in Deutschland viele Situationen, welche eine Vitamin-D-Substitution rechtfertigen. Aktuell wird Vitamin-D₃ jedoch als „Wunderwaffe“ gegen alles angepriesen. Aber wie sieht die Datenlage aus? Wo kann es helfen und wo nicht?

Schlüsselwörter

Vitamin D · Biosynthese · Symptome bei Defizit · Evidenz zur Supplementation

Biosynthese von Vitamin D

Das fettlösliche Vitamin D (Cholecalciferol) zählt zu den Secosteroiden und wird zu ca. 80–90% in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol unter UV-B-Strahlung synthetisiert. Mit zunehmendem Alter sinkt der Gehalt an 7-Dehydrocholesterol in der Haut und die Fähigkeit zur Vitamin-D-Bildung um den Faktor 3 bis 4 im Vergleich zu 20-jährigen Personen ab [1, 2]. 25(OH)Vitamin-D₃ (Calcidiol, im Folgenden Vitamin D₃ genannt) ist die hepatische Speicherform des Vitamin D₃, und seine Analyse dient dem Nachweis einer mittel- bis langfristigen Unterversorgung. Renal wird durch die 1 α -Hydroxylase aus 25(OH)Vitamin-D₃ das biologisch aktive 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ (Calcitriol, D-Hormon) als aktivierter Ligand für den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) gebildet bzw. durch die 24-Hydroxylase zum 24R,25(OH)₂-Vitamin-D₃ inaktiviert. Die renale Bildung von 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ wird direkt gefördert durch erhöhtes Parathormon (PTH), verringerte Kalziumspiegel und niedrige Phosphatspiegel. Indirekt (zumeist über das PTH) beeinflussen Kalzium, Östrogen, Glukokortikoide,

Calcitonin, Somatotropin und Prolaktin die Bildung von 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ [2]. In anderen Geweben induzieren u. a. Zytokine und Wachstumsfaktoren die Aktivierung von 25(OH)Vitamin-D₃ zu 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ [3]. In den Zellen der Zielorgane wirkt 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ wie ein Steroidhormon (Bindung an den intrazellulären VDR und Transport in den Zellkern, dort Einflussnahme auf die Transkription hormonsensibler Gene mit Änderungen der Proteinsynthese) [2].

Funktion – Störungen – Mangel von Vitamin D

Vitamin D₃ kommt eine zentrale Rolle bei der Regulierung des Kalziumhaushaltes und beim Knochenaufbau zu.

Bekanntermaßen führt ein Vitamin-D₃-Mangel bei Kindern zu einer Rachitis und bei Erwachsenen zu einer Osteomalazie. Auf der anderen Seite kann bei Tuberkulose, Sarkoidose und anderen granulomatösen Erkrankungen verstärkt, z. B. in Makrophagen, biologisch aktives 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ aus 25(OH)Vitamin-D₃ gebildet werden mit konsekutiver Hyperkalzämie [4].



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Zwischen diesen Extremen findet sich eine Grauzone. Die Definition eines Vitamin-D₃-Mangels ist unverändert kontrovers. Das amerikanische Institute of Medicine benennt als unteren Grenzwert 20 ng/ml [5].

Eine Metaanalyse von 2016 bei verschiedenen europäischen Ländern zeigte bei 13 % eine Unterversorgung auf (< 12 ng/ml im Jahresdurchschnitt) [6]. In Deutschland ergab die DEGS1-Erhebung in den Monaten November bis April in 25 % einen schweren Vitamin-D₃-Mangel und in den Monaten Februar und März bei mehr als 50 % [7].

Genetische Polymorphismen im Vitamin-D-Rezeptor(VDR)-Gen können die Expression oder Funktion des Rezeptors modulieren und damit konsekutiv die Aufnahme, die Prozessierung und Wirkung von Vitamin D₃ verändern sowie auch auf verschiedene Immunprozesse haben. So sind potenzielle Zusammenhänge zwischen genetischen Variationen im Vitamin-D-Signalweg und Infektionen im Kleinkindalter bekannt [8]. Ebenso sind Beeinträchtigungen der Hormonempfindlichkeit und der Tumorprognose bei Mamma- und Lungentumoren beschrieben [9, 10]. Der Zusammenhang von VDR-Polymorphismen mit dem genetischen Risiko und klinischen Merkmalen wird bei Autoimmunerkrankungen wie der multiplen Sklerose (MS), rheumatoiden Arthritis (RA) und dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) diskutiert [11]. Ebenso sind VDR-Polymorphismen mit Autoimmunerkrankungen des Bindegewebes und dem Risiko für die Entwicklung einer RA assoziiert [12, 13]. Zu erwähnen ist allerdings, dass verschiedene Polymorphismen in unterschiedlichen Populationen das Risiko für eine RA erhöhen oder verringern können. Eine Sekundäranalyse einer randomisierten klinischen Studie deutet darauf hin, dass bestimmte Isoformen des VDR besonders von einer Vitamin-D₃-Supplementation i. R. einer Prävention kolorektaler Adenome profitieren könnten [14]. An dieser Stelle sei auf eine Übersichtsarbeit, die den Einfluss des genetischen Hintergrundes für Vitamin D₃ und andere Nahrungsbestandteile zusammenfassend schildert, verwiesen [15]. Anzumerken bleibt, dass die bisherige Studiendatenlage deutliche Heterogeni-

täten mit entsprechenden Limitationen zeigt.

Neben genetischen Faktoren hat auch der Body Mass Index (BMI) einen Einfluss auf die Vitamin-D₃-Resorption [1]. Dieser Aspekt wird meist bei der Interpretation von Studiendaten kaum berücksichtigt. Auch bei der VITAL-Studie bleibt unklar, ob das Gewicht in irgendeiner Weise Einfluss auf die Resultate nahm. Die Faktoren Übergewicht und genetische Grundlagen sollten zukünftig explizit bei der Interpretation von Studien berücksichtigt werden.

Symptome bei Vitamin-D-Mangel

Die Symptome des Vitamin-D₃-Mangels sind unspezifisch, und es können diffuse Knochen- und Muskelschmerzen sowie Muskelschwäche und Frakturen auftreten [2]. Zudem sind Neigungen zur Tetanie, muskuläre Hypotonie, epileptische Anfälle, Herzrhythmusstörungen, erhöhte Infektanfälligkeit und eine Gingivahyperplasie beschrieben. Neben diesen Symptomen sind auch autokrine Funktionen des Vitamin-D-Systems bei der Zelldifferenzierung, Zellproliferation, Apoptose und Immunmodulation bekannt [16]. Somit steuert und moduliert Vitamin D₃ das Immunsystem, wobei die genauen Zusammenhänge noch nicht völlig erforscht sind.

Vitamin-D-Mangel als Risikofaktor

Demnach scheint Vitamin D₃ eine wichtige, fast ubiquitär (essenzielle) Rolle im Körper zu spielen. Konkordant stellt nach aktueller Studienlage eine Unterversorgung mit Vitamin D₃ möglicherweise einen Risikofaktor u. a. für MS, Diabetes mellitus Typ 1, SLE, Fibromyalgie, Tuberkulose und Atemwegsinfekte dar [17–22]. Bei älteren Personen scheint ein Vitamin-D₃-Defizit ein Risikofaktor für Osteoporose [23–25], Morbus Parkinson [18, 23], Schlafapnoesyndrom [26] und Tagesmüdigkeit [26, 27] darzustellen.

Evidenz zur Vitamin-D₃-Supplementation

Herz-Kreislauf-System

Im Jahr 2019 wurde die bisher größte und längste randomisierte placebokontrollier-

te US-amerikanische Interventionsstudie (VITAL-Studie) veröffentlicht. Durch eine Omega-3-Fettsäuren- und Vitamin-D₃-Supplementation konnte das Risiko im Sinne einer Primärprävention von malignen Erkrankungen oder schweren kardiovaskulären Ereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) bei Männern > 50 Jahren und Frauen > 55 Jahren nicht gesenkt werden [28]. Eine Metaanalyse von 2019 sowie eine weitere Studie konnten ebenfalls durch eine Vitamin-D₃-Supplementation keine Herz-Kreislauf-Protektion detektieren [29, 30].

Eine im verblindeten RCT-Design durchgeführte finnische Studie aus dem Jahr 2022 konnte keinen Einfluss einer Vitamin-D₃-Substitution mit 1600 IU/Tag oder 3200 IU/Tag auf die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen oder Malignomen bei 2495 Männern über 60 Jahre und Frauen über 65 Jahre im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 5 Jahren detektieren [31].

Anzumerken ist, dass es sich bei der VITAL- wie auch der finnischen Studie um Primärinterventionsstudien handelt. Ein Ereignis soll durch die Intervention nicht eintreten. Es werden relativ gesunde Probanden aus der Gesamtbevölkerung rekrutiert. Alleinig das gewählte Alter war ein Risikofaktor. Somit sind die Daten nur zum Teil auf Risikokollektive und/oder zur sekundären Prophylaxe übertragbar. Wenn man sich jedoch persönlich mit den rekrutierten Probanden vergleichen/identifizieren kann, sind die Ergebnisse und die Ableitung klar: Eine Vitamin-D₃-Substitution schützt nicht vor kardiovaskulären Erkrankungen.

Autoimmunerkrankungen

Vitamin D₃ wird unverändert als ein Modulator des Immunsystems angesehen [32, 33].

Die Frage, ob eine Vitamin-D₃- oder eine Omega-3-Fettsäure-Substitution autoimmune Erkrankungen verhindern kann, wurde in einer zusätzlichen Untersuchung der VITAL-Studie verfolgt [34]. Primärer Endpunkt dieser Untersuchung war das Auftreten einer autoimmunen Erkrankung (u. a. RA, Polymyalgia rheumatica, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen,

Psoriasis vulgaris, chronisch entzündliche Darmerkrankungen). Es zeigte sich insgesamt ein reduziertes Auftreten von Autoimmunerkrankungen von 22% im Vitamin-D₃-Arm und von 15% im Omega-3-Fettsäuren-Arm Vergleich zu Placebo, wobei das prädefinierte Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Korrespondierend zeigte sich in einer laborchemischen Zusatzuntersuchung der VITAL-Studie eine Reduktion vom hoch-sensitiven CRP, nicht jedoch von Interleukin(IL)-6, -10 oder Tumor-Nekrose-Faktor- α im Vitamin-D₃-Arm nach 2, jedoch nicht 4 Jahren Substitution. Keine signifikanten Veränderungen waren unter Substitution von Omega-3-Fettsäuren eruierbar [35].

Interessant sind aktuelle 7-Jahres-Daten, die nach Beendigung einer Vitamin-D₃-Supplementation mit 2000 IE/Tag über den Zeitraum von 5,3 Jahren eine signifikant reduzierte Inzidenz von Autoimmunerkrankungen aufzeigen, allerdings waren die protektiven Effekte 2 Jahre nach Beendigung der Supplementation nicht mehr nachweisbar, was für eine kontinuierliche Vitamin-D₃-Einnahme sprechen würde [36].

In einer Metaanalyse ergaben sich Hinweise, dass eine Vitamin-D₃-Supplementation das Risiko einer Exazerbation einer RA reduzieren kann [37]. Einer weiteren Metaanalyse der EULAR-Taskforce ist zu entnehmen, dass hochrangige Belege für klinisch bedeutsame Wirkungen einzelner Nahrungsmittelbestandteile einschließlich Vitamin D₃ auf den Krankheitsverlauf fehlen [38].

Frailty – Stürze – Frakturverhinderung

Bei Risikopersonen konnten durch eine adäquate Supplementation sowohl Stürze und Frakturen verhindert werden [23–25].

Basierend auf den Daten der VITAL-Studie wurde der Einfluss einer Vitamin-D₃-Substitution auf Gebrechlichkeit (Frailty) [39] und Frakturen [40] untersucht. Weder eine Vitamin-D₃- noch eine Omega-3-Fettsäuren-Substitution hatten einen signifikanten Einfluss auf den Gebrechlichkeitsindex [39]. Auch die Inzidenz von Gebrechlichkeit zeigte sich nicht signifikant beeinflusst. Insgesamt scheint eine Supplementation von Vitamin D₃ und Omega-

3-Fettsäuren nicht zur primären Prophylaxe von Gebrechlichkeit bei älteren, generell gesunden Menschen ohne Vitamin-D₃-Mangel geeignet.

In einer weiteren Analyse wurde daher der Einfluss der Vitamin-D₃- und/oder Omega-3-Fettsäuren-Einnahme auf das Frakturrisiko untersucht [40]. Vorab konnte durch die gleiche Arbeitsgruppe, basierend auf den VITAL-Daten, gezeigt werden, dass eine Vitamin-D₃-Einnahme keinen Effekt auf die axiale oder periphere Knochendichte (gemessen mittels dualer Photonenabsorptionsmetrie [DXA]) und volumetrische Knochendichte an Radius und Tibia (gemessen mittels peripherer quantitativer CT) hatte [41].

Es zeigte sich somit kein Effekt einer Vitamin-D₃-Substitution auf das Frakturrisiko bei älteren, gesunden Menschen, welche nicht speziell für einen Vitamin-D₃-Mangel, geringe Knochendichte und Osteoporose ausgewählt wurden.

Es muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass die VITAL-Studie nicht „Knochenranke und Gebrechliche“ rekrutierte, sondern v. a. „Best-Agers“ ohne nennenswerte Probleme. Dennoch ist die Aussagekraft für diese Kohorte aufgrund des Designs und der Probandenzahl valide: Vitamin D₃ verhindert bei „Best-Agern“ weder Frakturen noch Gebrechlichkeit. Vitamin D₃ hat in der Population auch keine Auswirkung auf die Knochendichte (DXA, QCT).

Ateminfekte und COVID-19-Infektion

Bei Kindern und Jugendlichen (1 bis 16 Jahre) ist durch eine Vitamin-D₃-Supplementation von 400–1000 IE/Tag ein schwacher Schutzeffekt vor akuten Ateminfektionen bekannt, wobei höhere Dosierungen keinen Vorteil ergaben [42, 43].

In einer kleineren 2022 publizierten doppelt-verblindeten randomisierten kontrollierten Studie mit 192 analysierten Probanden konnte ein signifikant protektiver Effekt einer Vitamin-D₃-Supplementation mit 4000 IU/Tag gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion (relatives Risiko [RR] 0,23; 95%-CI: 0,09–0,55) detektiert werden [44]. In kritischer Begutachtung der Resultate liegen jedoch mögliche Konfundierungseffekte vor: Sowohl COVID-19 wie auch Vitamin-D₃-Defizienz sind unabhängig mit

verschiedenen Risikofaktoren bzw. Störfaktoren wie Übergewicht, höherem Lebensalter (> 65 Jahre) und männlichem Geschlecht assoziiert [45]. Somit kann bzw. konnte bislang ein protektiver Effekt einer Vitamin-D₃-Substitution bezüglich einer COVID-19-Infektion wie auch gegenüber Infektionen der oberen Atemwege nicht klar beantwortet werden.

Zwei aktuelle große europäische randomisierte kontrollierte Studien (CLOC und CORONAVIT) zeigten keinen Benefit einer Vitamin-D₃-Supplementation bezüglich akuter respiratorischer Effekte und einer COVID-19-Infektion bei Erwachsenen [46, 47]. Sowohl das National Institutes of Health und das britische National Institute of Health and Care Excellence sehen keine Evidenz für oder gegen eine Vitamin-D₃-Gabe, um COVID-19 zu behandeln oder davor zu schützen [48, 49]. Zum gleichen Resultat kommen ein Cochrane Metareview und das Robert Koch-Institut [50, 51].

Ein systematischer Review vom November 2020 zeigte, dass ein Vitamin-D₃-Mangel nicht mit erhöhter Infektanfälligkeit von COVID-19 assoziiert ist. Es zeigte sich aber eine positive Korrelation zwischen Vitamin-D₃-Mangel und der Schwere einer COVID-Infektion inklusive Todesfälle [50]. Das akute Lungenversagen stellt eine schwerwiegende Komplikation bei COVID-19-Infektion dar, es kann durch einen Vitamin-D₃-Mangel verschlimmert werden [51].

Abschließend bleibt festzuhalten, dass eine Vitamin-D₃-Substitution in Unwissenheit des Vitamin-D₃-Spiegels nicht protektiv gegenüber einer SARS-CoV-2- oder andersartigen Infektionen der oberen Atemwege ist und somit (aktuell) nicht für die Praxis empfohlen werden kann. Auch bei bekanntem Vitamin-D₃-Mangel ist bei Gesunden keine protektive Wirkung einer Supplementation zu erwarten. Inwiefern es in Risikokollektiven für einen Vitamin-D₃-Mangel und bei Infektionen (Stichwort: geriatrischer Patient/In im Pflegeheim) aussieht, ist jedoch nicht geklärt und eine individuelle Entscheidung.

Malignome

Eine Metaanalyse von 2014 konnte aufzeigen, dass ein Vitamin-D₃-Mangel wahr-

scheinlich nicht mit einem erhöhten Malignomrisiko einhergeht, aber gleichwohl bei bestehender maligner Erkrankung sich negativ auf den Verlauf auswirken könnte [40]. Bestätigt wurden 2017 die Resultate des wahrscheinlich nicht vorhandenen kausalen Zusammenhangs für Krebserkrankungen bei 7 unterschiedlichen Malignomen anhand genetischer und epidemiologischer Daten [52–54]. Auch das RKI sieht keinen kausalen Zusammenhang für Krebserkrankungen.

Eine Metaanalyse klinischer Studien von 2019 belegt unter Vitamin-D₃-Supplementierung i. R. einer Antikrebs-therapie eine Verringerung der Sterberate um etwa 13 %, jedoch keine Verminderung des Malignomrisikos [55–57]. Bei der Datenübertragung durch das Deutsche Krebsforschungsinstitut im Jahr 2021 auf Deutschland wurde errechnet, dass eine Vitamin-D₃-Supplementierung aller Deutschen > 50 Jahre möglicherweise bis zu 30.000 Todesfälle durch maligne Erkrankungen verhindern könnte, aber keineswegs eine spezifische Antikrebs-therapie ersetzt [58]. Auch die Sterberate bei Lungenerkrankungen scheint durch eine adäquate Vitamin-D₃-Versorgung positiv beeinflusst zu werden [43].

In der VITAL-Studie konnte durch eine Vitamin-D₃-Supplementierung das Risiko für maligne Erkrankungen nicht gesenkt werden, auch für die Prävention erwies sich die Supplementierung ungeeignet [28].

Fazit für die Praxis

Insgesamt scheint die Datenlage die hohe öffentliche Meinung einer Vitamin-D₃-Supplementierung als „Wunderwaffe“ nicht zu rechtfertigen. Auch die brandaktuelle Leitlinie für den Lebensstil bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen belegt keine Evidenz für Nahrungssupplemente. Der gezielte Einsatz kann in einzelnen Indikationen bei vorliegendem Vitamin-D₃-Mangel jedoch sinnvoll sein.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange

Abt. Rheumatologie, klin. Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
Benckestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim, Deutschland
u.lange@kerckhoff-klinik.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Lange, N. Schulz und P. Klemm geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266–281
- Schacht E (2018) Vitamin-D-Stoffwechsel. In: Kurt A, Lange U (Hrsg) *Fachwissen Osteologie*. Elsevier, S 41–44
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E (2005) Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289(1):F8–28
- Sharma OP (2000) Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 6(5):442–447
- Aloia JF, Patel M, Dimaano R et al (2008) Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 87(6):1952–1958
- Max Rubner Institut und Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (2008) *Nationale Verzehrstudie II*
- Gartner LM, Greer F (2003) Section on breastfeeding and committee on nutrition: prevention of

rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 111:908–910

- Zacharioudaki M, Massaritis I, Galanakis E (2021) Vitamin D receptor, vitamin D binding protein and CYP27B1 single nucleotide polymorphisms and susceptibility to viral infections in infants. *Sci Rep* 11(1):13835
- Aristarco V, Johansson H, Gandini S et al (2012) Association of vitamin D receptor and vitamin D-binding protein polymorphisms with familial breast cancer prognosis in a mono-institutional cohort. *Nutrients* 13(4):1208
- Pineda-Lancheros LE, Gálvez-Navas JM, Rojo-Tolosa S et al (2023) Polymorphisms in VDR, CYP27B1, CYP2R1, GC and CYP24A1 genes as biomarkers of survival in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Nutrients* 15(6):1525
- Ruiz-Ballesteros AI, Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B et al (2020) Association of vitamin D metabolism gene polymorphisms with autoimmunity: evidence in population genetic studies. *Int J Moll Sci* 21(24):9626
- Latini A, De Benedittis G, Perricone C et al (2021) VDR polymorphisms in autoimmune connective tissue diseases: focus on Italian population. *J Immunol Res* 2021:5812136. <https://doi.org/10.1155/2021/5812136>
- Bagheri-Hosseinabadi Z, Imani D, Yousefi H et al (2020) Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of rheumatoid arthritis (RA): systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 39(12):3555–3569
- Gibbs DC, Barry EL, Fedirko V et al (2023) Impact of common vitamin D-binding protein isoforms on supplemental vitamin D3 and/or calcium effects on colorectal adenoma recurrence risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 9(4):546–551
- Wang F, Zheng J, Cheng J et al (2022) Personalized nutrition: a review of genotype-based nutritional supplementation. *Front Nutr* 9:992986
- Dankers W, Colin EM, von Hamburg JP, Lubberts E (2017) Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol* 7:697. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>
- Sintzel MB, Rametta M, Reder AT (2018) Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurol Ther* 7(1):59–85
- Häusler D, Weber MS (2019) Vitamin D supplementation in central nervous system demyelinating disease—enough is enough. *Int J Mol Sci* 20(1):218
- Dall’Ara F, Cutolo M, Andreoli L et al (2018) Vitamin D and systemic lupus erythematosus: a review of immunological and clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol* 36(1):153–162
- Karras S, Rapti E, Matsoukas S, Kotsa K (2016) Vitamin D in fibromyalgia: a causative or confounding biological interplay? *Nutrients* 8(6):343
- Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S et al (2016) Crucial role of vitamin D in the musculoskeletal system. *Nutrients* 8(6):319
- Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA et al (2015) Vitamin D status among adults in Germany—results from the German health interview and examination survey for adults (DEGS1). *BMC Public Health* 15:641
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al (2009) Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339:b3692
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR (2014) Vitamin D supplementation and falls: a trial

- sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(7):573–580
25. Bischoff-Ferrari HA (2020) Vitamin D beim geriatrischen Patienten. *Internist* 61:535–540
 26. Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P (2018) The role of vitamin D in obstructive sleep apnoea syndrome. *Breathe* 14(3):206–215
 27. Ji X, Grandner MA, Liu J (2017) The relationship between micronutrient status and sleep patterns: a systematic review. *Public Health Nutr* 20(4):687–701
 28. Keaney JF, Rosen CJ (2019) Vital signs for dietary supplementation to prevent cancer and heart disease. *N Engl J Med* 380(1):91–93
 29. Kheiri B, Abdalla A, Osman M et al (2018) Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens* 24:9
 30. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed M et al (2019) Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 4(8):765–776
 31. Virtanen JK, Nurmi T, Aro A et al (2022) Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finish vitamin D trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 115(5):1300–1310
 32. Ismailova A, White JH (2022) Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord* 23(2):265
 33. Chauss D, Freiwald T, McGregor R et al (2022) Autocrine vitamin D-signaling switches off pro-inflammatory programs of the th1 cells. *Nat Immunol* 23(1):62–74
 34. 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:e66452
 35. Dong Y, Zhu H, Chen L et al (2022) Effects of vitamin D3 and marine omega-3 fatty acids supplementation on biomarkers of systemic inflammation: 4-year findings from the VITAL randomized trial. *Nutrients* 14(24):5307
 36. Costenbader K, Cook NR, Lee I-M (2022) Vitamin D and marine n-3 fatty acid supplementation for prevention of autoimmune disease in the Vital randomized controlled trial: outcomes over 7 years (ACR Convergence, Abstract #1200)
 37. Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM et al (2017) Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 96(23):e7024
 38. Gwinnutt JM, Wieczorek M, Rodriguez-Carrio J et al (2022) Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analysis informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open* 8(2):e2167
 39. Orkaby AR, Dushkes R, Ward R et al (2022) Effect of vitamin D3 and omega-3 fatty acid supplementation on risk of frailty: an ancillary study of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 5(9):e2231206
 40. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA et al (2022) Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med* 387(4):229–309
 41. LeBoff MS, Chou SH, Murata EM et al (2020) Effects of supplemental vitamin D on bone health outcomes in women and men in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *J Bone Miner Res* 35(5):883–893

Lifestyle medication vitamin D. What evidence is available?

An undersupply of 25-(OH) vitamin D3 (calcifediol) exists in many countries with moderate sunlight, long winters and only moderate fish consumption. Risk groups for vitamin D3 deficiency are older persons over 65 years, geriatric persons in nursing homes, infants and children/adolescents. Therefore, there are also many situations in Germany which justify vitamin D substitution; however, vitamin D3 is currently praised as a “magic bullet” against everything. But what do the data look like? Where can it help and where can it not help?

Keywords

Vitamin D · Biosynthesis · Symptoms of deficit · Evidence on supplementation

42. Committee on Nutrition (2020) Update of rapid review: vitamin D and acute respiratory tract infections. UK Government
43. Jolliffe DA, Camarg CA Jr, Sluyter JD et al (2021) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(5):276–292
44. Villasis-Keever MA, López-Alarcon MG, Miranda-Novales G et al (2022) Efficacy and safety of vitamin D supplementation to prevent COVID-19 in frontline healthcare workers. A randomized clinical trial. *Arch Med Res* 53(4):423–430
45. Subramanian S, Griffin G, Hewison M et al (2022) Vitamin D and COVID-19-revisited. *J Intern Med* 292(4):604–626
46. Brunvoll SH, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M et al (2022) Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial. *BMJ* 378:e71245
47. Jolliffe DA, Holt H, Greening M et al (2022) Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT). *BMJ* 378:e071230
48. NHS (2020) Get vitamin D supplements if you're at high risk from coronavirus (COVID-19)
49. National Institute for Health and Care Excellence (2020) COVID-19 rapid guideline: vitamin D
50. Bundesinstitut für Risikobewertung (2021) Vitamin D, das Immunsystem und COVID-19
51. Pereira M, Damascena AD, Azevedo LMG et al (2022) Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 62(5):1308–1316
52. Schöttker B, Jorde R, Peasy A et al (2014) Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 348:g3656
53. Deutsches Krebsforschungszentrum (DFK) (2014) Ungünstige Krebs-Prognose bei niedrigem Vitamin-D-Spiegel. Pressemitteilung Nr. 33, 09.07.2014. https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2014/download/dkfz_pm_14_33.pdf
54. Dimitrakopoulou VI, Tsilidis KK, Haycock P et al (2017) Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: Mendelian randomisation study. *BMJ* 359:j4761
55. arznei-telegramm (2018) Vitamin D – kein Schutz vor Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Band 49, Nr. 103)
56. Langlois PL, Szwec C, D'Aragon F et al (2018) Vitamin D supplementation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 37(4):1238–1246
57. Keum N, Lee DH, Greenwood DC et al (2019) Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 30(5):733–743
58. Niedermaier T, Gredner T, Kuzina S et al (2021) Potential for cost-saving prevention of almost 30,000 cancer deaths per year by vitamin D supplementation of the older adult population in Germany. *Mol Oncol* 15(8):1986–1994