



DGName

Deutsche Gesellschaft für
Naturstoffmedizin & Epigenetik

Bildrechte: Shutterstock 317066405

VITAMIN D – Moderne Mythen und ambivalente Immunologie

DGName Ausgabe Februar 2021
Themenspezial Vitamin D



VITAMIN D – Moderne Mythen und ambivalente Immunologie

HP Florian Schilling, München
Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Nährstoffmedizin
und Epigenetik | florian.schilling@dgnome.de | www.dgnome.de



Inhalt

2 Einführung	5 Intrazelluläre Signalkaskade	9 Direkte Modulation der VDR-Expression
3 Zentraler und peripherer Vitamin-D-Stoffwechsel	5 Vitamin D und das Immunsystem	9 Indirekte Modulation der VDR-Expression
3 Der zentrale Vitamin-D-Metabolismus	5 Übersicht	10 Das BODI-Protokoll
3 Peripherer Vitamin-D-Stoffwechsel	6 Vitamin D und Makrophagen	10 Synthese
4 Membranäre und intrazelluläre Vitamin-D-Rezeptoren	6 Vitamin D und AMP	10 Zusammenfassung der Diagnostik
4 Gebundenes und ungebundenes Vitamin D	7 Vitamin D und NF- κ B	10 Ausblick auf die Therapie
4 Membranäre Signalkaskade	7 Die VDR-Blockade: Perfect Storm	10 Kontext Corona
	7 Zur Begrifflichkeit	11 Danksagung
	8 Die Vitamin-D-Ratio	

Einführung

Das Thema Vitamin D (VD) hat in den letzten 10 Jahren enorm an Bedeutung und Aufmerksamkeit gewonnen. Kein anderer Mikronährstoff kann einen derart steilen Anstieg in punkto Forschungsaktivität, Medienpräsenz und letztlich auch Kommerzialisierung verzeichnen wie dieser. Im Rahmen dieser Entwicklung und der damit einhergehenden regelrechten Flut an Daten – u.a. auf epidemiologischer, molekularbiologischer, biochemischer, (patho)physiologischer und interventioneller Ebene – hat, was den Umgang mit VD angeht, in der medizinischen Gemeinde ein Umdenken stattgefunden. Dies zeigt sich nicht zuletzt auch an der deutlichen Anhebung der Referenzwerte, sowohl bezüglich der als gesund erachteten Blutspiegel, als auch bezüglich der empfohlenen täglichen Aufnahme. So begründet beispielsweise die EFSA

in einem 145 Seiten (!) umfassenden Dokument die Erhöhung der entsprechenden Werte um bis zu 100%¹. Lag der als normal angesehene Blutspiegel für 25(OH)D lange Zeit bei 20-30nmol/l, werden nun Serumwerte von >50nmol/l als Ziel ausgegeben. Die Obergrenze reicht dabei im Regelfall bis 120nmol/l². Geschätzte 60% der Bevölkerung befinden sich damit in einem Status der mehr oder weniger ausgeprägten Unterversorgung³. Gerade Labore, die sich auf Komplementärmedizin und Orthomolekularmedizin spezialisiert haben, verwenden zum Teil deutlich höhere Referenzbereiche, mit einer Range von 75-200nmol/l. Dies ist nicht zuletzt der Tatsache geschuldet, dass die physiologischen Aufgaben von VD inzwischen deutlich breiter definiert werden als in der Vergangenheit. Lange Zeit galt der Calcium-Phosphat-Haushalt als einzige wesentliche Domäne des VD.

Diese Perspektive hat sich im Zuge der Erkenntnisse aus der Sequenzierung des menschlichen Genoms radikal verändert. Als Steroid-Hormon wirkt VD in seiner aktiven Form als Transskriptionsfaktor und reguliert auf diesem Weg über 1000 Gene der nukleären⁴ sowie zahlreiche Gene der mitochondrialen DNA⁵. Insofern überrascht es nicht ein deutlich breiter gefächertes Aufgabengebiet vorzufinden, als traditionell angenommen. So wünschenswert es ist, dieser Erkenntnis durch eine Anpassung der Referenzbereiche Rechnung zu tragen – nach Sicht des Autors haben sich hier zwei nicht unkritische Phänomene ergeben:

1. Die Annahme der VD-Metabolismus und damit die Fragestellung nach der Sinnhaftigkeit einer Intervention ließen sich durch Messung des Serumspiegels von Calcidiol in Form von 25(OH) abdecken

2. Eine Tendenz hin zu «Mehr ist besser»: Die Anhebung der Obergrenze des VD-Spiegels hat teils groteske Züge angenommen. Dies betrifft insbesondere und primär Calcitriol, 1.25(OH)₂

Jenseits der klassischen muskuloskelettalen Wirkungsweise ist vor allem der Einfluss von VD auf das Immunsystem in den Fokus des Interesses gerückt. Zahlreiche Studien untersuchten und untersuchen diesen Zusammenhang und füllen mittlerweile ganze Bibliotheken, PubMed verzeichnet tausende von entsprechenden Einträgen. Dabei kristallisiert sich vor allem eines heraus: Der Einfluss von VD auf unser Immunsystem ist differenziert, komplex und kontextabhängig. Dies gilt bereits für die physiologische Situation⁶, aber noch mehr für den Fall eines dysfunktionalen VD-Stoffwechsels. Diesem gilt im Folgenden das Hauptaugenmerk und es wird zu zeigen sein, dass

3. Simplifizierungen im Sinne von «VD stärkt das Immunsystem» strikt zurückzuweisen sind.

Dies gilt umso mehr in der aktuellen pandemischen Lage. Die prophylaktische Zufuhr von VD kann sich günstig auf das Immunsystem auswirken. Das Gegenteil ist aber ebenso war: VD kann entscheidende Teile des Immunsystems supprimieren^{7,8}. Dies deckt sich auch mit der jahrzehntelangen praktischen Beobachtung, autoimmune und atopische Prozesse mittels VD-Substitution günstig beeinflussen zu können. Unabhängig davon kann VD kontextabhängig pro-inflammatorisch wirken – was nicht gleichzusetzen ist mit einer günstigen, produktiven Immunmodulation. Stichwort hier ist die «VDR-Blockade» (VDR = VD-Rezeptor). Nur die differenzierte Betrachtung des VD-Metabolismus erlaubt an dieser Stelle eine sichere Entscheidungsfindung. Hierzu zählen unter anderem die Analyse der

folgenden Aspekte: Zentral-systemische und peripher-lokale Regulation des VD-Metabolismus, VDR-Verfügbarkeit sowie genomische und nicht-genomische Wirkungsweise des VD. Gerade bei Corona zeigt sich die volle Bandbreite dieses Themenkomplexes. Einerseits erhöhen niedrige 25(OH)-Spiegel das Risiko einer Infektion mit SARS-CoV2⁹. Andererseits wären immunsuppressive VD-Gaben in der frühen Phase eines solchen akuten Infekts wenig hilfreich. Und schließlich liegt eine der Hauptgefahren von Covid-19 in einem hyperinflammatorischen Verlauf – hier wäre eben diese antiinflammatorische und immunsuppressive VD-Gabe unter Umständen günstig. Die Kunst scheint also ganz offensichtlich darin zu liegen, zu erkennen wer wann welche VD-Substitution benötigt – und wer nicht. Dass dies machbar ist, soll im Weiteren gezeigt werden.

Zentraler und peripherer Vitamin-D-Stoffwechsel

DER ZENTRALE VITAMIN-D-METABOLISMUS

Die Calcium-Homöostase als Betätigungsfeld für VD entspricht dem etablierten Lehrbuchwissen zu diesem Mikronährstoff und galt lange Zeit als einziger Regelkreis, in den dieses Hormon eingebunden ist. Aus dieser Perspektive leitet sich auch die Zuschreibung eines osteoprotektiven Effekts für VD ab. Dabei ist diese eine Nebenwirkung der VD-Aktivität und unter bestimmten Bedingungen kann VD sogar osteolytisch wirken (vgl. hierzu Abschnitt «VDR-Blockade»). Die Physiologie ist dabei erst einmal bestechend einfach. Bei Abfall des Serumcalciums wird Parathormon freigesetzt, das dann die Umwandlung von 25(OH)D – sei es aus Nahrung, sei es aus de-novo-Synthese in Haut und Leber – zum aktiven

1.25(OH)₂ in der Niere katalysiert. Dieses erhöht dann die Calcium-Resorption im Darm, das Serumcalcium steigt, der Regelkreis flacht wieder ab. Überschüssiges Calcium, das im Rahmen dieses Prozesses ggf. anfällt, wird im Knochen gespeichert. Damit ist die Osteosynthese eine mögliche Folge der VD-Aktivierung und keine zwingende. Sie tritt nur ein, wenn im Rahmen der Regelkreisaktivierung ein Calciumüberschuss erzielt wird. Da sowohl Regelgröße (Serumcalcium) als auch Stellgröße (Parathormon) systemisch sind wird der gesamte Regelkreis auch als *zentraler, systemischer, ossärer oder muskuloskelettaler* VD-Stoffwechsel bezeichnet. Beteiligt sind stark PTH-sensitive intestinale und renale Gewebe. Parallel existiert allerdings ein *lokaler* bzw. *peripherer* VD-Metabolismus.

PERIPHERER VITAMIN-D-STOFFWECHSEL

Dieser dominiert in den extraintestinalen und extrarenalen Geweben und umfasst u.a. Mikroglia und Neurone, Zellen des Immunsystems und Adipozyten¹⁰ – also Gewebetypen, denen bei chronischer Inflammation eine Schlüsselrolle zukommt. Er richtet sich nach den spezifischen Bedürfnissen der einzelnen Zelle vor Ort und damit nach dem lokalen Milieu. Stell- und Regelgrößen unterscheiden sich hier fulminant von der zentralen Regulation. Im Kern geht es darum, in welchem Verhältnis die VD-aktivierenden Enzyme zu den VD-deaktivierenden stehen. Erstere werden durch die CYP27B repräsentiert, letztere durch die CYP24. Beide finden sich v.a. in den Mitochondrien, in begrenztem Umfang auch im Endoplasmatischen Retikulum. Damit ist die Mitochondriendichte und Mitochondrienfunktion einer Zelle, die gerade bei chronisch-inflammatorischen Prozessen und anhaltend oxidativem Milieu signifikant vom Normalwert abweichen kann¹¹, ein nicht unwesentlicher Faktor für eine funktionierende VD-Regulation.



Eine Stimulation der CYP27B1 und damit der Konversion von 25(OH)D in 1.25(OH)₂ erfolgt vor allem durch proinflammatorische Signale. Hierzu zählen bestimmte Zytokine (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α und IFN-γ)¹² bzw. TLR- bzw. NOD-aktivierende mikrobielle Stimuli (z.B. LPS oder Viren)¹³. Hintergrund ist die Induktion von AMP's^{14,15} (Antimikrobielle Peptide, z.B. Defensin) und Stickoxiden (NO)¹⁶ durch 1.25(OH)₂, die wiederum entscheidend für die Abwehr der auslösenden infektiösen Faktoren sind. Als Faustregel kann gelten: Je inflammatorischer das Milieu, desto ausgeprägter die Konversion von 25(OH)D in 1.25(OH)₂.

Membranäre und intrazelluläre Vitamin-D-Rezeptoren

GEBUNDENES UND UNGEBUNDENES VITAMIN D

VD als lipophiler Metabolit liegt im Körper vor allem Proteingebunden vor. Für den Transport in der Blutbahn steht als spezifischer Carrier das Vitamin-D-bindende-Protein (VDBP) und, in deutlich geringerem Maß, Albumin als unspezifischer Carrier zur Verfügung. Dies gilt sowohl für 25(OH)D als auch 1.25(OH)₂. Beide erreichen entsprechend primär an ihren Carrier gebunden

die Zielzelle. Dieser zunächst banale Kontext ist von entscheidender Bedeutung, da freies 1.25(OH)₂ entweder dem lokalen Konzentrationsgefälle folgend durch die Membran diffundiert oder an membranständige Rezeptoren bindet (MARRS, *Membrane Associated Rapid Response Steroid Receptor*). VDBP-gebundenes VD gelangt dagegen über den Megalintransporter und gebunden an den Carrier ins Zytoplasma (vgl. Abb. 1). Leider erlauben die gängigen Laboruntersuchungen keine Differenzierung in gebundenes und ungebundenes VD, unabhängig davon ob es sich um 25(OH)D oder 1.25(OH)₂ handelt. Sofern dieses Perspektive überhaupt Berücksichtigung findet, geschieht dies vor allem in Form einer Extrapolation: Die Gesamtspiegel der einzelnen VD-Metabolite im Plasma werden bestimmt und die gebundene Fraktion anhand der Spiegel von VDBP und Albumin errechnet¹⁷. Wie wir im folgenden Abschnitt sehen werden, ist das Verhältnis zwischen gebundenem und ungebundenem VD allerdings von nicht unerheblicher Bedeutung bezüglich der Frage, welche Effekte in der Zielzelle ausgelöst werden. Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, dass zwar die Spiegel der Bindeproteine (VDBP, Albumin) die Spiegel der zirkulierenden VD-Metabolite regulieren¹⁸, diese aber umgekehrt keinen Einfluss auf die Bildung der Bindepro-

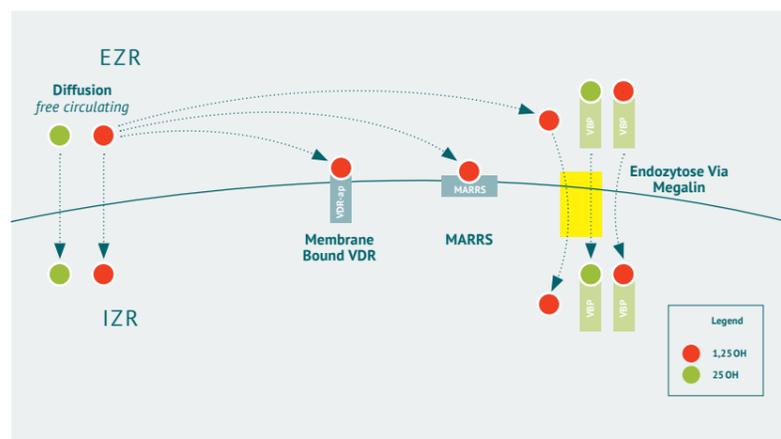


Abbildung 1: Transmembranärer Transport von Vitamin D

teine haben¹⁹. Die Albuminproduktion unterliegt anderen Regulationsfaktoren und die Synthese von VDBP erfolgt konstant in der Leber. Schwankungen des VDBP-Spiegels finden sich nur in bestimmten Situationen und unabhängig vom VD-Stoffwechsel, z.B. im Rahmen einer Estrogentherapie oder eines nephrotischen Syndroms²⁰. Ein hohes Angebot an Bindeproteinen senkt folglich die Fraktion des frei zirkulierenden VD, während ein erhöhtes Angebot an VD nicht automatisch zu einer Erhöhung der Bindekapazität führt, sondern zu einer Erhöhung des freien VD. Wird beispielsweise eine VD-Hochdosistherapie durchgeführt oder kommt es aus noch zu untersuchenden Gründen zu einer vermehrten Bildung von 1.25(OH)₂, so kann hieraus vermehrt freies VD entstehen. Dieser Zusammenhang verdient wesentlich mehr Aufmerksamkeit als ihm momentan zuteil wird. Wichtiger als die Frage nach den absoluten VD-Spiegeln ist die Frage nach der Ratio zwischen 25(OH)D und 1.25(OH)₂ sowie zwischen freiem und gebundenem VD. Da eine direkte und umfassende Aufschlüsselung der einzelnen Fraktionen labortechnisch momentan noch nicht zur Verfügung steht, muss sich der Therapeut indirekter Messmethoden bedienen, um hier Licht ins Dunkel zu bringen. Möglichkeiten bieten hier die Analyse der VD-Ratio, optimalerweise in Verbindung mit Zytokinprofilen (vgl. Abschnitt *VDR-Blockade*).

MEMBRANÄRE SIGNALKASKADE

Die membranäre, MARRS-getragene Wirkung von VD unterscheidet sich diametral von der VDR-getragenen epigenetisch-nukleären. MARRS organisiert u.a. den Einstrom von Calcium in die Zelle und aktiviert Osteoklasten (deren VDR-Expression physiologischerweise extrem niedrig ist)²¹. Der Anstieg des intrazellulären Calciums kann je nach Zelltyp unter anderem zur vermehrten Bildung von NF-κB und der zugehörigen pro-inflammatorischen

Zytokine führen^{22,23}. So konnte unter anderem auch gezeigt werden, dass die Hemmung des MARRS²¹ bzw. des Calciumeinstroms die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (PIC) hemmt²⁴. Der MARRS steht dabei in Konkurrenz zum intrazellulären VDR: So konnte gezeigt werden, dass maligne Zellen mit MARRS-Knockout stärker auf eine VD-Behandlung ansprechen, mit deutlich verlangsamter Zellteilungsrate²⁵. Ebenfalls relevant im Kontext onkologischer Erkrankungen: MARRS ist in der Lage Tyrosinkinasen zu aktivieren²⁶, in vielen malignen Zelllinien ein wichtiges promotisches Signal. Generell ist während der Carzinogenese eine Abnahme der VDR-Expression zu beobachten²⁷. Mittels Translokation ins Zytoplasma interagiert das MARRS-Protein mit NFκB und kann auf diesem Weg wiederum proinflammatorisch, aber auch differenzierend wirken²⁸. Das Phänomen einer dominierenden MARRS-Aktivität bei niedriger VDR-Expression ist für unsere Betrachtung von entscheidender Bedeutung, da es die Wirkung von VD umkehren kann. Pro-mitotisch statt antiproliferativ, proinflammatorisch statt Toleranzfördernd, pro-oxidativ statt reduktiv²⁹ und osteolytisch statt osteoprotektiv. Entscheidend für die Weichenstellung der Signalkaskade sind dabei folgende Faktoren:

- Expression und Verhältnis von MARRS zu VDR in der Zielzelle
- Verfügbarkeit von freiem 1.25(OH)₂ an der Zellmembran und damit
- Das Verhältnis von Proteingebundenem VD zu freiem VD im Plasma

Je geringer die VDR-Expression, je größer die Fraktion an freiem VD und je höher der Anteil von 1.25(OH)₂ am Gesamt-Vitamin-D, desto eher und desto stärker kommt es zu einem Ansprechen des MARRS mit membranärer Wirkung an Stelle des VDR mit nukleärer epigenetischer Wirkung.

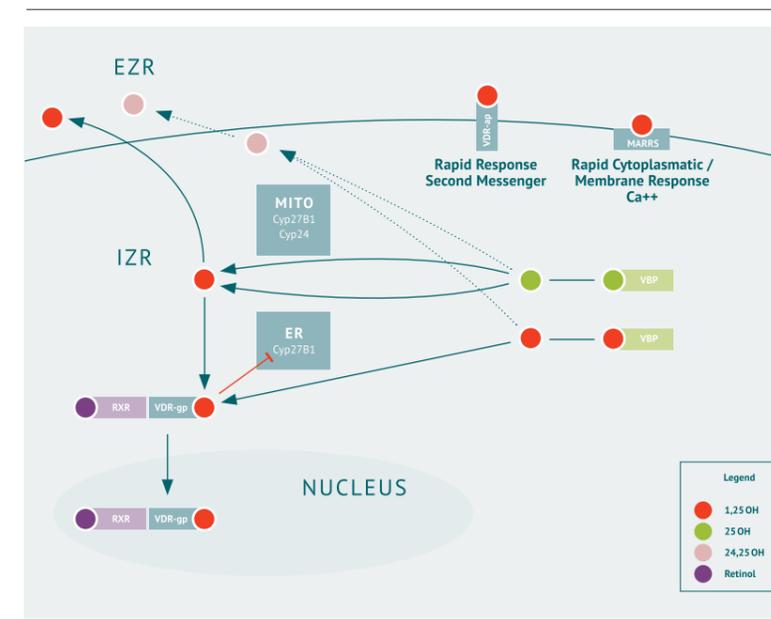


Abbildung 2: VDR/RXR als nukleäre Transkriptionsfaktoren

INTRAZELLULÄRE SIGNALKASKADE

Physiologischerweise gelangt das Gros des VD gebunden an VDBP in die Zelle, wo dann mittels der CYP27/CYP24-Ration über den weiteren Weg entschieden wird (vgl. Abb. 1). Sind die entsprechenden Stimuli gegeben, wird 1.25(OH)₂ im Zytoplasma freigesetzt und im weiteren Verlauf an den VDR binden. Dieser findet ungesättigt sich sowohl im Zytoplasma als auch im Zellkern. Letzteres ist insofern bedeutsam, als der ungesättigte VDR bereits als negativer Transkriptionsfaktor fungiert, in dem er an der DNA Zielstrukturen blockiert (Repressorfunktion). Um nun seine Rolle als positiver Transkriptionsfaktor auszufüllen (Aktivator), müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein. Zum ersten muss der VDR mit 1.25(OH)₂ gesättigt werden. Zum zweiten, und dies wird in der Betrachtung gerne vernachlässigt, benötigt der VD-gesättigte VDR einen Co-Aktivator: RXR. Dieser ist analog zur Paarung VDR/VD ein Rezeptor für Vitamin A in Form von Retinol. Eine suffiziente Transkriptionssteuerung durch VD setzt daher zwingend eine ausreichende Verfügbarkeit von Retinol zur Sättigung des RXR voraus¹⁰:

Im Gegensatz zur MARRS-Aktivierung vermittelt der VDR vor allem genomische Wirkung, während ersterer über Second messenger zytoplasmatische Wirkung entfaltet. Dabei gilt es zu beachten, dass die dem VD zugeschriebenen physiologischen Effekte auf dem genomischen Signalweg über VDR beruhen. Wir erinnern und an das bereits erwähnte Beispiel: Osteolyse via MARRS versus Osteosynthese via VDR.

Vitamin D und das Immunsystem

ÜBERSICHT

In der Einleitung wurde schon betont, das pauschale Aussagen zu VD und Immunsystem der Wirklichkeit in keiner Weise gerecht werden. Tatsächlich ist die Wirkung von VD auf unser Immunsystem hochdifferenziert, eine detaillierte Behandlung der zahlreichen Effekte und ihrer Wechselwirkungen untereinander würde den Rahmen dieser Publikation bei weitem sprengen, hier steht inzwischen eine

Fülle an weitergehender Literatur zur Verfügung. Zwar gilt nach wie vor das eine ausreichende Versorgung von VD (Im Sinne des 25(OH)D-Spiegels) vor Infektionen schützt³⁰ und niedrige VD-Spiegel umgekehrt das Risiko für Infektionen erhöht. Dies konnte beispielsweise ganz aktuell wieder für SARS-Cov2 gezeigt werden³¹. Dennoch ist dies nur eine grobe Vereinfachung, die Realität kann hiervon im Einzelfall ganz erheblich abweichen. Es ist daher von entscheidender Bedeutung, nicht nur eine grobe Vorstellung der Gesamtsituation zu haben, sondern auch bestimmte Details stärker zu berücksichtigen. Die folgenden Ausführungen gelten für eine intakte Signalkaskade im Sinne der 1.25(OH)₂/VDBP-VDR-Achse. Generell führt VD zu einer Aktivitätssteigerung im unspezifischen Immunsystem, während es im spezifischen zu einer Toleranzsteigerung kommt: Konkret werden Makrophagen/Monozyten¹² (MC) und Natürliche Killerzellen (NK) stimuliert, während wichtige Vertreter der spezifisch-zellulären Abwehr gehemmt werden, u.a. Th1-Helferzellen³², Th17-Helferzellen und Dendritische Zellen (DC). Zudem steigert VD die Aktivität tolerogen wirkender Lymphozyten, so zum Beispiel Regulatorische T-Zellen (T-Reg) und IL-10-sezierende Th2-Lymphozyten³³.

Im Kontext der noch zu diskutierenden VDR-Blockade müssen wir uns zumindest mit einigen Detailspekten näher befassen:

VITAMIN D UND MAKROPHAGEN

Makrophagen sind zusammen mit neutrophilen Granulozyten Träger der primären Immunantwort. Ihre Aufgabe besteht in der Vernetzung der unspezifischen mit der spezifischen Abwehr. Dies erfolgt im Wesentlichen durch Antigenprozessierung und Antigenpräsentation im Rahmen der Phagozytose-tätigkeit sowie Rekrutierung von NK. Diese wird durch VD angeregt. Im Unterschied zu DC kann die Antigenpräsentation der MC nur eine bereits bestehende Immunität der Lymphozyten reaktivieren (Aktivierung von T-Gedächtnis und Plasmazellen mit anschließender Produktion antigenspezifischer CD8-Lymphozyten und Antikörper), nicht jedoch die Spezialisierung auf ein neues Antigen induzieren. Zu beachten ist zudem, dass VD innerhalb der MC-Population vermehrt den M2-Phänotyp induziert³⁴. Diese Polarisierung zeichnet sich durch eine geringere Produktion von Radikalen (ROS), Stickoxiden (NO) und PIC (u.a. IL-6, TNF- α , IFN- γ) im Vergleich zum M1-Phänotyp aus. Dieser wiederum vor allem durch PIC und TLR-7-Agonisten wie LPS induziert³⁵.

VITAMIN D UND AMP

Im Falle einer Infektion sind die betroffenen Zellen und in nochmals höherem Maße aktivierte Immunzellen in der Lage, sogenannte Antimikrobielle Peptide (AMP) zu exprimieren. Diese sind gerade in der frühen Phase einer Infektion von entscheidender Bedeutung, um eine exponentielle Vermehrung des Erregers zu unterbinden, Immunkomponenten zu rekrutieren und im Weiteren die Antigengewinnung zu unterstützen³⁶. AMP sind dabei nicht nur gegen Bakterien wirksam, sondern auch gegen eine Vielzahl von Viren³⁷. Der wesentliche Stimulus zur Bildung von AMP ist die Reizung von Toll-like-receptors (TLR) durch Erkennung mikrobieller Komponenten, die via Bildung von 1.25(OH)₂ und daran anschließend über den VDR die Transkription der AMP-codierenden Gene einleitet¹⁵. Dies ist sicherlich ein Teil der Erklärung, warum insuffiziente VD-Spiegel negativ mit dem allgemeinen Infektionsrisiko korrelieren. Festzuhalten ist an dieser Stelle vor allem die Erkenntnis, dass eine suffiziente AMP-Synthese nur unter der Bedingung einer ausreichenden Translokation von 1.25(OH)₂-gesättigtem VDR in den Zellkern stattfinden kann. Inadäquate Spiegel an 1.25(OH)₂, VDR, RXR und/oder Retinol führen automatisch zu einer eingeschränkten AMP-Bildung.

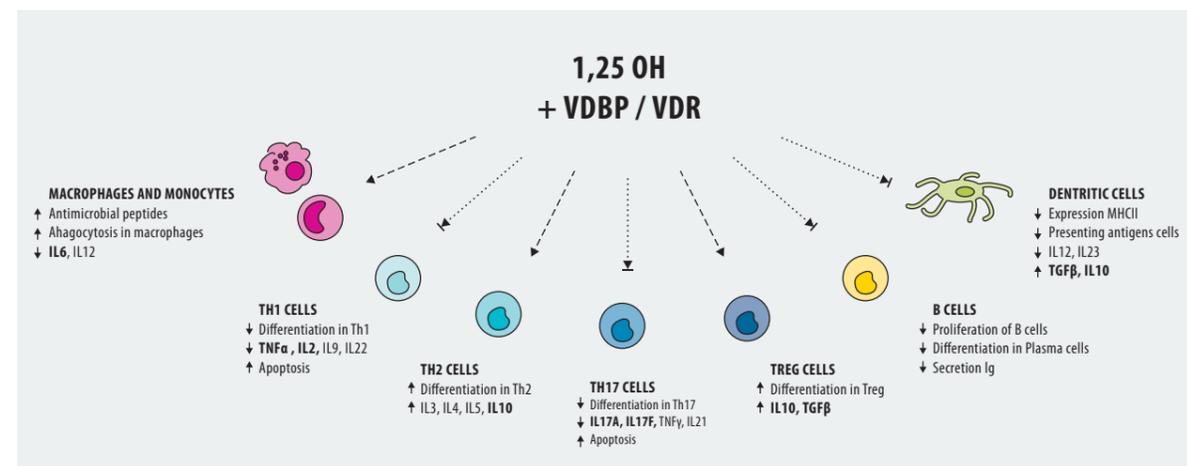


Abbildung 3: Wirkung von Vitamin D auf spezifische und unspezifische Abwehr

VITAMIN D UND NF- κ B

Der Transkriptionsfaktor NF- κ B (Nukleärer Faktor kappa B) besitzt eine Schlüsselposition in der Bildung von Zytokinen, Chemokinen und Stoffwechselmodulatoren als Reaktion auf eine Infektion³⁸. Neben der Aktivierung von TLR und NOD regen PIC wie TNF, IL-1, IL-2, IL-6 die Bildung von NF- κ B an, das wiederum deren Freisetzung massiv erhöht. Der NF- κ B-Signalweg ist einer der mächtigsten proinflammatorischen Signalwege überhaupt. Entsprechend ist es von enormer Bedeutung, diese Kaskade einer strengen Regulation zu unterwerfen. Im Falle einer Dysregulation drohen anhaltende und/oder überschießende Entzündungsreaktionen. Verblüffender Weise zeigt sich ausgerechnet an dieser Stelle eine erstaunliche Vulnerabilität. Sowohl die Hemmung der NF- κ B-Aktivierung durch TLR, als auch die Hemmung der NF- κ B-Aktivität durch negative Rückkopplung erfolgen via SOCS1 (*Suppressor of cytokine signaling 1*). Nun wird dieser aber durch NF- κ B selbst gehemmt. Anders formuliert: NF- κ B hemmt seine eigene Hemmung. Mögliche Folge: Eine enthemmte NF- κ B-Aktivität. Entscheidend für die erfolgreiche Modulation durch SOCS1 ist die NF- κ B-induzierte Unterdrückung der SOCS1-Hemmung durch 1.25(OH)₂/VDR³⁹. Nur so kann eine ausreichende Kontrolle der PIC-Freisetzung gewährleistet werden:

Ist die VD-VDR-Achse kompromittiert, droht nicht nur generell die unkontrollierte Freisetzung von proinflammatorischen Signalen, sondern auch die Potenzierung dieses Effekts durch unzureichende AMP-Expression. Die prolongierte und gesteigerte Freisetzung von PIC wäre die Folge, mit kurz-, mittel- und langfristig äußerst negativen Folgen. Die Risiken für akute Hyperinflammation (vgl. Zytokinsturm bei Covid-19), Chronic- und Silent inflammation sowie Autoimmunität würden deutlich steigen. Das Phänomen, anamnestisch auf bestimmte Infektionen zu stoßen, die dann den

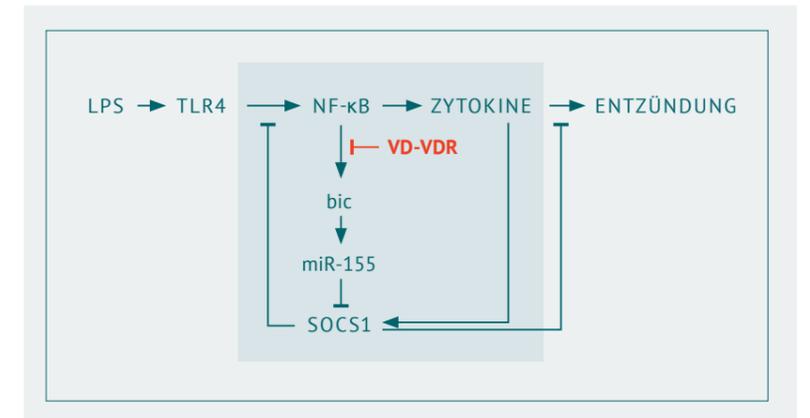


Abbildung 4: Vitamin D kontrolliert die NF- κ B-Aktivität; nach Chen, 2013

Startschuss für eine chronisch-inflammatorische Erkrankung markieren ist aus der Praxis wohlbekannt. Vor allem bestimmte intrazelluläre Erreger finden sich hier überproportional häufig (EBV, CMV, Borrelien, etc.). Epidemiologisch korreliert eine unzureichende VD-Versorgung bekanntlich mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunerkrankungen⁴⁰. Die bisherigen Ausführungen erlauben bereits erste Schlüsse warum dem so ist: Toleranzminderung im spezifischen Immunsystem, erhöhte Infektionsrisiken und gesteigerte Bereitschaft zu Hyperinflammation bilden eine gekonnt ungünstige Gemengelage. Dabei haben wir bisher eine intakte VDR-Signalkaskade vorausgesetzt. Was aber wenn diese gar nicht gegeben ist?

Die VDR-Blockade: Perfect Storm

Im Englischen bezeichnet «Perfect Storm» das Entstehen einer außergewöhnlich ungünstigen Situation aus der Kombination mehrerer, an sich bereits ungünstigen Faktoren. Im deutschen Sprachgebrauch entspräche dem der GAU – größter anzunehmender Unfall. Um einen solchen handelt es sich bei der VDR-Blockade. Oder, um mit den unsterblichen Worten von Jürgen

Wegmann zu sprechen: «Erst hatten wir kein Glück und dann kam auch noch Pech dazu».

ZUR BEGRIFFLICHKEIT

Aus Sicht des Autors ist der Begriff einer Blockade etwas unglücklich gewählt, da dieser allzu leicht eine gedankliche Assoziation in dem Sinn hervorruft, der VDR werde physisch durch Bindung wie auch immer gearteter Metabolite blockiert. Derlei konnte bisher nur in Computermodellen gezeigt⁴¹, nicht aber in vivo bestätigt werden. Worum es nach Stand der Forschung vielmehr geht, ist die verminderte Verfügbarkeit des VDR-Proteins in Folge einer reduzierten Expression desselben. Was also tatsächlich blockiert ist, ist der VD-VDR-Signalweg. In diesem Sinne haben wir auch bereits zwei Varianten der VDR-Blockade kennengelernt: Einmal die Verlagerung der 1.25(OH)₂-Wirkung weg von der genomischen, VDR-getragenen – hin zu einer membranär, MARRS-getragenen. Hintergrund hier war das vermehrte Auftreten von freiem 1.25(OH)₂ durch ein Missverhältnis der VD-Metabolite zu ihren Bindeproteinen, im Speziellen dem VDBP. Zum zweiten die mangelnde Sättigung des VDR-Cofaktors RXR mit Retinol. Wir wollen uns nun den direkten Expressionsmodulierenden Faktoren zuwenden.

DIE VITAMIN-D-RATIO

Auf die allgemein anerkannte epidemiologische Binsenweisheit, das niedrige VD-Spiegel mit erhöhten Erkrankungsrisiken für eine breite Palette an chronischen Erkrankungen einhergeht, wurde bereits mehrfach hingewiesen. Detailliertere Untersuchungen haben diesbezüglich aber interessante Beobachtungen ergeben. So konnten Chung et al 2011 zeigen, dass niedrige 25(OH)D-Spiegel zwar das Risiko für das Auftreten diverser Erkrankungen erhöhen, im eingetretenen *Erkrankungsfall* aber die therapeutische Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels keinen signifikanten klinischen Benefit erzielt⁴². Zu einem ähnlichen Ergebnis kam ein vielfach beachtetes, in Lancet publiziertes Review 2014. Autier et al⁴³ kamen hier zum Ergebnis, das niedrige 25(OH)D-Spiegel mit dem vermehrten Auftreten chronisch-inflammatorischer Prozesse korrelieren, umgekehrt aber die forcierte Gabe von 25(OH)D keinen positiven Effekt auf die Betroffenen hatte. Analoge Erkenntnisse gibt es auch für kardiovaskuläre Erkrankungen⁴⁴. Mangel an VD ist also offensichtlich ein Problem, die VD-Gabe aber nicht zwingend eine Lösung – zumindest nicht bei erfolgter Entwicklung der Pathophysiologie auf ein klinisches Niveau. Wegweisend war schließlich die Beobachtung, dass sich bei Patienten mit klinischen Manifestationen, im speziellen bei chronisch-inflammatorischen und autoimmunen Pathologien, nicht nur die zu erwartenden niedrigen 25(OH)D-Werte fanden, sondern gleichzeitig *erhöhtes* 1.25(OH)₂. Darüber hinaus ließ sich eine sehr starke positive Korrelation zwischen klassischen Entzündungsmarkern wie CK und CRP mit dem Spiegel von 1.25(OH)₂ feststellen⁴⁵. Vereinfacht gesagt: Je mehr Calcitriole sich messen ließen, desto entzündeter war der Patient. Blaney et al konnten zeigen, dass bei Autoimmunpatienten und Patienten mit CFS erhöhtes Calcitriol wesentlich prävalenter war als vermindertes Calcidiol⁴⁶. Da in *allen* untersuchten Fällen trotz erhöhtem 1.25(OH)₂ *keine* Hypercalcämie feststellbar war, postulierten die Autoren eine unzureichende Signaltransduktion via VDR. Der positive Effekt einer VDR-Expressionssteigerung, bzw. der negative Impact eines VDR-Mangels auf Autoimmunerkrankungen ist sehr gut belegt: So konnte gezeigt werden das VD nur dann effektiv vor Autoimmunerkrankungen schützt, wenn ausreichend VDR vorhanden ist⁴⁷. Die Idee einer VDR-Blockade war damit geboren. Damit rückte die VDR-Verfügbarkeit und dessen Expression in den Fokus des Interesses. Hier hatte der australische Wissenschaftler Trevor Marshall bereits einige Jahre zuvor in beachtenswerter, aber lange Zeit wenig beachteter, Pio-

nierarbeit entscheidende Erkenntnisse gewonnen. Seine initiale Beobachtung, das bestimmte Angiotensin-Rezeptor-Blocker neben ihrer eigentlichen Wirkung erstaunliche immunmodulatorische Effekte aufwiesen⁴⁸ brachten ihn schließlich zu einer wesentlich umfassenderen Erkenntnis. Während zahlreichen Erreger in der Lage sind, durch die Verminderung der VDR-Expression wesentliche Teile der Immunantwort zu unterdrücken und so eine persistierende, chronische Infektion auszulösen können eben diese Infektionen durch interventionelle Restitution der VDR-Expression erfolgreich bekämpft werden⁴⁹. Das daraus entstandene Marshall-Protokoll zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und chronischen Infektionen basiert im Wesentlichen auf drei Komponenten: Zum einer der Reduktion intrazellulärer Erreger durch Antibiose (empfohlen werden je nach Ausgangslage Minocyclin, Clindamycin, Bactrim und Declomycin) um die VDR-Repression zu mindern. Zum anderen dem Angiotensin-Rezeptor-Antagonist Olmesartan um die VDR-Expression zu erhöhen. Zum Dritten, und dies ist von ebenso entscheidender Bedeutung: Die Vermeidung der Einnahme von 25(OH)D. Dies ist auf den ersten Blick erklärungsbedürftig, wird doch gemeinhin dessen niedriger Spiegel als das Hauptproblem angesehen. Tatsache ist

aber, dass bei gegebenem VDR-Mangel die betroffene Zelle mit einer Hochregulation der 25(OH)D-Konversion zu 1.25(OH)₂ reagiert. Die Folge ist ein regelrechter 1.25(OH)₂-Exzess. Dieser wiederum hemmt die Expression des VDR⁵⁰. Zudem ist im Kontext einer chronischen Infektion davon auszugehen, dass durch PIC die Aktivität der CYP27B1 gesteigert ist, also bereits eine basal erhöhte 1.25(OH)₂-Bildung vorliegt, verschärft durch die bereits beschriebene Problematik bzgl. AMP und NfκB. Es ist daher dringend geboten, den VD-Status des Patienten detaillierter zu parametrieren. Zusätzlich zur Bestimmung des 25(OH)D-Spiegels muss 1.25(OH)₂ geprüft werden und beide in ein Verhältnis gesetzt werden. Nur so lässt sich die überschießende und letztlich immunkompromittierende sowie proinflammatorische Bildung von 1.25(OH)₂ identifizieren. Der Quotient 1.25(OH)₂/25(OH)D sollte dabei optimalerweise <1 liegen. Jede Erhöhung der Ratio über diesen Wert korreliert positiv mit den genannten Problemen und kann eine VDR-Blockade anzeigen. Sei es vor dem Hintergrund einer verstärkten MARRS-Aktivierung (Stichwort freies 1.25(OH)₂), Retinol-Mangel (RXR) oder einer VDR-Expressionsminderung. Die alleinige Messung von 25(OH)D ist im besten Fall nicht aussagekräftig. Zumal an dieser Stelle noch ein weiterer Faktor beachtet werden muss: Das Problem der Referenzbereiche. Diese berücksichtigen häufig nicht das Phänomen VDR-Blockade. Konkret liegen v.a. die Grenzwerte von 1.25(OH)₂ deutlich zu hoch, zum Teil bei >200pmol/l. Tatsächlich korreliert 1.25(OH)₂ bereits ab 110pmol/l mit Entzündungsmarkern wie CK und CRP⁴⁵. In Summe ergeben sich daraus folgende Referenzbereiche für die einzelnen Parameter:

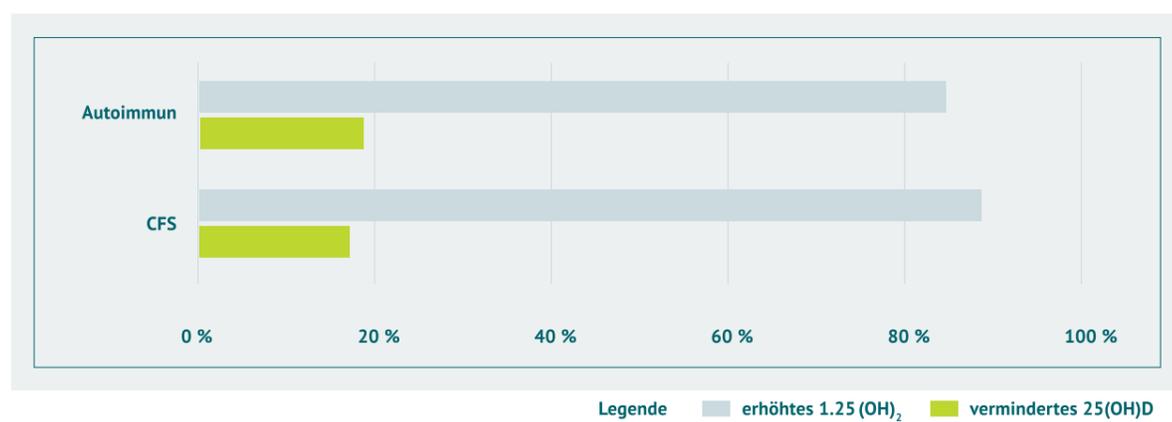


Abbildung 5: 1.25(OH)₂-Überschuss und 25(OH)D-Mangel als Gesundheitsmarker

DIREKTE MODULATION DER VDR-EXPRESSION

Die VDR-Expression wird durch eine Vielzahl an Faktoren moduliert, sowohl im physiologischen als auch im pathophysiologischen Sinn. Hier besteht noch enormer Forschungsbedarf, um zu einem umfassenderen Bild zu gelangen. Die Frage beispielsweise, welche Medikamente und Wirkstoffe zu einer vermehrten oder verminderten VDR-Expression führen, dürfte in nicht wenigen Fällen zu einer Neubewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses führen. Hier soll nur kurz auf einige bekannte, klinisch relevante Faktoren hingewiesen werden. Eine Hemmung der VDR-Expression erfolgt unter anderem durch zahlreiche, hochprävalente Erreger (z.B. EBV⁵¹, Borrelien und CMV⁵², Mycobacterien⁵³ oder Aspergillus⁵⁴), auch der gestörten Zusammensetzung des komensalen Mikrobioms kommt im Sinne der bakteriellen Translokation und Produktion von epigenetisch modulierender miRNA eine enorme Bedeutung zu⁵⁰. Prinzipiell ist davon auszugehen das alle intrazellulären Erreger die Hemmung der AMP-Synthese via VDR-Expressionsminderung als wesentliche Überlebensstrategie in mehr oder weniger großem Umfang nutzen. Auch körpereigene Signale können sowohl direkt (klassisch: TNF-α⁵⁵) als auch indirekt (exzessive 1.25(OH)₂-Bildung, vgl. PIC und CYP27B1) zu diesem Problem beitragen. Gerade wenn eine vermehrte Konversion von 25(OH)D zu 1.25(OH)₂ zu beobachten ist (erhöhte VD-Ratio, speziell mit hohen bis erhöhten 1.25(OH)₂-Werten bei normalen bis niedrigen 25(OH)D-Werten) ist die Gabe von VD *kontraindiziert*. Dadurch würde das Problem der durch den 1.25(OH)₂-Exzess induzierten VDR-Expressionsminderung noch zusätzlich aus-

	1.25(OH) ₂	25(OH)D
Mol	48 – 110 pmol/l	50 – 120 nmol/l
g	20-46 pg/l	21-50 ng/l
VD-Ratio	< 1	

Abbildung 6: Angepasste Referenzbereiche mit Berücksichtigung der VDR-Blockade

geweitet. Vitamin D würde unter diesen Bedingungen proinflammatorisch und immunkompromittierend (AMP-Bildung!) wirken. Chronisch-inflammatorischen Pathologien sowie etwaig vorhandenen Infektionen (speziell intrazellulär) würde so letztlich Vorschub geleistet. Allein vor diesem Hintergrund ist es zwingend erforderlich, vor jeder VD-Substitution die VD-Ratio zu prüfen. Förderlich auf die Expression wirken sich neben dem bereits Olmesartan einige weitere Metabolite aus. Hier ist vor allem Butyrat zu nennen, eine SFCA die von unserem Mikrobiom gebildet wird⁵⁶. Während also eine Dysbiose mit verminderter Butyratbildung ein Problem für die VDR-Achse darstellt, kann im Einzelfall eine präbiotische Intervention mit SCFA-Vorstufen ein wichtiger Teil der Lösung sein.

INDIREKTE MODULATION DER VDR-EXPRESSION

Auch indirekte Ansätze sind geeignet, die VDR-Expression zu normalisieren. Überlegung hier ist die Ausschaltung von Expressionshindernissen. Interventionsmöglichkeiten bestehen dabei auf mehreren Ebenen. Beispielsweise kann auf Faktoren geprüft werden die zu einer Überaktivierung der CYP27B1 und damit zu einem 1.25(OH)₂-Exzess beitragen. Im Falle eines Positivbefunds wäre deren Neutralisation ein wichtiger Teil der Therapie:

- Nitrosativer Stress (NO und ONOO); bewehrte Antidote sind Methylkobalamin und Curcumin
- LPS (klassisch: Leaky Gut); schnelle Reduktion z.B. durch Salutosil®
- PIC; hier können mittels TNF-α-Hemmtests geeignete Wirkstoffe identifiziert werden, klassisch z.B. Polyphenole
- Unzureichende Calciumversorgung (führt zur Ausschüttung von Parathormon, das wiederum massiv die CYP27B1 anregt); Lösung ist die Gabe von Calcium (zusammen mit Magnesium und Vitamin K2)

Dem Problem eines $1.25(\text{OH})_2$ -Exzesses kann zudem begegnet werden, indem man exogenes VDBP zur Verfügung stellt (z.B. BIC Immun®). In einer hervorragenden Studie konnte Kongsbak 2014 zeigen, das VDBP die überschießende Bildung von $1.25(\text{OH})_2$ ebenso hemmt, wie die Freisetzung von PIC⁵⁷. Durch die Bindung von freiem $1.25(\text{OH})_2$ kann außerdem einem vermehrten Ansprechen des MARRS entgegengewirkt werden. Dies ist von großer Bedeutung, da der MARRS-induzierte Anstieg von Calcium in der Zelle nicht nur proinflammatorisch wirkt, sondern zusätzlich die VDR-Expression hemmt⁵⁸.

DAS BODI-PROTOKOLL

Aus der Beobachtung, dass die Gabe von VDBP speziell bei Patienten mit inflammatorischen Indikationen und CFS eine deutliche Verbesserung nicht nur der Laborparameter sondern auch der klinischen Situation mit sich bringt, entwickelte der Münchner Arzt Christian Burghardt ein Protokoll zur umfassenden Versorgung der VDR-Blockade. Nach der von ihm geleiteten Einrichtung BODI-Protokoll benannt, versucht es möglichst viele der, im bisherigen erläuterten, Faktoren zu berücksichtigen. Hauptkomponente ist das VDBP. Seine Aufgaben sind die Bindung von freiem, exzessivem $1.25(\text{OH})_2$, damit verbunden die Wirkungsverlagerung vom MARRS zum VDR sowie die Reduktion der intrazellulären Hypercalcämie. Als zweite Komponente deckt ein Mineralstoffmix aus Ca, Mg und Bor die systemische Regulation über PTH ab: Durch ein entsprechendes extrazelluläres Calciumangebot wird eine anhaltende PTH-Aktivität verhindert, die Konversion von $25(\text{OH})\text{D}$ zu $1.25(\text{OH})_2$ nimmt dadurch ab. Zusätzlich kommen die lipophilen Vitamine ADEK zum Einsatz. Vitamin A (in bereits bioverfügbarer Form) gewährleistet die Sättigung des Co-Rezeptors RXR, Vitamin E wirkt oxidativen und nitrosativen Stimuli entgegen und Vitamin K₂ unterstützt die

Calcium-Homöostase. Vitamin D wird dabei sehr niedrig gehalten (<2.000 IU/d) um eine etwaig noch bestehende vermehrte VD-Konversion nicht zu befördern. Schließlich umfasst das Protokoll auch den Einsatz einer phytotherapeutischen Komplexmischung bakteriostatischen und virustatischen Eigenschaften. Deren Aufgabe ist es, die Funktion der Antibiotika im Marshall-Protokoll zu übernehmen, d.h. etwaig vorhandene intrazelluläre Erreger zu eliminieren. Die Vorteile gegenüber dem Marshall-Protokoll liegen auf der Hand:

- Auf Mikrobiombelastende und potentiell Mitochondrientoxische Antibiotika wird verzichtet.
- Eine zentrale Dysregulation durch PTH im Rahmen einer gestörten Ca-Homöostase wird abgedeckt.
- Wichtige Modulatoren wie RXR/ Vitamin A, MARRS und die Hemmung von NF- κ B finden Berücksichtigung.
- Die Hauptwirkung basiert mit VDBP auf einem körperanalogen Protein aus natürlichen Quellen.

ZUSAMMENFASSUNG DER DIAGNOSTIK

Eine zwingende Erkenntnis aus dieser Betrachtung des VD-Stoffwechsels muss sein, dass eine suffiziente Diagnostik weit über die Messung von $25(\text{OH})\text{D}$ hinausgeht. Mindestanforderung ist die VD-Ratio, und hier die laborunabhängige Limitierung des $1.25(\text{OH})_2$ auf <110nmol/l. Zusätzlich kann noch der Ca-Spiegel bestimmt werden. Liegt Calcitriol erhöht vor während Calcium gleichzeitig normal oder niedrig ist, so kann dies nur durch eine VDR-Blockade erklärt werden. Diese einfachen Messungen zeigen zumindest zuverlässig potentielle Probleme im Sinne einer VDR-Blockade an – nicht aber den pathophysiologischen und ätiologischen Hintergrund. Um hier Informationsgewinn zu erzielen ist eine breitere Herangehensweise erforderlich: Zytokinprofile, Nitrostressprofile,

NK Aktivität, die Prüfung auf LPS, intestinale Permeabilitätsmarker und ein Mikrobiomstatus. Zu diesem sei noch gesagt, dass eine Kulturuntersuchung deutlich zu kurz greift, vielmehr müssen Metagenom und Metabolom (Butyrat!) geprüft werden. In der Zukunft werden Proteomic und mRNA-Expressionsprofile mittels NGS (Next generation sequencing) nochmals wesentlich tiefere Einblicke gewährleisten, momentan ist dies aber noch auf die Forschung beschränkt.

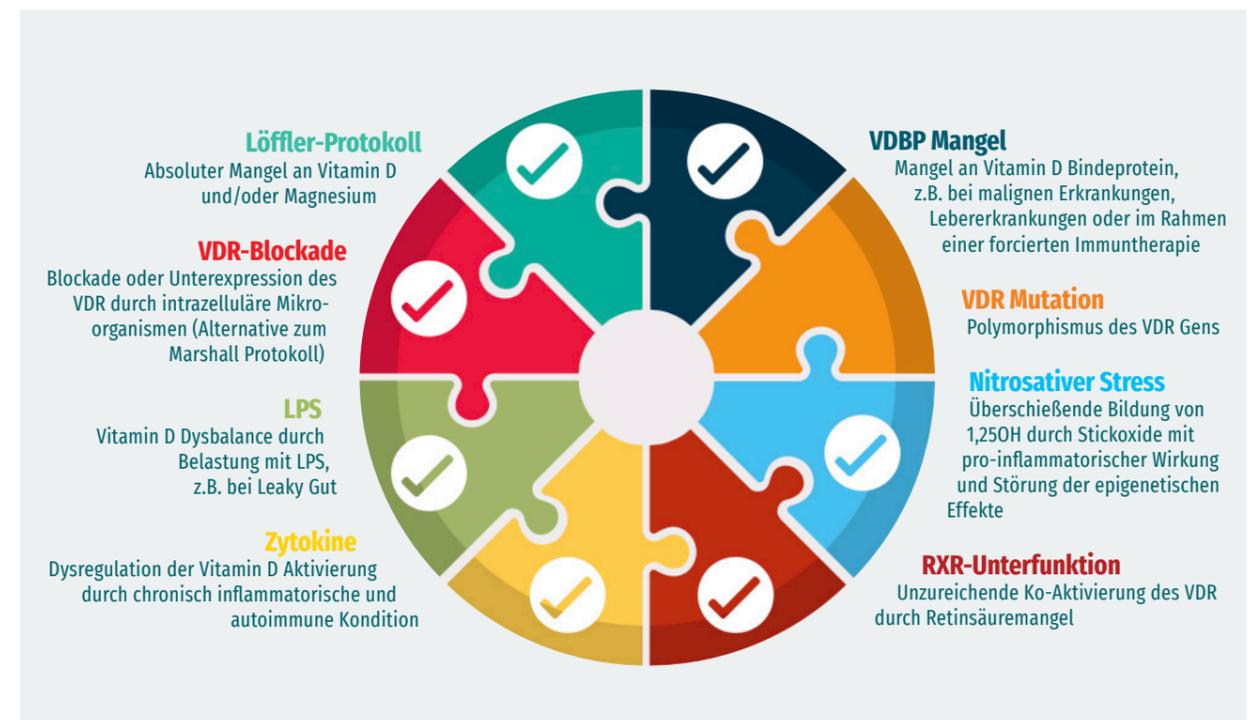
Synthese

AUSBLICK AUF DIE THERAPIE

Egal für welches Behandlungsprotokoll man sich im Anschluss an die Identifikation einer VDR-Blockade entscheidet (Marshall, BODI), klar muss sein, dass die Strategie in den allermeisten Fällen nicht die höherdosierte Gabe von VD sein kann. Verfolgt man die Zytokinprofile von Patienten, so stellen sich Tagesdosen von >5.000 IU häufig als problematisch heraus. Nicht im Sinne akuter Komplikationen (die häufig beschworenen hypercalcämischen Krisen finden schlicht nicht statt, Mangels VDR-Signaltransduktion). Aber in dem Sinn, dass eine VDR-Blockade gefestigt bis ausgeweitet wird. Davon zu trennen ist die VD-Hochdosistherapie (mit Einzeldosen von $50-300 \times 10^3$ IU/d) bei intakter VDR-Funktion. Hier kann man sich beispielsweise die tolerogene Wirkung von VD auf das spezifische Immunsystem zu einer immunsuppressiven Wirkung ausbauen. Ein sehr bekanntes Beispiel hierfür ist die Behandlung einer MS-Exzerration.

KONTEXT CORONA

Grundsätzlich gilt es hier zwischen Prophylaxe und Intervention im Krankheitsfall zu unterscheiden. Präventiv wäre darauf zu achten, dass keine VDR-Blockade aber eine physiologische Verteilung der VD-Para-



meter vorliegt (vgl. Zusammenfassung Diagnostik). Höherdosierte VD-Einnahme (>5.000IU/d) ohne Kenntnis der VD-Ratio ist nicht empfehlenswert, da im Schlimmstfall eine unproduktive proinflammatorische Wirkung droht. Bei gestörter VDR-Funktion ist grundsätzlich von einem latent erhöhten Entzündungsniveau im Organismus auszugehen. Speziell TNF- α , IL-6 und IL-17 sollten nicht erhöht vorliegen, da dies einem hyperinflammatorischen Verlauf von Covid-19 Vorschub leisten könnte. Eine VDR-Blockade würde mittels gestörter AMP-Bildung zudem eine schnelle exponentielle Vermehrung von SARS-Cov2 begünstigen, mit tendenziell komplizierterem und schwererem Verlauf. VD-Mangel wiederum führt über unzureichende Aktivität der Makrophagen und NK-Zellen zu deutlichen Defiziten in der primären Immunantwort, speziell was die Bildung des virustatischen IFN- γ angeht. Hochdosierte VD-Gaben können in Erwägung gezogen werden, um bereits eingetretene hyperinflammatorische Tendenzen zu bekämpfen,

allerdings nur wenn zuvor eine VDR-Blockade ausgeschlossen wurde.

Danksagung

Ganz im Sinne Newtons («If I have seen further, it is by standing on the shoulder of giants») gilt mein Dank all den Kollegen und Kolleginnen aus Forschung und Klinik, ohne deren Bemühungen in den letzten Jahrzehnten wir nicht über die inzwischen unglaublichen Datenmengen und Auswertungsmöglichkeiten verfügen würden, die notwendig sind um sich mit einem so komplexen Thema wie der VDR-Blockade zu beschäftigen. Besonderen Dank möchte ich dabei einigen Pionieren und streitbaren Geistern aussprechend, ohne deren Arbeit die vorliegende Ausarbeitung nicht möglich gewesen wäre: Meg Mangin, Trevor Marshall, Martin Kongsbak, Jürgen Aschoff, Bernhard Löffler, Burkhard Schütz und Christian Burghardt.

Impressum

HERAUSGEBER UND VERFASSER

Deutsche Gesellschaft für
Naturstoffmedizin & Epigenetik e.V.
Plinganserstraße 51 | 81369 München
Tel: +49 89 1 25 03 38 80
www.dgname.de | info@dgname.de

GESTALTUNG UND DRUCK

Druck und Bindung:
dieUmweltDruckerei GmbH
Lavesstraße 3 | 30159 Hannover
Bildnachweise: siehe Einzelangaben
Erscheinungsjahr: 2021

Ihr Wegbegleiter...



VITAMIN D REGULAT



ADEK VITAMIN ÖL

...für Ihren zentralen...

Unsere Nahrungsergänzungsmittel ADEK VITAMIN ÖL und VITAMIN D REGULAT tragen durch Vitamin D und Vitamin A zur Funktion des Immunsystems bei.



...und peripheren Vitamin D Stoffwechsel...

Unsere Nahrungsergänzungsmittel PHYTOBIOSE TOTAL und BIC* IMMUNE tragen durch Vitamin B12, Vitamin C, Vitamin D und Zink zur Funktion des Immunsystems bei.



PHYTOBIOSE TOTAL



BIC* IMMUNE

...mit dem BODI Protokoll.

« SIE WÜNSCHEN WEITERE INFORMATIONEN ZUM PRODUKT?
DANN BESUCHEN SIE UNS UNTER WWW.MITOCARE.DE ODER RUFEN SIE AN UNTER 089-2488163-0

MITO 
care
IM KERN GESUND

Quellenverzeichnis

- NDA EFSA, «Panel (Efsa Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Vitamin D. Efsa Journal 2016; 14 (10): 4547, 179 Pp.» (2016).
- Abgerufen von <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/83670> am 10.10.20
- Abgerufen von <https://www.dge.de/presse/pm/neue-referenzwerte-fuer-vitamin-d/> am 10.09.20
- Sreeram V Ramagopalan et al., «A Chip-Seq Defined Genome-Wide Map of Vitamin D Receptor Binding: Associations with Disease and Evolution.» *Genome research* 20, no. 10 (2010).no. 10 (2010).
- Duygu Gezen-Ak et al., «The Effects of Vitamin D on the Mrna Expression of Mitochondrial DNA Encoded Subunits of Oxphos Complexes.» *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 13, no. 7 (2017).
- Agnieszka Skrobot, Urszula Demkow, and Małgorzata Wachowska, «Immunomodulatory Role of Vitamin D: A Review.» in *Current Trends in Immunity and Respiratory Infections*, ed. Mieczysław Pokorski (Cham: Springer International Publishing, 2018).
- Jacques M Lemire et al., «Immunosuppressive Actions of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3: Preferential Inhibition of Th1 Functions.» *The Journal of nutrition* 125, no. suppl_6 (1995).
- Ian Topilski et al., «The Anti-Inflammatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Th2 Cells in Vivo Are Due in Part to the Control of Integrin-Mediated T Lymphocyte Homing.» *European Journal of Immunology* 34, no. 4 (2004).
- Eugene Merzon et al., «Low Plasma 25(OH) Vitamin D Level Is Associated with Increased Risk of Covid-19 Infection: An Israeli Population-Based Study.» *The FEBS Journal* 287, no. 17 (2020).
- M. R. Haussler et al., «The Nuclear Vitamin D Receptor: Biological and Molecular Regulatory Properties Revealed.» *J Bone Miner Res* 13, no. 3 (1998).
- Randy L Hunter et al., «Inflammation Induces Mitochondrial Dysfunction and Dopaminergic Neurodegeneration in the Nigrostriatal System.» *Journal of Neurochemistry* 100, no. 5 (2007).
- D. D. Bikle, «Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways.» *Curr Osteoporos Rep* 7, no. 2 (2009).
- M. R. Pinzone et al., «Lps and Hiv Gp120 Modulate Monocyte/Macrophage Cyp27b1 and Cyp24a1 Expression Leading to Vitamin D Consumption and Hypovitaminosis D in Hiv-Infected Individuals.» *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17, no. 14 (2013).
- Tian-Tian Wang et al., «Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-₃ Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression.» *The Journal of Immunology* 173, no. 10 (2004).
- Adrian F Gombart, «The Vitamin D-Antimicrobial Peptide Pathway and Its Role in Protection against Infection.» *Future Microbiology* 4, no. 9 (2009).
- Ángel García-Barragán, José A. Gutiérrez-Pabello, and Edgar Alfonseca-Silva, «Calcitriol Increases Nitric Oxide Production and Modulates Microbicidal Capacity against Mycobacterium Bovis in Bovine Macrophages.» *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 59 (2018).
- J. B. Schwartz et al., «A Comparison of Measured and Calculated Free 25(OH) Vitamin D Levels in Clinical Populations.» *J Clin Endocrinol Metab* 99, no. 5 (2014).
- L. A. Zella et al., «Vitamin D-Binding Protein Influences Total Circulating Levels of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but Does Not Directly Modulate the Bioactive Levels of the Hormone in Vivo.» *Endocrinology* 149, no. 7 (2008).
- Linda Björkhem-Bergman et al., «Vitamin D Binding Protein Is Not Affected by High-Dose Vitamin D Supplementation: A Post Hoc Analysis of a Randomised, Placebo-Controlled Study.» *BMC research notes* 11, no. 1 (2018).
- A. S. Dusso, A. J. Brown, and E. Slatopolsky, «Vitamin D.» *Am J Physiol Renal Physiol* 289, no. 1 (2005).
- M. C. Farach-Carson and I. Nemere, «Membrane Receptors for Vitamin D Steroid Hormones: Potential New Drug Targets.» *Current drug targets* 4, no. 1 (2003).
- Q. Li and I. M. Verma, «NF-KappaB Regulation in the Immune System.» *Nat Rev Immunol* 2, no. 10 (2002).
- Ariel Quintana et al., «Calcium-Dependent Activation of T-Lymphocytes.» *Pflügers Archiv* 450, no. 1 (2005).
- Akira Matsumori, Ryosuke Nishio, and Yoshisuke Nose, «Calcium Channel Blockers Differentially Modulate Cytokine Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells.» *Circulation Journal* 74, no. 3 (2010).
- C. L. Richard et al., «Involvement of 1,25d3-Marrs (Membrane Associated, Rapid Response Steroid-Binding), a Novel Vitamin D Receptor, in Growth Inhibition of Breast Cancer Cells.» *Exp Cell Res* 316, no. 5 (2010).
- Robert Gniadecki, «Nongenomic Signaling by Vitamin D: A New Face of Src.» *Biochemical Pharmacology* 56, no. 10 (1998).
- Heide S Cross et al., «25-Hydroxyvitamin D3-1α-Hydroxylase and Vitamin D Receptor Gene Expression in Human Colonic Mucosa Is Elevated During Early Cancerogenesis.» *Steroids* 66, no. 3-5 (2001).
- Wenqing Wu et al., «Nuclear Translocation of the 1,25d3-Marrs (Membrane Associated Rapid Response to Steroids) Receptor Protein and NF-κB in Differentiating Nb4 Leukemia Cells.» *Experimental Cell Research* 316, no. 7 (2010).
- Michael B Zemel and Xiaocun Sun, «Calcitriol and Energy Metabolism.» *Nutrition Reviews* 66, no. suppl_2 (2008).
- Adrian R Martineau et al., «Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data.» *BMJ* 356 (2017).
- Ariel Israel et al., «The Link between Vitamin D Deficiency and Covid-19 in a Large Population.» [medRxiv](https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20041111) (2020).
- Lemire et al., «Immunosuppressive Actions of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3: Preferential Inhibition of Th1 Functions.»
- Evelyn Peelen et al., «Effects of Vitamin D on the Peripheral Adaptive Immune System: A Review.» *Autoimmunity Reviews* 10, no. 12 (2011).
- Rosa Calvello et al., «Vitamin D Treatment Attenuates Neuroinflammation and Dopaminergic Neurodegeneration in an Animal Model of Parkinson's Disease, Shifting M1 to M2 Microglia Responses.» *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 12, no. 2 (2017).
- Fernando O. Martinez and Siamon Gordon, «The M1 and M2 Paradigm of Macrophage Activation: Time for Reassessment.» *F1000prime reports* 6 (2014).
- Prashant Kumar, Jayachandran N Kizhakkedathu, and Suzana K Straus, «Antimicrobial Peptides: Diversity, Mechanism of Action and Strategies to Improve the Activity and Biocompatibility in Vivo.» *Biomolecules* 8, no. 1 (2018).
- Aslaa Ahmed et al., «Human Antimicrobial Peptides as Therapeutics for Viral Infections.» *Viruses* 11, no. 8 (2019).
- Ulrich Siebenlist, Guido Franzoso, and Keith Brown, «Structure, Regulation and Function of NF-KappaB.» *Annual Review of Cell Biology* 10, no. 1 (1994).
- Y. Chen et al., «1,25-Dihydroxyvitamin D Promotes Negative Feedback Regulation of Tlr Signaling Via Targeting Microrna-155-Socs1 in Macrophages.» *J Immunol* 190, no. 7 (2013).
- Chen-Yen Yang et al., «The Implication of Vitamin D and Autoimmunity: A Comprehensive Review.» *Clinical reviews in allergy & immunology* 45, no. 2 (2013).
- Trevor Marshall, «Bacterial Capnine Blocks Transcription of Human Antimicrobial Peptides.» *Nature Precedings* (2007).
- M. Chung et al., «Vitamin D with or without Calcium Supplementation for Prevention of Cancer and Fractures: An Updated Meta-Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force.» *Ann Intern Med* 155, no. 12 (2011).
- P. Autier et al., «Vitamin D Status and Ill Health: A Systematic Review.» *Lancet Diabetes Endocrinol* 2, no. 1 (2014).
- Federico Carbone and Fabrizio Montecucco, «The Role of the Intraplaque Vitamin D System in Atherogenesis.» *Scientifica* 2013 (2013).
- M. Mangin, R. Sinha, and K. Fincher, «Inflammation and Vitamin D: The Infection Connection.» *Inflamm Res* 63, no. 10 (2014).
- G. P. Blaney, P. J. Albert, and A. D. Proal, «Vitamin D Metabolites as Clinical Markers in Autoimmune and Chronic Disease.» *Ann N Y Acad Sci* 1173 (2009).
- Christopher G. Mayne et al., «1,25-Dihydroxyvitamin D3 Acts Directly on the T Lymphocyte Vitamin D Receptor to Inhibit Experimental Autoimmune Encephalomyelitis.» *European journal of immunology* 41, no. 3 (2011).
- Trevor G. Marshall, Robert E. Lee, and Frances E. Marshall, «Common Angiotensin Receptor Blockers May Directly Modulate the Immune System Via Vdr, Ppar and Ccr2b.» *Theoretical Biology and Medical Modelling* 3, no. 1 (2006).
- Amy D Proal and Paul J Albert, «Dysregulation of the Vitamin D Nuclear Receptor May Contribute to the Higher Prevalence of Some Autoimmune Diseases in Women.» (2009).
- Jun Sun, «Vitamin D and Mucosal Immune Function.» *Current opinion in gastroenterology* 26, no. 6 (2010).
- S. P. Yenamandra et al., «Expression Profile of Nuclear Receptors Upon Epstein -- Barr Virus Induced B Cell Transformation.» *Exp Oncol* 31, no. 2 (2009).
- Amy D Proal, Paul J Albert, and Trevor G Marshall, «The Human Microbiome and Autoimmunity.» *Current opinion in rheumatology* 25, no. 2 (2013).
- Y. Xu et al., «Using a Cdna Microarray to Study Cellular Gene Expression Altered by Mycobacterium Tuberculosis.» *Chin Med J (Engl)* 116, no. 7 (2003).
- C. A. Coughlan et al., «The Effect of Aspergillus Fumigatus Infection on Vitamin D Receptor Expression in Cystic Fibrosis.» *Am J Respir Crit Care Med* 186, no. 10 (2012).
- Nitin Mayur et al., «Tumor Necrosis Factor A Decreases 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptors in Osteoblastic Ros 17/2.8 Cells.» *Journal of Bone and Mineral Research* 8, no. 8 (1993).
- Tanja Gaschott and Jürgen Stein, «Short-Chain Fatty Acids and Colon Cancer Cells: The Vitamin D Receptor—Butyrate Connection.» (Berlin, Heidelberg, 2003).
- Martin Kongsbak et al., «Vitamin D-Binding Protein Controls T Cell Responses to Vitamin D.» *BMC Immunology* 15, no. 1 (2014).
- J. P. van Leeuwen et al., «Role of Calcium and Camp in Heterologous up-Regulation of the 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor in an Osteoblast Cell Line.» *Cell Calcium* 11, no. 4 (1990).
- Calvello, Rosa, Antonia Cianciulli, Giuseppe Nicolardi, Francesco De Nuccio, Laura Giannotti, Rosaria Salvatore, Chiara Porro, et al. «Vitamin D Treatment Attenuates Neuroinflammation and Dopaminergic Neurodegeneration in an Animal Model of Parkinson's Disease, Shifting M1 to M2 Microglia Responses.» *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 12, no. 2 (2017/06/01 2017): 327-39.
- Carbone, Federico, and Fabrizio Montecucco. «The Role of the Intraplaque Vitamin D System in Atherogenesis.» [In engl. *Scientifica* 2013 (2013): 620504-04.
- Chen, Y., W. Liu, T. Sun, Y. Huang, Y. Wang, D. K. Deb, D. Yoon, et al. «1,25-Dihydroxyvitamin D Promotes Negative Feedback Regulation of Tlr Signaling Via Targeting Microrna-155-Socs1 in Macrophages.» [In engl. *J Immunol* 190, no. 7 (Apr 1 2013): 3687-95.
- Chun, R. F., A. L. Lauridsen, L. Suon, L. A. Zella, J. W. Pike, R. L. Modlin, A. R. Martineau, et al. «Vitamin D-Binding Protein Directs Monocyte Responses to 25-Hydroxy- and 1,25-Dihydroxyvitamin D.» [In engl. *J Clin Endocrinol Metab* 95, no. 7 (Jul 2010): 3368-76.
- Chung, M., J. Lee, T. Terasawa, J. Lau, and T. A. Trikalinos. «Vitamin D with or without Calcium Supplementation for Prevention of Cancer and Fractures: An Updated Meta-Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force.» [In engl. *Ann Intern Med* 155, no. 12 (Dec 20 2011): 827-38.
- Coughlan, C. A., S. H. Chotirmall, J. Renwick, T. Hassan, T. B. Low, G. Bergsson, A. Eshwika, et al. «The Effect of Aspergillus Fumigatus Infection on Vitamin D Receptor Expression in Cystic Fibrosis.» [In engl. *Am J Respir Crit Care Med* 186, no. 10 (Nov 15 2012): 999-1007.
- Cross, Heide S, Petra Bareis, Harald Hofer, Martin G Bischof, Erika Bajna, Stefan Kriwanek, Elisabeth Bonner, and Meinrad Peterlik. «25-Hydroxyvitamin D3-1α-Hydroxylase and Vitamin D Receptor Gene Expression in Human Colonic Mucosa Is Elevated During Early Cancerogenesis.» *Steroids* 66, no. 3-5 (2001): 287-92.
- Dusso, A. S., A. J. Brown, and E. Slatopolsky. «Vitamin D.» [In engl. *Am J Physiol Renal Physiol* 289, no. 1 (Jul 2005): F8-28.
- EFSA, NDA, «Panel (Efsa Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Vitamin D. Efsa Journal 2016; 14 (10): 4547, 179 Pp.» (2016).
- Farach-Carson, M. C., and I. Nemere. «Membrane Receptors for Vitamin D Steroid Hormones: Potential New Drug Targets.» [In engl. *Current drug targets* 4, no. 1 (2003/01/2003): 67-76.
- García-Barragán, Ángel, José A. Gutiérrez-Pabello, and Edgar Alfonseca-Silva. «Calcitriol Increases Nitric Oxide Production and Modulates Microbicidal Capacity against Mycobacterium Bovis in Bovine Macrophages.» *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 59 (2018/08/01 2018): 17-23.
- Gaschott, Tanja, and Jürgen Stein. «Short-Chain Fatty Acids and Colon Cancer Cells: The Vitamin D Receptor—Butyrate Connection.» Berlin, Heidelberg, 2003.
- Gezen-Ak, Duygu, Merve Alaylıoğlu, Irem L. Atasoy, Selma Yilmazer, and Erdinc Dursun. «The Effects of Vitamin D on the Mrna Expression of Mitochondrial DNA Encoded Subunits of Oxphos Complexes.» *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 13, no. 7 (2017): P663.
- Gniadecki, Robert. «Nongenomic Signaling by Vitamin D: A New Face of Src.» *Biochemical Pharmacology* 56, no. 10 (1998/11/15/ 1998): 1273-77.
- Gombart, Adrian F. «The Vitamin D-Antimicrobial Peptide Pathway and Its Role in Protection against Infection.» *Future Microbiology* 4, no. 9 (2009): 1151-65.
- Haussler, M. R., G. K. Whitfield, C. A. Haussler, J. C. Hsieh, P. D. Thompson, S. H. Selznick, C. E. Dominguez, and P. W. Jurutka. «The Nuclear Vitamin D Receptor: Biological and Molecular Regulatory Properties Revealed.» [In engl. *J Bone Miner Res* 13, no. 3 (Mar 1998): 325-49.
- Hunter, Randy L., Natasa Dragicevic, Kristen Seifert, Dong Young Choi, Mei Liu, Hyoung-Chun Kim, Wayne A. Cass, Patrick G. Sullivan, and Guoying Bing. «Inflammation Induces Mitochondrial Dysfunction and Dopaminergic Neurodegeneration in the Nigrostriatal System.» *Journal of Neurochemistry* 100, no. 5 (2007): 1375-86.
- Israel, Ariel, Assi Albert Cicurel, Ilan Feldhamer, Yosef Dror, Shmuel M Giveon, David Gillis, David Strich, and Gil Lavie. «The Link between Vitamin D Deficiency and Covid-19 in a Large Population.» [medRxiv](https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20041111) (2020).
- Kongsbak, Martin, Marina Rode von Essen, Trine Bøegh Levring, Peter Schjerling, Anders Woetmann, Niels Ødum, Charlotte Menné Bonnefeld, and Carsten Geisler. «Vitamin D-Binding Protein Controls T Cell Responses to Vitamin D.» *BMC Immunology* 15, no. 1 (2014).
- Kumar, Prashant, Jayachandran N Kizhakke-dathu, and Suzana K Straus. «Antimicrobial Peptides: Diversity, Mechanism of Action and Strategies to Improve the Activity and Biocompatibility in Vivo.» *Biomolecules* 8, no. 1 (2018): 4.
- Lemire, Jacques M, D Clay Archer, Lucinda Beck, and Hans L Spiegelberg. «Immunosuppressive Actions of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3: Preferential Inhibition of Th1 Functions.» *The Journal of nutrition* 125, no. suppl_6 (1995): 1704S-08S.
- Li, Q., and I. M. Verma. «NF-KappaB Regulation in the Immune System.» [In engl. *Nat Rev Immunol* 2, no. 10 (Oct 2002): 725-34.
- Mangin, M., R. Sinha, and K. Fincher. «Inflammation and Vitamin D: The Infection Connection.» [In engl. *Inflamm Res* 63, no. 10 (Oct 2014): 803-19.
- Marshall, Trevor. «Bacterial Capnine Blocks Transcription of Human Antimicrobial Peptides.» *Nature Precedings* (2007/06/22 2007).
- Marshall, Trevor G., Robert E. Lee, and Frances E. Marshall. «Common Angiotensin Receptor Blockers May Directly Modulate the Immune System Via Vdr, Ppar and Ccr2b.» *Theoretical Biology and Medical Modelling* 3, no. 1 (2006/01/10 2006): 1.
- Martineau, Adrian R, David A Jolliffe, Richard L Hooper, Lauren Greenberg, John F Aloia, Peter Bergman, Gal Dubnov-Raz, et al. «Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data.» *BMJ* 356 (2017): i6583.
- Martinez, Fernando O., and Siamon Gordon. «The M1 and M2 Paradigm of Macrophage Activation: Time for Reassessment.» [In engl. *F1000prime reports* 6 (2014): 13-13.
- Matsumori, Akira, Ryosuke Nishio, and Yoshisuke Nose. «Calcium Channel Blockers Differentially Modulate Cytokine Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells.» *Circulation Journal* 74, no. 3 (2010): 567-71.
- Mayne, Christopher G., Justin A. Spanier, Lance M. Relland, Calvin B. Williams, and Colleen E. Hayes. «1,25-Dihydroxyvitamin D3 Acts Directly on the T Lymphocyte Vitamin D Receptor to Inhibit Experimental Autoimmune Encephalomyelitis.» [In engl. *European journal of immunology* 41, no. 3 (2011): 822-32.
- Mayur, Nitin, Sharma Lewis, Bayard D. Catherwood, and Mark S. Nanes. «Tumor Necrosis Factor A Decreases 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptors in Osteoblastic Ros 17/2.8 Cells.» *Journal of Bone and Mineral Research* 8, no. 8 (1993): 997-1003.
- Merzon, Eugene, Dmitry Tworowski, Alessandro Gorohovski, Shlomo Vinker, Avivit Golan Cohen, Ilan Green, and Milana Frenkel-Morgentern. «Low Plasma 25(OH) Vitamin D Level Is Associated with Increased Risk of Covid-19 Infection: An Israeli Population-Based Study.» *The FEBS Journal* 287, no. 17 (2020): 3693-702.
- Peelen, Evelyn, Stephanie Knippenberg, Anne-Nilde Muris, Mariëlle Thewissen, Joost Smolders, Jan Willem Cohen Tervaert, Raymond Hupperts, and Jan Damoiseaux. «Effects of Vitamin D on the Peripheral Adaptive Immune System: A Review.» *Autoimmunity Reviews* 10, no. 12 (2011/10/01 2011): 733-43.
- Pinzone, M. R., M. Di Rosa, B. M. Ceselia, F. Condorelli, M. Malaguarnera, G. Madeddu, F. Martellotta, et al. «Lps and Hiv Gp120 Modulate Monocyte/Macrophage Cyp27b1 and Cyp24a1 Expression Leading to Vitamin D Consumption and Hypovitaminosis D in Hiv-Infected Individuals.» [In engl. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17, no. 14 (Jul 2013): 1938-50.
- Proal, Amy D, and Paul J Albert. «Dysregulation of the Vitamin D Nuclear Receptor May Contribute to the Higher Prevalence of Some Autoimmune Diseases in Women.» (2009).
- Proal, Amy D, Paul J Albert, and Trevor G Marshall. «The Human Microbiome and Autoimmunity.» *Current opinion in rheumatology* 25, no. 2 (2013): 234-40.
- Quintana, Ariel, Désirée Griesemer, Eva C. Schwarz, and Markus Hoth. «Calcium-Dependent Activation of T-Lymphocytes.» *Pflügers Archiv* 450, no. 1 (2005/04/01 2005): 1-12.
- Ramagopalan, Sreeram V, Andreas Heger, Antonio J Berlanga, Narelle J Maugeri, Matthew R Lincoln, Amy Burrell, Lahiru Handunnetthi, et al. «A Chip-Seq Defined Genome-Wide Map of Vitamin D Receptor Binding: Associations with Disease and Evolution.» *Genome research* 20, no. 10 (2010): 1352-60.
- Richard, C. L., M. C. Farach-Carson, B. Rohe, I. Nemere, and K. A. Meckling. «Involvement of 1,25d3-Marrs (Membrane Associated, Rapid Response Steroid-Binding), a Novel Vitamin D Receptor, in Growth Inhibition of Breast Cancer Cells.» [In engl. *Exp Cell Res* 316, no. 5 (Mar 10 2010): 695-703.
- Schwartz, J. B., J. Lai, B. Lizaola, L. Kane, S. Markova, P. Weyland, N. A. Terrault, N. Stotland, and D. Bikle. «A Comparison of Measured and Calculated Free 25(OH) Vitamin D Levels in Clinical Populations.» [In engl. *J Clin Endocrinol Metab* 99, no. 5 (May 2014): 1631-7.
- Siebenlist, Ulrich, Guido Franzoso, and Keith Brown. «Structure, Regulation and Function of NF-KappaB.» *Annual Review of Cell Biology* 10, no. 1 (1994): 405-55.
- Skrobot, Agnieszka, Urszula Demkow, and Małgorzata Wachowska. «Immunomodulatory Role of Vitamin D: A Review.» In *Current Trends in Immunity and Respiratory Infections*, edited by Mieczysław Pokorski, 13-23. Cham: Springer International Publishing, 2018.
- Sun, Jun. «Vitamin D and Mucosal Immune Function.» [In engl. *Current opinion in gastroenterology* 26, no. 6 (2010): 591-95.
- Topilski, Ian, Liat Flaishon, Yaron Naveh, Alon Harmelin, Yoram Levo, and Idit Shachar. «The Anti-Inflammatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Th2 Cells in Vivo Are Due in Part to the Control of Integrin-Mediated T Lymphocyte Homing.» *European Journal of Immunology* 34, no. 4 (2004): 1068-76.
- van Leeuwen, J. P., J. C. Birkenhager, J. P. Schilte, C. J. Buurman, and H. A. Pols. «Role of Calcium and Camp in Heterologous up-Regulation of the 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor in an Osteoblast Cell Line.» [In engl. *Cell Calcium* 11, no. 4 (Apr 1990): 281-9.
- Wang, Tian-Tian, Frederick P. Nestel, Véronique Bourdeau, Yoshihiko Nagai, Qiuyu Wang, Jie Liao, Luz Tavera-Mendoza, et al. «Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-₃ Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression.» *The Journal of Immunology* 173, no. 10 (2004): 6490-90.
- Wu, Wenqing, Greg Beilartz, Yvette Roy, Cynthia L. Richard, Maureen Curtin, Lauren Brown, Danielle Cadieux, et al. «Nuclear Translocation of the 1,25d3-Marrs (Membrane Associated Rapid Response to Steroids) Receptor Protein and NF-κB in Differentiating Nb4 Leukemia Cells.» *Experimental Cell Research* 316, no. 7 (2010/04/15/ 2010): 1101-08.
- Xu, Y., J. Xie, Y. Li, J. Yue, J. Chen, L. Chunyu, and H. Wang. «Using a Cdna Microarray to Study Cellular Gene Expression Altered by Mycobacterium Tuberculosis.» [In engl. *Chin Med J (Engl)* 116, no. 7 (Jul 2003): 1070-3.
- Yang, Chen-Yen, Patrick S. C. Leung, Iannis E. Adamopoulos, and M. Eric Gershwin. «The Implication of Vitamin D and Autoimmunity: A Comprehensive Review.» [In engl. *Clinical reviews in allergy & immunology* 45, no. 2 (2013): 217-26.
- Yenamandra, S. P., A. Lundin, V. Arulampalam, M. Yurchenko, S. Pettersson, G. Klein, and E. Kashuba. «Expression Profile of Nuclear Receptors Upon Epstein -- Barr Virus Induced B Cell Transformation.» [In engl. *Exp Oncol* 31, no. 2 (Jun 2009): 92-6.
- Zella, L. A., N. K. Shevde, B. W. Hollis, N. E. Cooke, and J. W. Pike. «Vitamin D-Binding Protein Influences Total Circulating Levels of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but Does Not Directly Modulate the Bioactive Levels of the Hormone in Vivo.» [In engl. *Endocrinology* 149, no. 7 (Jul 2008): 3656-67.
- Zemel, Michael B, and Xiaocun Sun. «Calcitriol and Energy Metabolism.» *Nutrition Reviews* 66, no. suppl_2 (2008): S139-S46.

Literaturverzeichnis

Ahmed, Aslaa, Gavriella Siman-Tov, Grant Hall, Nishank Bhalla, and Aarthi Narayanan. «Human Antimicrobial Peptides as Therapeutics for Viral Infections.» *Viruses* 11, no. 8 (2019): 704.

Autier, P., M. Boniol, C. Pizot, and P. Mullie. «Vitamin D Status and Ill Health: A Systematic Review.» [In engl. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2, no. 1 (Jan 2014): 76-89.

Bikle, D. D. «Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways.» [In engl. *Curr Osteoporos Rep* 7, no. 2 (Jul 2009): 58-63.

Björkhem-Bergman, Linda, Emelie Torefall, Lena Ekström, and Peter Bergman. «Vitamin D Binding Protein Is Not Affected by High-Dose Vitamin D Supplementation: A Post Hoc Analysis of a Randomised, Placebo-Controlled Study.» [In engl. *BMC research notes* 11, no. 1 (2018): 619-19.

Blaney, G. P., P. J. Albert, and A. D. Proal. «Vitamin D Metabolites as Clinical Markers in Autoimmune and Chronic Disease.» [In engl. *Ann N Y Acad Sci* 1173 (Sep 2009): 384-90.



Deutsche Gesellschaft für
Naturstoffmedizin & Epigenetik e.V.

Plinganserstraße 51
81369 München

Tel: +49 89 1 25 03 38 80
info@dgname.de