

DMW

Deutsche Medizinische Wochenschrift

2015 • 140. Jahrgang • Seite 1661–1666

www.thieme-connect.de/ejournals

Sonderdruck

Vitamin-D-Substitution: immer notwendig?

Jan Kramer

Verlag und Copyright:

© 2016 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0012-0472

Nachdruck nur mit
Genehmigung des Verlages

Vitamin-D-Substitution: immer notwendig?

Jan Kramer

Die Hauptquelle für Vitamin D ist die Synthese in der Haut unter dem Einfluss von UV-Strahlung. Das klingt einfach – doch der moderne Lebenswandel führt dazu, dass Menschen sich in geschlossenen Räumen aufhalten oder ihre Haut durch Sonnencreme schützen. So haben 30% der Deutschen in den sonnenarmen Monaten einen schweren Vitamin-D-Mangel. Somit ist die Frage nach einer Vitamin-D-Substitution berechtigt.

Vitamin-D-Quellen | Nur wenige Nahrungsmittel enthalten größere Mengen Vitamin D, neben Eiern sind es insbesondere fettreiche Fische wie Lachs, Makrele und Hering.

Tierische Quellen enthalten Vitamin D₃ (Cholecalciferol), pflanzliche Vitamin D₂ (Ergocalciferol).

Absorption von Vitamin D | Mit der Nahrung aufgenommenes fettlösliches Vitamin D ist in Mizellen gebunden. Es wird von Enterozyten aufgenommen und in Chylomikronen weiter transportiert. Eine Voraussetzung für die Absorption von Vitamin D ist die intakte Fettaufnahme über den Darm.

Synthese in der Haut | Die körpereigene Synthese in der Haut ist mit über 90% die Hauptquelle: Aus 7-Dehydrocholesterol entsteht unter dem Einfluss von UV-B-Licht Prävitamin D₃, das temperaturabhängig in Vitamin D₃ umgewandelt wird. So entstehen durch die Sonnenbestrahlung des Gesichts und der Arme ca. 200 U Vitamin D₃ pro Tag [1].

Abhängigkeit vom Hauttyp | Welche Zeitdauer für diese Bildung ausreicht, ist abhängig von

- ▶ Hauttyp,
- ▶ Hautfarbe,
- ▶ Sonnenstand und Breitengrad,
- ▶ Jahreszeit sowie
- ▶ Tageszeit [2, 3].

Die Vitamin-D-Synthese ist in dunkler Haut reduziert, da Melanin die UV-Strahlung abschwächt. Auch Sonnenschutzmaßnahmen wie Sonnencreme oder Kleidung reduzieren die Vitamin-D-Produktion.

In der Haut älterer Menschen ab 70 Jahren ist die Bildung von Vitamin D in der Haut stark vermindert.

Aktivierung des Vitamins | Sowohl in der Haut synthetisiertes Vitamin D₃ als auch mit der Nah-

rung aufgenommenes Vitamin D sind inaktiv. Durch enzymatische Hydroxylierung wird Vitamin D in der Leber in Calcidiol (25-Vitamin D, Speicherform) umgewandelt. Anschließend wird das Calcidiol in der Niere oder in extrarenalen Zellen wie z. B. Makrophagen in das hormonell aktive Calcitriol (1,25-Vitamin D, freie Form) transformiert. Das Vitamin-D-bindende Protein transportiert das Vitamin D.

Empfohlene Aufnahme von Vitamin D

Altersabhängiger Bedarf | Der RDA-Wert (Recommended Dietary Allowance) gibt an, welche Menge eines Nährstoffes als ausreichend angesehen wird, um den täglichen Bedarf eines gesunden Menschen zu decken. Das Institute of Medicine (IOM) aus den USA empfiehlt für Neugeborene bei minimaler Sonnenlichtexposition 400 Internationale Einheiten (IE) pro Tag, was 10 µg entspricht.

Kinder ab einem Jahr und Erwachsene (einschließlich Schwangere und stillende Mütter) benötigen 600 IE am Tag.

Für Menschen über 70 Jahren wurde der RDA-Wert auf 800 IE gesetzt.

Tatsächliche Aufnahme über die Nahrung | Die Aufnahme von Vitamin D mit der Nahrung ist in der Regel nicht ausreichend [4]. Zum Beispiel konsumieren etwa ein Drittel der älteren Frauen weniger als 137 IE Vitamin D pro Tag. Fast ein Viertel nimmt sogar weniger als 65 IE pro Tag auf [5]. In Deutschland nehmen Jugendliche und Erwachsene über die Ernährung täglich zwischen 80–160 IE Vitamin D auf, Kinder 40–80 IE.

Optimaler Vitamin D-Status und Vitamin-D-Mangel

Optimaler 25-Vitamin-D-Spiegel | Der Status der Vitamin-D-Versorgung kann am 25-Vitamin-D-

Spiegel im Serum abgelesen werden. Der untere Grenzwert des Referenzbereichs variiert allerdings je nach geografischer Lokalisation und Sonnenlichtexposition einer Population. Bisher besteht kein Konsens, welcher 25-Vitamin-D-Spiegel für den Knochenstoffwechsel und die allgemeine Gesundheit optimal ist und welche Rolle die Herkunft und das Alter spielen. Viele internationale Gesellschaften haben eigene Beurteilungen [4].

Das amerikanische IOM geht davon aus, dass für die meisten Menschen ein 25-Vitamin-D-Spiegel über 50 nmol/l ausreichend ist [6]. Unter diesen Werten kommt es zu Störungen des Knochenstoffwechsels [7–11].

25-Vitamin-D-Spiegel können wie folgt eingeteilt werden [4]:

- ▶ 75–125 nmol/l: optimale Vitamin-D-Versorgung,
- ▶ 51–75 nmol/l: ausreichende Vitamin-D-Versorgung,
- ▶ 26–50 nmol/l: insuffizient (Vitamin-D-Mangel),
- ▶ ≤ 25 nmol/l: defizient (schwerer Vitamin-D-Mangel).

Parathormon als sekundärer Indikator | Parathormon-Werte (PTH) im Serum können als sekundärer Indikator des Vitamin-D-Stoffwechsels angewendet werden. Hierbei besteht eine inverse Beziehung zum Vitamin D, die allerdings insbesondere bei Kindern nicht verlässlich ist. Die alkalische Phosphatase kann bei Kindern bei 25-Vitamin-D-Werten ≤ 50 nmol/l ansteigen. Erhöhte PTH-Werte wurden bei 40% der erwachsenen Patienten mit 25-Vitamin-D-Spiegeln ≤ 50

beschrieben. Bei 25-Vitamin-D-Spiegeln ≤ 20 waren es sogar 51% [12].

Screening und Kontrollen | Bei Gesunden wird kein Laborscreening auf einen Vitamin-D-Mangel empfohlen [19] – dies gilt auch in der Schwangerschaft. Bei entsprechenden Risikofaktoren sollte hingegen der 25-Vitamin-D-Spiegel bestimmt werden, um die Dosis der Supplementation festzulegen. Ein Therapiemonitoring wird empfohlen, um zu kontrollieren, ob der Zielspiegel erreicht wurde (▶ **Abb. 1**).

Limitationen in der Bestimmung des Vitamin-D-Status

Bestimmung von 25-Vitamin D | Eine Vitamin-D-Analyse sollte beide 25-Vitamin-D-Derivate D_3 und D_2 detektieren. Einige Labore geben die Ergebnisse für 25-Vitamin D_3 und 25-Vitamin D_2 separat an. Klinisch entscheidend ist die Gesamtkonzentration des 25-Vitamin D, da beide nach Hydroxylierung biologisch aktiv sind. Präparate zur Supplementation können Vitamin D_2 oder D_3 enthalten, wobei in Deutschland überwiegend D_3 Verwendung findet.

Methode | Die 25-Vitamin-D-Messwerte variieren je nach der verwendeten Methode. Die Variabilität der Analysen muss daher bei der Betrachtung der Ergebnisse beachtet werden. Internationale Standards sollten weiter angestrebt werden [20, 21]. Die Flüssigkeits-Chromatografie mit Tandem Massenspektrometrie (LC/MS-MS) und die Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatografie gelten aktuell als Goldstandard [22]. In der Routine werden aber eher immunologische Methoden verwendet, die auch verlässliche Werte liefern [23].

Unterschiede zwischen den Ethnien | Schwarze Amerikaner haben niedrigere Vitamin-D-Werte als Amerikaner anderer Herkunft, dennoch haben sie eine höhere Knochendichte und seltener Frakturen [24, 25]. Hintergrund sind genetische Polymorphismen: Schwarze Amerikaner haben häufiger ein vermindertes Vitamin-D-bindendes-Protein.

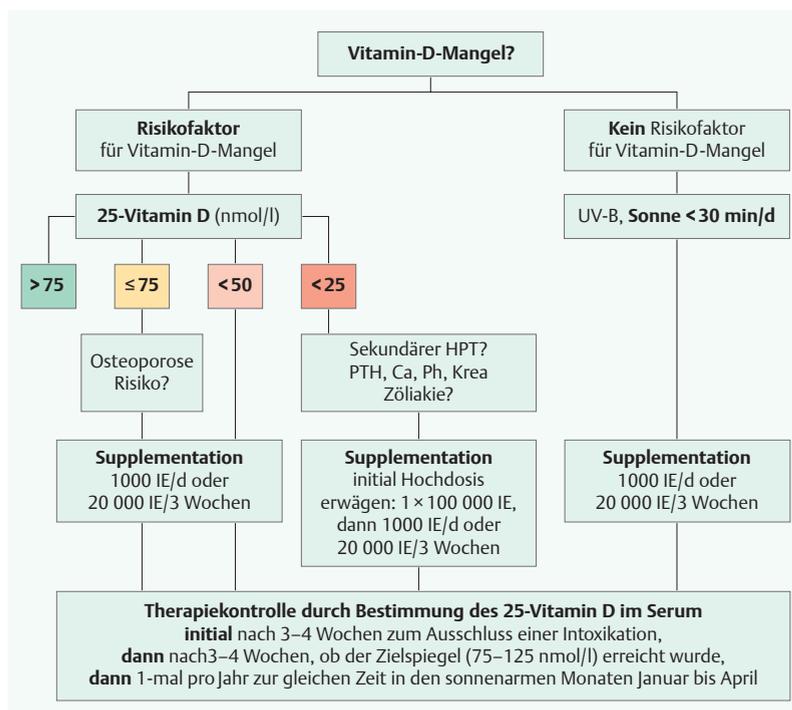
Trotz niedriger 25-Vitamin-D-Spiegel liegt bei schwarzen Amerikanern ein vergleichbarer Anteil von freiem bioverfügbarem Vitamin D vor wie bei weißen [26].

Bestimmung des freien Vitamin D | Die Variabilität der aktuell verfügbaren, nicht automatisierten Analysen zur Bestimmung des freien Vitamin D ist hoch. Daher ist der Einsatz dieses ergänzenden Markers in der Routineanalytik noch nicht zu empfehlen.

Abb. 1 Praktische Empfehlungen zum Vorgehen bei Verdacht auf Vitamin-D-Mangel und zur Supplementation sowie zum Monitoring der Therapie. Risikofaktoren eines Vitamin-D-Mangels:

▶ **Tab. 1.**

HPT = Hyperparathyreoidismus; Ca = Kalzium, Ph = Phosphat, Krea = Kreatinin).



Häufigkeit des Vitamin-D-Mangels

Ursachen und Risikofaktoren | Die Ursachen und Risikofaktoren eines Vitamin-D-Mangels sind vielfältig (► **Tab. 1**). Das Risiko für einen Vitamin-D-Mangel ist unter anderem erhöht bei

- Kindern unter 5 Jahren,
- Jugendlichen und jungen Frauen,
- Schwangeren und stillenden Müttern,
- älteren Menschen über 70 Jahre,
- Menschen mit dunkler Hautfarbe sowie
- bei reduzierter Sonnenlichtexposition [4].

Vitamin-D-Mangel in Europa | Ein Vitamin-D-Mangel ist weltweit häufig [27]. In der europäischen HELENA-Studie mit 3000 Heranwachsenden zwischen 12,5 und 17,5 Jahren hatten viele Jugendliche einen zu niedrigen 25-Vitamin-D-Spiegel: 27% der Werte lagen im defizienten

(27,5–50 nmol/l) und 15% sogar im schwer defizienten Bereich (<27,5 nmol/l) [28].

Vitamin-D-Mangel in Deutschland | In einer Studie wurden retrospektiv die 25-Vitamin-D-Werte von über 99000 Menschen aus Norddeutschland ausgewertet. In den sonnenarmen Monaten Januar bis April hatten 30% der Bevölkerung einen schweren Vitamin-D-Mangel mit weniger als 27,5 nmol/l [31]. Auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen hatten ca. 25% einen schweren Vitamin-D-Mangel.

Es wird geschätzt, dass in Deutschland 37,5 Milliarden Euro pro Jahr eingespart werden können – durch optimale Vitamin-D-Versorgung und somit durch die Prävention von Folgeerkrankungen [32].

Tab. 1 Ursachen und Risikofaktoren eines Vitamin-D-Mangels.

Reduzierte Aufnahme von Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> ► Vegane/vegetarische Ernährung ► (Unausgewogene) Diäten ► Ernährung von Säuglingen nur mit Muttermilch ► Ältere Menschen > 70 Jahre: häufiger reduzierte Aufnahme von Vitamin D mit der Nahrung
Gestörte intestinale Absorption des fettlöslichen Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> ► Malabsorption (von Fett) ► Gastrektomie ► Dünndarmerkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Zöliakie ► Pankreasinsuffizienz
Reduzierte dermale Synthese von Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> ► Nicht ausreichende UV-B-Sonnenlicht-Exposition (< 30 min / Tag) ► Sonnenschutzprodukte: sinnvolle und konsequente Verwendung ► Lebensweise mit Aufenthalt in Innenräumen: Fensterglas blockiert UV-B-Strahlung ► Hospitalisierte Patienten, Menschen in Pflegeheimen oder mit verminderter Mobilität ► Tragen verhüllender Kleidung ► Menschen mit dunkler Hautfarbe ► Ältere Menschen > 70 Jahre: physiologisch reduzierte Synthese von Vitamin D in der Haut ► Brandverletzungen oder andere irreversible Schädigungen der Haut
Gestörte bzw. dysbalancierte Speicherung von Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> ► Adipositas mit erhöhtem Vitamin-D-Bedarf aufgrund vermehrter Speicherung im Fettgewebe ► Lebererkrankungen mit verminderter Speicherung im Lebergewebe
Gestörter Transport: Verminderung des Vitamin-D-bindenden Protein	<ul style="list-style-type: none"> ► Verlust bei Nephrotischem Syndrom ► Synthesestörung bei Lebererkrankung
Gestörte 25-Hydroxylierung des Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> ► Lebererkrankungen, Leberzirrhose
Gestörte 1,25-Hydroxylierung des Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> ► Hypoparathyreoidismus ► Chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml / min), akutes Nierenversagen ► 1α-Hydroxylase Defizienz (Vitamin-D-abhängige Rachitis, Typ 1): ► funktioneller Vitamin-D-Mangel
Resistenz der Endorgane für Vitamin-D-Metabolite	<ul style="list-style-type: none"> ► Mutation der Gene für den Vitamin-D-Rezeptor (Vitamin-D-abhängige Rachitis, Typ 2) ► Hereditäre Vitamin-D-Resistente Rachitis (HVDRR)
Vermehrter Abbau von Vitamin D in inaktive Metabolite	<ul style="list-style-type: none"> ► Antiretrovirale Medikamente, z. B. bei HIV- oder Hepatitis-Therapie ► Ketoconazol und andere antifungale Medikamente ► P450 Induktoren wie Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Isoniazid, Theophyllin, Rifampicin und Johanniskraut sowie Rauchen und Alkohol
Vermehrter Bedarf an Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> ► Knochenwachstum im Kindes- und Jugendalter ► Schwangerschaft und Stillen ► Knochenheilung bei Frakturen und Traumata

Jugendliche mit Migrationshintergrund | Im Rahmen der KIGGS-Studie wurde der Vitamin-D-Status bei 10 015 Kindern und Jugendlichen von 1 bis 17 Jahren untersucht [29]. Dabei hatten 29% der Jungen und 31% der Mädchen mit Migrationshintergrund eine Mangelversorgung mit einem 25-Vitamin D < 25 nmol/l. Bei den Kindern ohne Migrationshintergrund wurde ein derart schwerer Mangel bei 18% der Jungen und 17% der Mädchen nachgewiesen.

Bei Erwachsenen wurde über alle Altersgruppen für 57% der Männer und 58% der Frauen ein 25-Vitamin-D-Spiegel < 50 nmol/l bestimmt [30].

Folgen eines Vitamin-D-Mangels

Demineralisation | Ein Vitamin-D-Mangel führt zu einer reduzierten intestinalen Aufnahme von Kalzium und Phosphat. Die Kalziumresorption nimmt bei 25-Vitamin-D-Spiegel von unter 11 nmol/l deutlich ab [13, 14]. Im Frühstadium entsteht häufiger eine Hypophosphatämie als eine Hypokalzämie, da das sekundär erhöhte PTH durch partielle Korrektur die Hypokalzämie maskieren kann. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus verstärkt dabei die Phosphaturie. Schließlich tritt eine Demineralisation auf.

Bei langem und schwerem Verlauf können die Osteomalazie des Knochens und die Rachitis der Epiphysenfugen bei Kindern auftreten.

Osteoporose | Der sehr häufige subklinische Vitamin-D-Mangel trägt aber auch zur Entstehung der Osteoporose und zum Auftreten von Stürzen und Frakturen bei älteren Menschen bei. Die International Osteoporosis Foundation und die American Geriatrics Society empfehlen für ältere Erwachsene einen Spiegel ≥ 75 nmol/l, um das Risiko für Stürze und Frakturen zu reduzieren [15, 16].

Vorgehen bei Vitamin-D-Mangel

Supplementation | Wird ein Vitamin-D-Mangel bei klinisch Gesunden festgestellt, so ist eine Supplementation angezeigt ist. Der Effekt der Vitamin-D-Supplementation wurde am besten in der kaukasischen Population untersucht. Aufgrund von Unterschieden im Vitamin-D-Stoffwechsel [26] können die Ergebnisse nicht ohne Weiteres von weißhäutigen Kaukasiern auf Menschen anderer Herkunft übertragen werden.

Weiterführende Diagnostik | Gesunde mit niedrigen 25-Vitamin-D-Spiegeln (50–25 nmol/l) benötigen keine weiterführende Diagnostik. Bei

25-Vitamin-D-Werten ≤ 25 nmol/l besteht aber das Risiko einer Osteomalazie. Daher sollten bei diesen Patienten folgende Werte bestimmt werden:

- ▶ Kalzium
- ▶ Phosphat
- ▶ alkalischer Phosphatase
- ▶ PTH
- ▶ Kreatinin

Bei entsprechender Symptomatik ist auch eine Diagnostik zum Ausschluss einer Zöliakie angeraten.

Osteoporose | Patienten mit Dreifacherkrankung aus

- ▶ Vitamin-D-Mangel,
 - ▶ Osteoporose (diagnostiziert mithilfe einer Knochendichtemessung) und
 - ▶ sekundären Hyperparathyreoidismus
- sollte primär Vitamin D verabreicht werden. Die Indikation der Osteoporose-Therapie sollte erst nach Normalisierung des Vitamin-D-Spiegels evaluiert werden – durch die Behandlung der Osteomalazie kann sich bereits die Knochendichte erhöhen. Nur bei Knochenschmerzen ist eine radiologische Bildgebung notwendig.

Präparate zur Supplementation | Zur Supplementation wird meist die Verwendung von Vitamin D₃ per os und seltener von D₂ empfohlen, da der Anstieg des 25-Vitamin-D-Spiegels um durchschnittlich ca. 15 nmol/l höher ist als unter D₂ [34]. Die Präparate können mit dem Essen oder unabhängig davon aufgenommen werden.

Dosierung | Die deutsche Osteoporose-Leitlinie empfiehlt die Supplementation von 1000 IE pro Tag oder 20000 IE alle 3 Wochen per os [19].

Faustformel: Eine Supplementation mit 1000 IE Vitamin D₃ pro Tag hebt den 25-Vitamin-D-Spiegel um ca. 25 nmol/l.

Patienten mit Malabsorption oder bei Z.n. Gastrektomie können je nach individueller Absorptionskapazität Vitamin-Dosen von 10 000–50 000 IE pro Tag benötigen.

Supplementation bei schwerem Mangel | Bei Risikopatienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel (25-Vitamin-D-Spiegel < 25 nmol/l) und normaler Nierenfunktion ist es gängige Praxis

- ▶ eine einmalige Initialdosis von 100 000 IE zu verabreichen,
- ▶ gefolgt von 20 000 IE alle drei Wochen
- ▶ oder 1000 IE pro Tag.

Bei Patienten mit initial schwerem Vitamin-D-Mangel sollte nach 3–4 Wochen der Therapieerfolg kontrolliert werden. Sollte der 25-Vitamin-D-Spiegel immer noch zu niedrig sein, kann eine erneute Hochdosis von 40 000–60 000 IE pro Woche über 4 bis 6 Wochen verabreicht werden. Eine erneute Kontrolle des 25-Vitamin-D-Spiegels er-

folgt dann nach weiteren 4 Wochen. Bei Therapie-resistenz kann die Behandlung mit hydroxylierten Vitamin-D-Metaboliten oder UV-Bestrahlung eine Option sein.

Supplementation bei Schwangeren | Bei Schwangeren mit Vitamin-D-Mangel wird die Gabe von 1000–2000 IE pro Tag empfohlen [35]. Dabei sollte allerdings vorsichtig vorgegangen werden. Normalerweise steigt während der Schwangerschaft die renale Kalzium-Exkretion, dieser Vorgang kann durch die Vitamin-D-Gabe verstärkt werden.

Kalzium im Urin | Insbesondere bei positiver Anamnese für Nierensteine sollte Kalzium im Urin untersucht werden. Kalzium im Urin ist bei Vitamin D-Mangel und sekundärem Hyperparathyreoidismus in der Regel sehr niedrig und normalisiert sich oft erst nach Wochen bis Monaten, wenn die Mineralisation des Knochens erholt ist.

Kalzium-Supplementation | Bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder klinischen Zeichen einer Osteomalazie bzw. Rachitis hemmen die Vitamin-D-Gabe und die Normalisierung des PTH die Knochenresorption. Durch die verstärkte Knochenmineralisation kann es im Sinne eines „Syndroms der hungrigen Knochen“ zur Hypokalzämie kommen.

Daher kann zusätzlich zur Vitamin-D-Supplementation bei Therapiebeginn auch eine Kalzium-Gabe notwendig sein.

Kalzium sollte über 2–4 Wochen per os zwei- bis dreimal täglich gegeben werden. Die übliche Dosis beträgt 30–75 mg Kalzium pro kg Körpergewicht pro Tag (max. 2000 mg/Tag).

Cave Eine dauerhafte Kalzium-Supplementation wird aufgrund einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität [36] und eines erhöhten Risikos für Nierensteine nicht mehr in Kombination mit einer Vitamin-D-Supplementation empfohlen.

Bei einer längerfristigen Vitamin D-Supplementation ist eine kalziumreiche Ernährung ausreichend.

Therapieerfolg nur bei Adhärenz möglich | Nur bei entsprechender Therapie-Adhärenz der Patienten sowie unter Beachtung der Empfehlungen für die medizinische Versorgung kann eine genügende Supplementation mit Vitamin D erreicht werden. Beispielsweise zeigte eine Studie in den USA, dass nur 36% der verantwortlichen Mediziner eine Supplementation bei Säuglingen empfehlen, die nur mit Muttermilch gefüttert werden

[37]. 67% der Eltern gaben an, Muttermilch würde alle Vitamine ausreichend enthalten, so dass lediglich 3% ihren Kindern die empfohlene Supplementation verabreichten.

Zu wenig Vitamin-D-Supplementation | In verschiedenen Ländern weltweit werden die nationalen Empfehlungen unterschiedlich stark beachtet. Grundsätzlich ist zu beobachten, dass vor allem im Kindesalter nicht ausreichend Vitamin D supplementiert wird. Auch im Erwachsenenalter kann von einer nicht-Richtlinien-gerechten Supplementation ausgegangen werden.

Nahrungsanreicherung mit Vitamin D

Vorbeugende Wirkung? | Die Vitamin-D-Supplementation wird häufig nicht ausreichend umgesetzt. Um Folgen des Vitamin-D-Mangels vorzubeugen, wird immer wieder die Anreicherung von Milch, Margarine, Cerealien und anderen Nahrungsmitteln diskutiert. In den USA werden Milch und Orangensaft mit 400 IE Vitamin D pro Liter angereichert. Dies entspricht bereits 2/3 der empfohlenen Tagesdosis von 600 IE pro Tag. Allerdings konsumieren nicht viele Menschen soviel Milch bzw. Orangensaft. Außerhalb der USA wird Milch nur in wenigen Ländern mit Vitamin D angereichert [38]: in Finnland und Schweden seit den 1990-er Jahren.

Studien haben gezeigt, dass die alleinige Anreicherung der Milch nur sehr geringe positive Effekte auf die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels hat [39, 40].

In Finnland werden auch Butter, Margarine und andere Milch-Produkte mit Vitamin D angereichert. Eine abschließende Beurteilung ist noch nicht möglich.

Erfolg fraglich | Da der Konsum der mit Vitamin D angereicherten Lebensmittel sehr individuell ist, wird der präventive Sinn dieser Methode hinterfragt. Hierbei kann auch die Meinung vertreten werden, dass eine falsche Sicherheit erzeugt wird, die zusätzlich dazu führt, dass Vitamin D nicht ausreichend supplementiert wird.

Effekte der Supplementation

Niedrigeres Frakturrisiko | Die Supplementation mit Vitamin D und der Ausgleich eines Vitamin-D-Mangels reduzieren die Frakturhäufigkeit [41]. Außerdem kann die Vitamin-D-Supplementation zu einer Verbesserung der Muskelkraft [42] und niedrigerem Sturzrisiko [42] führen. Für die Knochengesundheit ist daher eine Supplementation mit Vitamin D grundsätzlich empfehlenswert, besonders bei Risikofaktoren.



Prof. Dr. med. Jan Kramer ist Facharzt für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin, Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Er leitet den LADR-Laborverbund. An der Universität zu Lübeck lehrt Herr Kramer mit dem Schwerpunkt Labormedizin. Ein wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die Knorpel- und Knochenentwicklung. j.kramer@ladr.de

Einfluss auf andere Erkrankungen | Auch wenn der genaue Kausalzusammenhang häufig nicht aufgeklärt ist, so deuten doch zahlreiche epidemiologische Studien darauf hin, dass ein 25-Vitamin-D-Spiegel $< 50 \text{ nmol/l}$ mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Krankheiten assoziiert ist, so z. B. für

- ▶ Krebs,
- ▶ Infektionen sowie
- ▶ autoimmune,
- ▶ neuropsychiatrische,
- ▶ metabolische und
- ▶ kardiovaskuläre Erkrankungen [33].

Allerdings ist die Datenlage der heterogenen Interventionsstudien und entsprechenden Meta-Analysen für diese Erkrankungen bisher nicht ausreichend, um eine Vitamin-D-Gabe zur Prävention dieser Erkrankungen zu empfehlen. Hierbei wird diskutiert, ab welcher Dosis und Dauer einer Vitamin-D-Supplementation ein tatsächlicher positiver Effekt auch auf diese Erkrankungen nachweisbar sein könnte. Grundsätzlich bleibt allerdings allein auf Basis der Empfehlungen zur Knochengesundheit und Sturzprävention eine Supplementation mit Vitamin D insbesondere bei Risikopatienten empfehlenswert.

Supplementation grundsätzlich sicher | Die fachgerechte Verwendung einer oralen Vitamin-D-Supplementation ist sicher. Bei der Verwendung von hochdosierten Depotpräparaten, die nicht täglich sondern in wöchentlichen Intervallen eingenommen werden, ist eine Aufklärung und Schulung der Patienten sehr wichtig. Eine Überwachung der Medikation mit Kontrollen des 25-Vitamin-D-Spiegels ist sinnvoll.

Toxizität von Vitamin D | Bei exzessiver Aufnahme von Vitamin D wird dieses nicht nur in der Leber sondern auch im Fettgewebe gelagert. Erst nach der Absättigung kommt es zu einer toxischen Erhöhung des 25-Vitamin-D-Spiegels auf über 375 nmol/l . Dabei kann es zu Hyperkalzämien kommen. Die Mortalität und Morbidität können bereits ab einem 25-Vitamin-D-Spiegel $> 125 \text{ nmol/l}$ erhöht sein [17, 18]. Die toxische Dosis von Vitamin D ist nicht eindeutig klar.

Das IOM definiert für Kinder ab 9 Jahren und gesunde Erwachsene (einschließlich Schwangere und stillende Mütter) die tolerierbare Höchstdosis (tolerable upper intake level, UL) als 4000 IE Vitamin D pro Tag.

Der UL für Kinder < 9 Jahren liegt altersabhängig bei 1000–3000 IE pro Tag.

Patienten mit Malabsorption | Bei Patienten intestinalen Malabsorption ist die orale Dosis von Vitamin D abhängig von der individuellen absorptiven Kapazität des Darms. Bei einigen Patienten

können orale Dosen von 10000 bis 50000 IE pro Tag notwendig sein. Insbesondere bei diesen Patienten sind engmaschige Kontrollen des 25-Vitamin-D-Spiegels wichtig, um Toxizität zu verhindern.

Intoxikation durch zu hohe Aufnahme | Die wiederholte Verwendung von Supplementen mit sog. Megadosen von täglich $> 60000 \text{ IE}$ führt zur Vitamin-D-Intoxikation. Außerdem sind Fälle von Intoxikationen beschrieben für

- ▶ nicht-fachgerechte Einnahme von Vitamin-D-Supplementen,
- ▶ für Nahrungsmittel, die mit zu viel Vitamin D angereichert waren und
- ▶ für Nahrungsergänzungsmittel, die für die Tierzucht gedacht waren.

Viele Menschen nehmen zudem Multivitamin-Präparate ohne ärztliche Verschreibung ein.

Toxische Mengen durch Sonne unmöglich | Eine übermäßige UV-Exposition der Haut führt hingegen nicht zu Synthese toxischer Mengen von Vitamin D, da es durch Photokonversion in inaktive Metabolite umgewandelt wird. Unter dem Einfluss der Sonne auf die ungeschützte Haut entstehen maximal 25-Vitamin-D-Spiegel bis 200 nmol/l .

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ In den sonnenarmen Monaten Januar bis April kommt schwerer Vitamin-D-Mangel bei ca. 30 % der Menschen vor.
- ▶ Bei einer UV-Exposition $< 30 \text{ min}$ pro Tag im Sonnenlicht oder einem 25-Vitamin-D-Spiegel $< 50 \text{ nmol/l}$ wird die Supplementation mit Vitamin D₃ 1000 IE pro Tag oder 20000 IE alle 3 Wochen empfohlen. Individuell kann eine höhere Dosierung notwendig sein.
- ▶ Patienten müssen vor Einnahme des Vitamin-D-Präparats geschult werden, um eine mögliche Intoxikation zu vermeiden. Dies ist besonders bei hochdosierten Depotpräparaten wichtig. Um eine Intoxikation auszuschließen, sollte 3–4 Wochen nach Therapiebeginn der 25-Vitamin-D-Spiegel bestimmt werden.
- ▶ Zusätzlich sollte der 25-Vitamin-D-Spiegel 1x pro Jahr zur möglichst gleichen Zeit in den sonnenarmen Monaten Januar bis April kontrolliert werden.

Literatur

- 1 Haddad JG. Vitamin D-solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med* 1992; 326: 1213–1215
- 2 Binkley N, Novotny R, Krueger D et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2130–2135

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-103272>

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

DOI 10.1055/s-0041-103272
Dtsch Med Wochenschr
2015; 140: 1661–1666
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

- 3 Terushkin V, Bender A, Psaty EL et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 929.e1–929.e9
- 4 Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014; 39: 322–350
- 5 Tsai KS, Wahner HW, Offord KP et al. Effect of aging on vitamin D stores and bone density in women. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 241–243
- 6 Institute of Medicine. Report Brief: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2010 <http://iom.nationalacademies.org/Reports/2010/dietary-reference-intakes-for-calcium-and-vitamin-d.aspx>
Letzter Zugriff am 20.08.15
- 7 Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4: 96–102
- 8 Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *J Nutr* 2010; 140: 595–599
- 9 Priemel M, von Demarus C, Klatter TO et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 305–312
- 10 Saliba W, Barnett O, Rennert HS et al. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med* 2011; 124: 1165–1170
- 11 Sai AJ, Walters RW, Fang X et al. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E436–E446
- 12 Valcour A, Block F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3989–3995
- 13 Lips P. Interaction between vitamin D and calcium. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243: 60–64
- 14 Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1859–1863
- 15 Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1151–1154
- 16 American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 147–152
- 17 Aloia JF. Clinical Review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2987–2996
- 18 Zittermann A, Prokop S, Gummert JF, Börgermann J. Safety issues of vitamin D supplementation. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13: 4–10
- 19 Dachverband Osteologie. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. 2014 http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014
Letzter Zugriff am 23.07.15
- 20 Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: still adding to the noise. *Am J Clin Pathol* 2013; 140: 550–560
- 21 Enko D, Fridrich L, Rezanek E et al. 25-hydroxy-Vitamin D status: limitations in comparison and clinical interpretation of serum-levels across different assay methods. *Clin Lab* 2014; 60: 1541–1550
- 22 Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010; 82: 1942–1948
- 23 Farrell CJ, Martin S, McWhinney B et al. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem* 2012; 58: 531–542
- 24 Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE et al. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005; 293: 2102–2108
- 25 Hannan MT, Litman HJ, Araujo AB et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse group of men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 40–46
- 26 Powe CE, Evans MK, Wenger J et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med* 2013; 369: 1991–2000
- 27 Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos* 2012; 7: 155–172
- 28 Gonzalez-Gross M, Valtuena J, Breidenassel C et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr* 2012; 107: 755–764
- 29 Hintzpetter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ et al. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 2008; 138: 1482–1490
- 30 Hintzpetter B, Mensink GB, Thierfelder W et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1079–1089
- 31 Kramer J, Diehl A, Lehnert H. Epidemiologische Untersuchung zur Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels in Norddeutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 470–475
- 32 Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1164–1171
- 33 Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 76–89
- 34 Tripkovic L, Lambert H, Hart K et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1357–1364
- 35 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930
- 36 Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Reid IR. Calcium supplements increase risk of myocardial infarction. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 389–390

- 37 Taylor JA, Geyer LJ, Feldman KW. Use of supplemental vitamin d among infants breastfed for prolonged periods. *Pediatrics* 2010; 125: 105–111
- 38 Mensink GB, Fletcher R, Gurinovic M et al. Mapping low intake of micronutrients across Europe. *Br J Nutr* 2013; 110: 755–773
- 39 Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Leino A et al. Prospective study on food fortification with vitamin D among adolescent females in Finland: minor effects. *Br J Nutr* 2008; 100: 418–423
- 40 Hower J, Knoll A, Ritzenthaler KL et al. Vitamin D fortification of growing up milk prevents decrease of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations during winter: a clinical intervention study in Germany. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 1597–1605
- 41 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169: 551–561
- 42 Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007146

