

Vitamin-D-Status in Deutschland: Supplementierung

Vitamin D status in Germany: supplementation

Martin Smollich¹, Julia Podlogar²

¹Institut für Ernährungsmedizin Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

²Apothekerkammer Westfalen-Lippe, Abteilung Arzneimittelinformation und Medikationsmanagement

Zusammenfassung

Vitamin D nimmt unter den Vitaminen eine Sonderstellung ein, da es nicht nur mit der Nahrung zugeführt, sondern unter UV-B-Lichtexposition in der menschlichen Haut gebildet werden kann. Da die Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr mit den üblichen Lebensmitteln nicht erreicht werden können, muss die Differenz zum Erreichen der gewünschten Versorgung (25-OH-Vitamin-D-Konzentration im Serum > 50 nmol/L) entweder über endogene Synthese (Sonnenlichtexposition) oder Supplementation gedeckt werden. Indikation und Dosierung entsprechender Supplemente sind jedoch umstritten.

Abstract

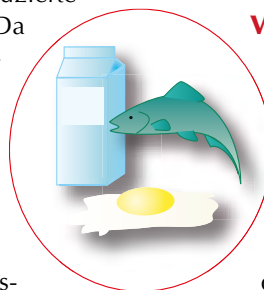
Of all vitamins, vitamin D takes a special position because it can not only be supplied with food, but can also be formed in human skin under UV-B light exposure. Since the estimated values for an adequate intake of the usual foods cannot be achieved, the difference to achieving the desired supply (25-OH vitamin D concentration in serum > 50 nmol/L) must be covered either by endogenous synthesis (sunlight exposure) or by supplementation. However, the indication and dosage of such supplements are controversial.

Hintergrund

Im Unterschied zu allen anderen Vitaminen kann Vitamin D durch endogene Synthese in der Haut gebildet werden. Dabei wird das Substrat 7-Dehydrocholesterol unter Einfluss von UV-B-Strahlung (Wellenlänge 290–315 nm) zu Cholecalciferol metabolisiert; bei starker UV-Exposition entstehen Sekundärmetabolite ohne Vitamin-D-Wirkung, sodass eine UV-induzierte „Überdosierung“ nicht möglich ist [1]. Da 7-Dehydrocholesterol v.a. in tieferen Schichten der Epidermis unterhalb des Stratum corneum vorkommt, hängt das Ausmaß der endogenen Synthese von der Dicke des Stratum corneum sowie vom Melanin-gehalt der Haut ab [2].

Ein Vitamin-D-Defizit äußert sich vor allem in Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels. Bei Kindern manifestiert es sich klassischerweise als Rachitis, für die Deformationen an den Knochen (O-Beine, Auftreibungen an der Knorpel-Knochengrenze des Brustbeins, Quadratschädel, verzögerter Fontanellenschluss) sowie als Konsequenz der gestörten Calciumhomöostase verminderte Muskelkraft und Tetanien charakteristisch sind [1]. Bei Erwachsenen führt ein manifester Vitamin-D-Mangel zu einer

Osteomalazie; deren klinisches Bild zeigt sich in Knochenformationen des Beckens, des Thorax und der Extremitäten sowie in Knochenschmerzen, Spontanfrakturen und Myopathien [1]. Die Diskussion um nicht-ossäre gesundheitliche Nachteile einer suboptimalen Vitamin-D-Versorgung jenseits des klinisch manifesten Mangels wird kontrovers geführt.



Versorgungslage in Deutschland

Da nur wenige Lebensmittel höhere Mengen Vitamin D enthalten, macht die Eigensynthese in der Haut ca. 80 bis 90 % der Vitamin-D-Versorgung aus. Das Ausmaß dieser endogenen Vitamin-D-Synthese hängt jedoch stark vom Einfallswinkel des Sonnenlichts ab: Auf der Nordhalbkugel tritt die hierfür benötigte Strahlung ganzjährig nur südlich des 35. Breitengrades auf (Linie Kreta-Marokko), während in nördlich gelegenen Breiten Intensität und Dauer der UV-Strahlung abnehmen [3, 4]. Dies trifft auch auf Deutschland zu, das zwischen dem 47. und 55. Breitengrad liegt. Hier ist die ausreichende Eigensynthese ungefähr von März bis Oktober möglich – entsprechende Sonnenlichtexposition vorausgesetzt [5]. Zwar kann der Körper im Sommer gebildetes

Vitamin D zeitlich begrenzt in Fett- und Muskelgewebe speichern und während des Winters freisetzen; doch auch diese Speicherkapazität ist von verschiedenen Lebensstilfaktoren abhängig (z.B. Aufenthalt in geschlossenen Räumen).

Dass die Vitamin-D-Versorgung der Bevölkerung jedoch keineswegs allein von der geographischen Breite abhängt, zeigen die Ergebnisse des EU-finanzierten ODIN-Projektes zum Vitamin-D-Status in 14 europäischen Ländern (n = 55.844): Während in Deutschland die Vitamin-D-Versorgung schlechter ist als in allen übrigen untersuchten Ländern, wurden in der finnischen Bevölkerung die höchsten durchschnittlichen Vitamin-D-Werte erreicht [5]. Dieses Ergebnis ist Folge der in Finnland stark verbreiteten Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin D.

Anderes als im ODIN-Projekt, das mit einer kalibrierten Referenzmethode arbeitete, werden Vergleiche von Angaben zur Vitamin-D-Versorgung sowohl international als auch innerhalb von Deutschland durch methodische Probleme erschwert. Besonders relevant ist dabei die Vielzahl verschiedener Analyseverfahren zur Bestimmung der Vitamin-D-Konzentration im Blut, was zu erheblichen Unterschieden in der Datenqualität führt [6, 7].

Nach den Daten der Nationalen Verzehrstudie II nehmen in Deutschland Frauen im Median 2,2 µg/d Vitamin D und Männer 2,9 µg/d Vitamin D zu sich, was deutlich unter den DGE-Empfehlungen für die Zufuhr bei fehlender endogener Synthese liegt (20 µg/d) [8]. Zum Zeitpunkt der Erhebung im Jahr 2008 galt noch eine Zufuhrempfehlung von 5 µg/d, und selbst diese wurde von 82 % der Männer und 91 % der Frauen nicht erreicht. Daten des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) zeigen, dass auch bei Kindern und Jugendlichen die Vitamin-D-Versorgung, bestimmt sowohl durch die täglichen Zufuhrmengen (je nach Alter und Geschlecht 1–3 µg/d) als auch durch die Calcidiol-Serumkonzentration, häufig defizitär ist [9].

Legt man der Berechnung nicht die Zufuhrerhebungen, sondern die Serumblutwerte zugrunde, sind in Deutschland ca. 30 % der Erwachsenen (29,7 % der Frauen, 30,8 % der Männer) nicht ausreichend mit Vitamin D versorgt (endemischer subklinischer Vitamin-D-Mangel) [8]. Aufgrund des physiologischen Zusammenhangs zwischen kutaner Eigensynthese und Sonnenstand unterliegt der Vitamin-D-Status der Bevölkerung in Deutschland starken saisonalen Schwankungen (Abb. 1): Während im Sommer 8,3 % der Erwachsenen einen mangelhaften Vitamin-D-Status aufweisen, sind es im Winter 52,0 %.

Hinsichtlich des Lebensalters ergeben sich bei Männern kaum Unterschiede in der Vitamin-D-Versorgung, während bei Frauen der Vitamin-D-Mangel u.a. aufgrund der hormonellen Veränderungen in der Menopause mit dem Alter zunimmt. Zudem haben Erwach-

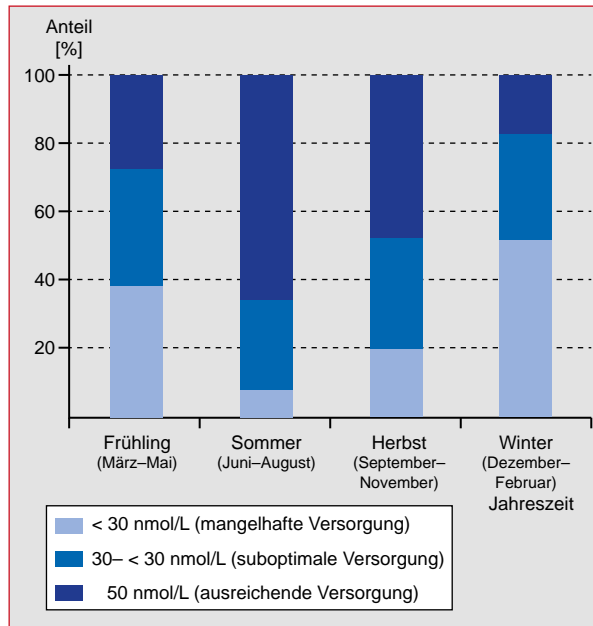


Abb. 1 25(OH)D-Serumkonzentrationen nach Einteilung des Institute of Medicine (IOM) bei 18- bis 79-Jährigen in Deutschland, saisonale Verteilung (n = 6.995) (nach: DEGS1 (2008 – 2011)).

sene mit niedrigem sozioökonomischem Status häufiger einen schlechteren Vitamin-D-Status als Erwachsene mit hohem sozioökonomischem Status [8].

Typische Risikogruppen für eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung sind Bewohnerinnen und Bewohner von Altenpflegeeinrichtungen, in nördlichen Breiten lebende Personen mit dunkler Hautfarbe, Patienten mit Malabsorptionsstörung oder chronischen Nierenerkrankungen sowie vollverschleierte Frauen [1]. Auch bei Adipositas (BMI > 30 kg/m²) besteht aufgrund der Vitamin-D-Anreicherung im Fettgewebe ein erhöhtes Risiko für eine Unterversorgung; hier sind bei der Supplementierung ggf. erhöhte Tagesdosen erforderlich [2].

Nahrungsquellen

In relevanten Mengen ist Vitamin D hauptsächlich in fettreichen tierischen Lebensmitteln enthalten, v.a. in Fisch (Hering, Aal, Lachs) (Tab. 1). Zwar bilden auch Pilze die Vitamin-D-Vorstufe Ergosterol, die unter UV-Einfluss zu Vitamin D₂ (Ergocalciferol) metabolisiert wird. Werden Pilze jedoch unter Ausschluss von Tages- bzw. UV-Licht kultiviert, fehlt dieser finale Syntheseschritt. Allerdings findet die Synthese auch noch nach der Ernte statt, sodass der Vitamin-D₂-Gehalt von z.B. Champignons durch Trocknen in der Sonne nachträglich gesteigert werden kann [10].

Daneben gibt es drei in der EU zugelassene neuartige Lebensmittel (*Novel Foods*), die lebensmitteltechnologisch bedingt einen erhöhten Vitamin-D-Gehalt aufweisen, ohne dabei als Supplement im engeren

Lebensmittel	Vitamin D [µg/100 g]
Aal	20
Lachs	16
Hering, mariniert (Bismarckhering)	13
Steinpilze	3,1
Champignon	1,9
Hühnerei	2,9
Butter	1,2
Speisequark (40 % Fett i. Tr.)	0,19
Vollmilch	
• konventionell	0,09
• UV-behandelt	3,2

Tab. 1 Vitamin-D-Gehalt ausgewählter Lebensmittel, nach [47].

Sinne zu gelten: Bereits 2014 war UV-behandelte Bäckerhefe als *Novel Food* zugelassen worden (2014/396/EU); 2016 folgten dann UV-behandeltes Hefebrot (2016/398/EU) und UV-behandelte Milch (2016/1189/EU). Durch die Bestrahlung mit UV-Licht ($\nu = 254$ nm) wird das in den Zellmembranen der Hefe enthaltene Ergosterol (Ergosterin) photochemisch in Ergocalciferol (Vitamin D₂) überführt. Durch dieses Verfahren lässt sich der Vitamin-D-Gehalt im Hefekonzentrat von < 20 I.U. auf > 3.000.000 I.U. pro 100 Gramm steigern [11]. Die so behandelte Bäckerhefe kann als Vitamin-D-Lieferant in Backwaren verwendet werden. Ähnliche Effekte lassen sich durch die UV-Behandlung von Hefebrot erreichen. Durch die UV-Behandlung von pasteurisierter Kuhmilch (200–310 nm) können so Vitamin-D-Gehalte von 15 bis 32 µg/kg erreicht werden [12].

Diskussion um die Referenzwerte

Die Klassifizierung eines Vitamin-D-Mangels wird kontrovers diskutiert und ist weltweit uneinheitlich. Als Standard gilt die Bestimmung von 25-OH-D₃ im Plasma; die Grenzwerte differieren jedoch. Während die meisten Fachgesellschaften darin übereinstimmen, dass eine 25-OH-D₃-Konzentration von 50 nmol/L nicht unterschritten werden sollte, hält z.B. die amerikanische *Endocrine Society* einen Plasmaspiegel von 75 nmol/L für optimal [13] (Tab. 2 und Tab. 3).

Häufig werden die Referenzwerte des amerikanischen *Institute of Medicine* (IOM) als evidenzbasierte Einteilung für die Vitamin-D-Versorgungszustände herangezogen (Tab. 2). Interessanterweise haben jedoch 2016 die verantwortlichen Wissenschaftler des IOM-Komitees öffentlich beklagt, dass ihre Vitamin-D-Empfehlungen missverstanden worden seien [14]. So habe man in der Öffentlichkeit eine 25-OH-D-Konzentration von 20 ng/mL (50 nmol/L) im Plasma als vom IOM empfohlene untere Normgrenze aufgefasst, obwohl das IOM diesen Wert lediglich als „*appropriate level*“ (angemessenen Wert) bezeichnet habe. Tatsächlich könne erst ab einem 25(OH)D-Wert von < 12,5 ng/mL von einem Vitamin-D-Mangel gesprochen werden – was für lediglich 6 % der Bevölkerung zutrefte. Umgekehrt genüge für 97,5 % der Bevölkerung ein 25(OH)D-Wert von „20 ng/mL oder weniger“. Es sei daher völlig übertrieben, von einer Vitamin-D-Mangel-Pandemie zu sprechen.

Stadium	25-Hydroxyvitamin D [nmol/L]	Mögliche klinische/biochemische Veränderungen
Defizit	< 30	Rachitis, Osteomalazie, Calciummalabsorption, ausgeprägter sekundärer Hyperparathyreoidismus, erniedrigte 1,25(OH) ₂ D-Spiegel, Störungen der Immun- und Herzfunktion, Tod
Insuffizienz	30–49,9	Verminderter Knochenmineralgehalt, gestörte Muskelfunktion, erniedrigte Calciumabsorptionsrate, erhöhte Parathormonspiegel, leicht verminderte 1,25(OH) ₂ D-Spiegel
Adäquate Versorgung	50–125	Keine Störungen von Vitamin-D-abhängigen Körperfunktionen
Potenziell schädlich	> 125–375	Eventuell erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen, Frakturen und Todesfällen
Intoxikation	> 375	Intestinale Hyperabsorption von Calcium, Hypercalcämie, Hypercalciurie, Weichteilverkalkungen, Tod

Tab. 2 Stadien der Vitamin-D-Versorgung (Einteilung des *Institute of Medicine*) [13].

Ausprägung des Vitamin-D ₃ -Mangels	Serum-25-OH-Vitamin D ₃		Parathormon-Anstieg im Serum [%]	Knochenhistologie
	nmol/L	ng/mL		
Mild	25–50	10–20	15	Normal oder hoher Knochenumsatz
Moderat	12,5–25	5–10	15–30	Hoher Knochenumsatz
Schwer	< 12,5	< 5	> 30	Mineralisierungsdefekt Hinweise für Osteomalazie

Tab. 3 Stadien der Vitamin-D-Versorgung (Einteilung nach [48], modifiziert nach [49]).

**Vitamin-D-Supplementation
Zufuhrempfehlungen für die gesunde
Allgemeinbevölkerung**

Da sowohl die endogene Synthese als auch die alimen-täre Zufuhr zur Vitamin-D-Versorgung beitragen, erste-re jedoch nicht quantifiziert werden kann und in mit-teleuropäischen Breiten je nach Jahreszeit eine unter-geordnete Rolle spielt, ergeben sich die Zufuhrempfeh-lungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung aus Schätzwerten unter der Annahme einer fehlenden en-dogenen Synthese. Seit 2012 wird für alle Altersgrup-pen mit Ausnahme von Säuglingen unter einem Jahr eine tägliche Zufuhr von 20 µg Vitamin D empfohlen; dies gilt auch für Schwangere und Stillende (Tab. 4).

Weil die Vitamin-D-Versorgung über Muttermilch oder Formula-Nahrung zur Sicherstellung der altersad-äquaten Knochenmineralisation nicht ausreicht, sollen Säuglinge entsprechend der aktuellen Empfehlungen zur Rachitisprophylaxe bis zum zweiten erlebten Fröhsummer mit Vitamin D supplementiert werden [8]. Auch für ältere Kinder ist die empfohlene Zufuhr von 20 µg/d über die Nahrung und die kutane Synthese kaum zu erreichen.

**Zufuhrempfehlungen für die Kinder
und Jugendliche**

Fest etabliert ist die Gabe von 400–500 I.E. Vitamin-D in Form von Tabletten oder Tropfen bei *Säuglingen und Kleinkindern* bis zum zweiten erlebten Fröhsummer, danach wird sie nur noch bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren empfohlen. Legt man für die Konzentra-tion von 25-OH-D im Plasma einen Grenzwert von 50 nmol/L (20 ng/mL) zugrunde, sind über 60 % der 3- bis 17-Jährigen unzureichend mit Vitamin D ver-sorgt; bei Migranten ist der Anteil sogar noch höher [9]. Grundlage dieses Grenzwertes sind Querschnittsstudi-en zum Vitamin-D- und PTH-Status, Studien zum Zu-sammenhang zwischen der Serum 25-(OH)D-Konzentration und der PTH-Konzentration sowie Studien zur Vitamin-D-Supplementation in geringen Dosen [15].

Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugend-medizin (DGKJ) und die Deutsche Gesellschaft für Kin-derendokrinologie und -diabetologie (DGKED) sehen derart niedrige Spiegel ohne Vorliegen weiterer Risiko-faktoren nicht zwingend als pathologisch an und emp-fehlen eine Supplementation für *Kinder ab zwei Jahren* nur bei vorliegenden weiteren Risikofaktoren (s.u.) oder bei chronischen Erkrankungen mit Störungen der Cal-cium- oder Vitamin-D-Resorption [16].

Da bei Dosierungen bis zu 800 I.E. (= 20 µg, ent-spricht der Zufuhrempfehlung der DGE) keine Sicher-heitsbedenken bestehen und die Vitamin-D-Versorgung bei Kindern und Jugendlichen häufig defizitär ist, er-scheint eine Supplementation jedoch bei älteren Kindern gerade in den Wintermonaten gerechtfertigt – auch wenn die Evidenz für diese Empfehlung gering ist. Die effek-

Alter	Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese [µg/d] ¹
0 bis < 12 Monate	10 ²
Kinder ab 12 Monaten, Jugendliche und Erwachsene	20
Schwangere	20
Stillende	20

¹ 1 µg = 40 Internationale Einheiten (I.E.)
² Durch Supplementation mit 400–500 I.E. ab der ersten Lebenswoche bis zum zweiten erlebten Fröhsummer.

Tab. 4 D-A-CH-Referenzwerte für die tägliche Vitamin-D-Zufuhr (Schätzwerte) [50].

tivste Form der Verbesserung des Vitamin-D-Status von Kindern und Jugendlichen bleibt ohnehin der regelmä-ßige Aufenthalt im Freien, zweimal pro Woche für 5 bis 30 min zwischen 10 und 15 Uhr, ohne Sonnenschutz und mit unbedecktem Kopf, Armen und Beinen, wobei ein Sonnenbrand unbedingt zu vermeiden ist [17].

Zufuhrempfehlungen für besondere Risikogruppen

Neben Säuglingen und Kleinkindern (s.o.) gibt es ver-schiedene Bevölkerungsgruppen, die ein erhöhtes Risi-ko für eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung auf-weisen. Hierzu gehören vor allem:

- Patienten mit Malabsorptionssyndromen (Zöliakie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Kurz-darmsyndrom),
- Patienten mit chronischen Leber- und Nierenerkran-kungen,
- Pflegebedürftige mit geringem Aufenthalt im Freien (Altenpflegeeinrichtungen, immobile pflegebedürf-tige Menschen),
- Menschen mit dunkler Hautfarbe in nördlichen Breiten (Mitteleuropa),
- vollverschleierte Frauen,
- Veganerinnen und Veganer,
- Begleitmedikation mit Einfluss auf den Vitamin-D-Stoffwechsel (z.B. Glucocorticoide, Antikonvulsiva, Zytostatika).

Die generelle Messung von 25(OH)-Vitamin-D im Serum und gezielte Supplementation als Alternative zur pau-schalen Supplementation bei vorliegenden Risikofakto-ren ist aufgrund der damit verbundenen Kosten und der Methodenunsicherheit umstritten. Wegen der Über-dosierungssicherheit kann unter Berücksichtigung der Ernährungsanamnese individuell auch die Einnahme von Vitamin-D3-Supplementen mit 800–1.000 I.E./d ohne vorherige Blutdiagnostik empfohlen werden, was sich mit den Empfehlungen der Osteoporose-Leitlinie deckt.

**Zufuhrhöchstmengen und Toxikologie
von Vitamin D**

Sowohl die Europäische Behörde für Lebensmittelsi-cherheit (EFSA) als auch das *Institute of Medicine* in den

USA bewerten die langfristige Einnahme von bis zu 100 µg Vitamin D pro Tag als sicher [18]. Das Bundesinstitut für Risikobewertung schlägt als Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln einen Vitamin-D-Gehalt von 20 µg vor. Eine Überversorgung mit Vitamin D führt bei Calcidiol-Blutspiegeln über 400 nmol/L zu einem Hypercalciämiesyndrom, das sich zunächst in Harn-drang, Durst, Übelkeit und Muskelschwäche äußert und im fortgeschrittenen Stadium zur Entwicklung von Nierensteinen, Nierenversagen und Tod führen kann [1]. Die häufig von ökonomischen Interessen getriebene mediale Präsenz von Vitamin D und das zunehmende öffentliche Bewusstsein, dass Defizite in der Bevölkerung weit verbreitet sind, führen in Verbindung mit zum Teil unseriösen Heilsversprechen zu einem hohen Verbreitungsgrad von Vitamin-D-Supplementen und somit auch einem erhöhten Intoxikationsrisiko.

In der Literatur existieren zahlreiche Fallberichte über schwere Verläufe von Vitamin-D-Überdosierungen durch Supplemente. Beispielsweise wurde bei einem Vierjährigen mit Autismus-Spektrum-Störung durch die Gabe eines Vitamin-D-Präparats in Kombination mit Calcium, Lebertran und besonders calciumreicher Kamelmilch eine Hypercalciämie mit wochenlangem Erbrechen, Gewichts- und Appetitverlust und Polydipsie ausgelöst, die eine stationäre Behandlung erforderlich machte [19].

Zuletzt berichtete die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in einer *Drug Safety Mail* über zwei schwere Verläufe einer Überdosierung von Vitamin-D-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln: Beide Patienten hatten über längere Zeit täglich sehr hohe Vitamin-D₃-Mengen eingenommen (10.000 I.E./d bzw. 50.000 I.E./d), woraufhin sie ein akutes Nierenversagen mit ausgeprägter Hypercalciämie entwickelten [20]. Während sich einer der beiden Patienten nach stationärer Therapie erholte, trug der andere Mikroverkalkungen der Niere mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz davon.

Anders als in einschlägigen Foren behauptet, wird die hochdosierte Einnahme von Vitamin D auch dadurch nicht sicherer, dass gleichzeitig Vitamin K₂ supplementiert wird. Zwar gibt es neben den Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren auch in extrahepatischen Geweben Vitamin-K-abhängige Proteine, die z.B. in den Knochenstoffwechsel eingreifen; hier fungiert Vitamin K als Cofaktor der γ -Carboxylierung von Osteocalcin. Dieser theoretisch interessante Aspekt ist jedoch ohne klinische Relevanz. In einer groß angelegten Studie an postmenopausalen Frauen hatte die Zufuhr von Vitamin K keinen Einfluss auf die Frakturrate [21, 22].

Als Richtwerte für die sichere Supplementation können Vitamin-D₃-Dosierungen zwischen 800 I.E./d (= 20 µg/d; ausreichend bei fehlender endogener Synthese) und 4.000 I.E./d (= 100 µg/d, *tolerable upper intake level* gem. EFSA-Bewertung) gelten [23]. Sind ins-

besondere aufgrund vorliegender Risikofaktoren oder eines diagnostizierten Mangels höhere Vitamin-D-Dosierungen erforderlich, sollte dies unter ärztlicher Aufsicht und regelmäßiger Laborkontrolle stattfinden [20]. Obwohl Vitamin-D-haltige Arzneimittel ab einer Tagesdosis von über 1.000 I.E. in Deutschland verschreibungspflichtig sind, gibt es für Vitamin-D-haltige Nahrungsergänzungsmittel (NEM) keine verbindliche Dosis-höchstgrenze – was im übrigen auf das eminente regulatorische Problem des NEM-Marktes hinweist.

Aktuelle Entwicklungen um die Vitamin-D-Supplementation Vitamin D und Osteoporose

Die Bedeutung einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung als Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose ist weniger eindeutig als allgemein angenommen. Tatsächlich ist eine 25(OH)-Vitamin-D-Serumkonzentration < 20 ng/mL (< 50 nmol/L) mit einem mäßig erhöhten Frakturrisiko verbunden (RR 1,5 bis 2) [24, 25]. Doch bereits Serumkonzentrationen zwischen 20 und 30 ng/mL (50–75 nmol/L) sind nicht mehr eindeutig mit einem erhöhten Risikogradienten assoziiert [26]. Noch ernüchternder fallen die verfügbaren Metaanalysen über randomisiert-kontrollierte Studien zur Vitamin-D-Supplementierung aus: Bei Auswertung der (besonders aussagekräftigen) *Intention-to-treat*-Daten gibt es keine Evidenz dafür, dass die *primärpräventive* Vitamin-D-Supplementation einen klinisch relevanten Vorteil in Bezug auf muskuloskeletäre Endpunkte bringt (Knochendichte, Sturzrisiko, Gesamtfrakturen, Wirbelfrakturen, Oberschenkelrakturen) [27–32]. Diese Unwirksamkeit der primärpräventiven Vitamin-D-Gabe wurde inzwischen auch für die große Gruppe der sich selbst versorgenden Senioren außerhalb von Altenpflegeeinrichtungen gezeigt [33]. Ähnlich sieht die Datenlage übrigens für die primärpräventive Anwendung von Calciumsupplementen aus [34].

Diese kritische Sicht wird durch neueste Daten gestützt: In einer Meta-Analyse über 81 RCTs (n = 53.537) zeigte die primärpräventive Supplementation mit Vitamin D (unabhängig von der verwendeten Dosierung) keinen Effekt auf das Fraktur- oder Sturzrisiko [35]. Aufgrund der inzwischen eindeutigen Datenlage bezeichnen die Autoren dieser Studie die Durchführung weiterer Vitamin-D-Supplementationsstudien mit den bereits bisher verwendeten Dosierungen, Endpunkten und Indikationen als „*research waste*“ [36].

Entsprechend dieser Datenlage sollte ein Vitamin-D-Mangel nach Ansicht der Leitliniengruppe „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose“ (AWMF-Registernummer 183/001) nicht als additiver unabhängiger Prognosefaktor der Osteoporose berücksichtigt werden. Zur generellen Osteoporose- und Frakturprophylaxe empfiehlt die aktuelle Osteoporose-Leitlinie die Einnahme von 800 I.E./d Vitamin D (sowie

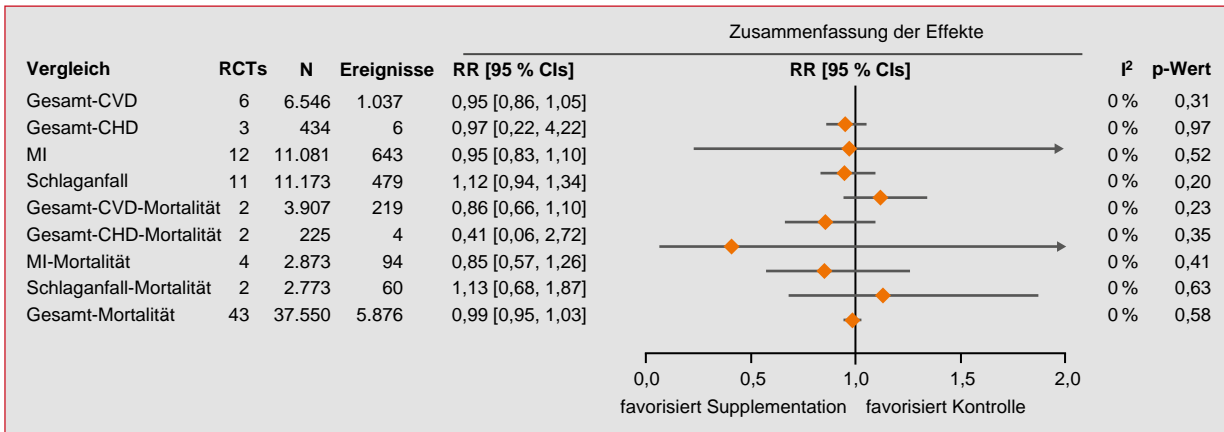


Abb. 2 Metaanalysen von randomisierten klinischen Studien. Verglichen wurde der Effekt einer Vitamin-D-Supplementation auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Gesamtmortalität. Bemerkenswert ist, dass Vitamin D keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) oder die Gesamt-Mortalität hatte. (Abk.: CHD: Koronare Herzkrankheit; CI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; RR: relatives Risiko (mod. nach [51]).

1.000 mg/d Calcium) nur dann, wenn die Vitamin-D-Versorgung anderweitig (Nahrung, endogene Synthese) nicht sichergestellt werden kann. Die isolierte Vitamin-D-Supplementation wird explizit nicht empfohlen.

Im Rahmen der leitliniengerechten Osteoporose-Therapie wird sowohl bei Patienten ohne spezifische Pharmakotherapie als auch bei Patienten unter antiresorptiver Therapie eine Supplementierung von 800 bis 1.000 I.E./d Vitamin D (bei gleichzeitig sichergestellter Calciumzufuhr von mindestens 1.000 mg/d) empfohlen. Auch bei Menschen in Altenpflegeeinrichtungen mit manifestem Vitamin-D-Mangel reduziert die tägliche Supplementierung mit 800 I.E. Vitamin D und 1.200 mg Calcium die Frakturrate [37, 38]. Doch auch hier ist mehr nicht besser: Mehrere RCTs zeigen unter sehr hohen Vitamin-D-Dosierungen ein erhöhtes Sturz- und Frakturrisiko [39–41].

Extraskellettale Wirkungen von Vitamin D

Neben den bekannten muskuloskelettalen Zusammenhängen gibt es kaum eine Erkrankung, die im Rahmen von Assoziationsstudien noch nicht mit einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung in Verbindung gebracht wurde. Besonders häufig diskutiert werden Vitamin-D-Effekte dabei auf die Prävention bzw. Prognose von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Abb. 2), Diabetes mellitus Typ 2, Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose und Diabetes mellitus Typ 1 [42]. Wirksamkeitsnachweise aus randomisiert-kontrollierten Studien fehlen für diese Indikationen, und die Evidenz für einen direkten Vitamin-D-Effekt bei den meisten extraskellettalen Erkrankungen wird allerdings auch aufgrund fehlender Interventionsstudien bisher nur als „möglich“ bewertet [42]. Daneben gibt es Indizien dafür, dass z.B. die Gesamtmortalität im Alter bei guter Vitamin-D-Versorgung reduziert ist. Auch das Risiko für Atemwegsinfekte ist

bei ausreichender Vitamin-D-Zufuhr signifikant erniedrigt [43].

Besonders aufschlussreich für die Diskussion um eine mögliche krebspräventive Wirksamkeit von Vitamin D ist eine 2017 publizierte Mendel-randomisierte Analyse – durch diese Methodik können auch aus epidemiologischen Daten quasi-kausale Zusammenhänge abgeleitet werden. Dimitrakopoulou et al. konnten dabei zeigen, dass ein möglicherweise vorhandener krebspräventiver Effekt von Vitamin-D-Supplementen allenfalls marginal und im Vergleich mit anderen modifizierbaren Risikofaktoren vernachlässigbar ist [44]. Diese Daten liefern keinerlei Rationale für die primärpräventive Anwendung von Supplementen.

Vermutlich besitzt die Vitamin-D-Supplementation nur bei jenen Menschen eine primärpräventive Wirkung, die tatsächlich einen manifesten Vitamin-D-Mangel aufweisen. Aufgrund der aktuellen Datenlage kann man davon ausgehen, dass das präventive Potenzial von Vitamin D oberhalb einer Calcidiol-Serumkonzentration von > 50 nmol/L ausgeschöpft ist [1]. Die „Hypersupplementation“ bei Menschen mit ohnehin adäquater Vitamin-D-Versorgung (> 50 nmol/L) ist vermutlich ohne Effekt. Nicht belegte Heilsversprechungen sollten äußerst kritisch bewertet werden und hohe Dosierungen ärztlich verordnet und von Spiegelbestimmungen begleitet werden.

Vitamin D2 oder D3?

Die beiden Hauptvertreter der D-Vitamine, Cholecalciferol (D3) und Ergocalciferol (D2), besitzen praktisch dieselbe biologische Aktivität (1 µg = 40 I.E.) und unterscheiden sich somit zunächst nicht in ihrer Wirkung. Allerdings ist Vitamin D2 als Supplement u.U. sicherer als Vitamin D3, da es auch in hohen Dosen zu einem weniger ausgeprägten 25-OH-D3-Anstieg im Blut führt [2]. Umgekehrt raten einige Autoren, vorzugsweise Vitamin D3 zu verwenden, da es bei Therapie des

Vitamin-D-Mangels rascher zu einem Anstieg der 25(OH)D-Serumkonzentrationen führt und die Vitamin-D3-Präparate bei langer Lagerung stabiler sein sollen als Vitamin-D2-Präparate [45]. Bei Einhalten der Doseempfehlungen hat dies aber wohl keine klinische Relevanz. Bei Vitamin-D-Gabe zum Ausgleich eines nachgewiesenen Mangels sollte die Kontrollbestimmung der 25(OH)D-Serumkonzentrationen frühestens nach drei Monaten erfolgen [46].

Zitierte Literatur

- [1] Hahn, A., Ströhle, A., Wolters, M.: Ernährung. Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie. 3. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (2015).
- [2] Biesalski, H.A.: Vitamine und Minerale: Indikation, Diagnostik, Therapie. 1. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart (2016).
- [3] Engelsen, O., Brustad, M., Aksnes, L., et al.: Daily duration of Vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem. Photobiol.* 81 (2005), 1287–1290.
- [4] Tsiaras, W.G., Weinstock, M.A.: Factors influencing Vitamin D status. *Acta Derm. Venereol.* 91 (2011), 115–124.
- [5] Rabenberg, M., Mensink, G.B.M.: Vitamin D. 13. DGE-Ernährungsbericht. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.). Bonn (2016), 42–47.
- [6] Perna, L., Haug, U., Schottker, B., et al.: Public health implications of standardized 25-hydroxyvitamin D levels: a decrease in the prevalence of Vitamin D deficiency among older women in Germany. *Prev. Med.* 55 (2012), 228–232.
- [7] Spiro, A., Buttriss, J.L.: Vitamin D: An overview of Vitamin D status and intake in Europe. *Nutr. Bull.* 39 (2014), 322–350.
- [8] Wabitsch, M., Koletzko, B., Moß, A.: Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 159 (2011), 766–774.
- [9] Hintzpeter, B.: Vitamin D Status in Germany. Prevalence of vitamin D deficiency, determinants and potential health implications. Schriftenreihe des Instituts für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Band 47/2008. Der Andere Verlag (2008).
- [10] Urbain, P., Singler, F., Ithor, G., et al.: Bioavailability of vitamin D 2 from UV-B-irradiated button mushrooms in healthy adults deficient in serum 25-hydroxyvitamin D: a randomized controlled Bioavailability of vitamin D 2 from UV-B-irradiated button mushrooms in healthy adults deficient in serum 25-hydroxyvitamin D: a randomized controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 65 (2011), 965–971.
- [11] Rexroth, A.: Neuartiges Lebensmittel: UV-behandeltes Hefebrot. *Ernährung im Fokus* 16-07-08; https://www.bzfe.de/_data/files/eif_07-08_2016_30_lebensmittelrecht.pdf.
- [12] Rexroth A.: Neuartiges Lebensmittel: UV-behandelte Milch. Ernährung im Fokus 16-11-12. Rexroth A.: Neuartiges Lebensmittel: UV-behandelte Milch; https://www.bzfe.de/_data/files/eif_11-12_2016_24_lebensmittelrecht.pdf.
- [13] Zittermann, A., Pilz, S.: Vitamin D in Klinik und Praxis. *Aktuell. Ernährungsmed.* 41 (2016), 300–316.
- [14] Manson, J.E., Brannon, P.M., Rosen, C.J., Taylor, C.L.: Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic? *N. Engl. J. Med.* 375 (2016), 1817–1820.
- [15] Zittermann, A.: Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 89 (2003), 552–572.
- [16] Reinehr, T., Schnabel, D., Wabitsch, M., et al.: Vitamin-D-Supplementierung jenseits des zweiten Lebensjahres. Gemeinsame Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ e.V.) und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED e.V.). *Monatsschr. Kinderheilkd.* (2018). https://www.dgkj.de/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/1804_EKSN_VitaminDnach2temLj.pdf
- [17] Reinehr, T., Schnabel, D., Wabitsch, M., et al.: Vitamin-D-Supplementierung jenseits des zweiten Lebensjahres. *Monatsschr. Kinderheilkd.* (2018). <https://doi.org/10.1007/s00112-018-0502-6>.
- [18] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J.* 10 (2012), 2813.
- [19] Boyd, C., Moodambail, A.: Severe hypercalcaemia in a child secondary to use of alternative therapies. *BMJ Case Rep.* (2016); doi:10.1136/bcr-2016-215849
- [20] AkdÄ Drug Safety Mail 2017-42
- [21] Inoue, T., Fujita, T., Kishimoto, H., et al.: Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetenone capsules. *J. Bone Miner. Metab.* 27 (2009), 66–75.
- [22] Vitamin K2 – was ist belegt? *arznei-telegramm* 49 (2018), 28–29.
- [23] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J.* 10 (2012), 2813.
- [24] Cauley, J.A., Parimi, N., Ensrud, K.E., et al.: Serum 25 Hydroxyvitamin D and the Risk of Hip and Non-spine Fractures in Older Men. *J. Bone Miner. Res.* 25 (2010), 545–553.
- [25] Powe, C.E., Ricciardi, C., Berg, A.H., et al.: Vitamin D binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J. Bone Miner. Res.* 26 (2011), 1609–16016.
- [26] de Koning, L., Henne, D., Hemmelgarn, B.R., et al.: Non-linear relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent hip fracture. *Osteoporos. Int.* 24 (2013), 2061–2065.
- [27] Abrahamsen, B., Avenell, A., Bolland, M., et al.: A pooled analysis of Vitamin D dose requirements for fracture prevention. *IBMS* (2013), 10.
- [28] Bolland, M.J., Grey, A.: A case study of discordant overlapping meta-analyses: vitamin d supplements and fracture. *PLoS One* 9 (2014), e115934.
- [29] Bolland, M.J., Grey, A., Reid, I.R.: Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99 (2014), 4265–4272.
- [30] Reid, I.R., Bolland, M.J., Grey, A.: Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 383 (2014), 146–155.
- [31] Bolland, M.J., Grey, A., Gamble, G.D., Reid, I.R.: Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2 (2014), 573–580.
- [32] Avenell, A., Mak, J.C., O’Connell, D.: Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4 (2014), CD000227.
- [33] Zhao, J.G., Zeng, X.T., Wang, J., Liu, L.: Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA* 318 (2017), 2466–2482.
- [34] Tai, V., Leung, W., Grey, A., et al.: Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 351 (2015), h4183.
- [35] Bolland, M.J., Grey, A., Avenell, A.: Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 6 (2018), 847–858.
- [36] Bolland, M.J., Avenell, A., Grey, A.: Assessment of research waste part 1: an exemplar from examining study design, surrogate and clinical endpoints in studies of calcium intake and

vitamin D supplementation. *BMC Med. Res. Methodol.* 18 (2018), 103.

[37] Meyer, H.E., Smedshaug, G.B., Kvaavik, E., et al.: Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 17 (2002), 709–715.

[38] Sato, Y., Iwamoto, J., Kanoko, T., Satoh, K.: Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis d by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer’s disease: a randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 20 (2005), 1327–1333.

[39] Sanders, K.M., Stuart, A.L., Williamson, E.J., et al.: Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 303 (2010), 1815–1822.

[40] Bischoff-Ferrari, H.A., Dawson-Hughes, B., Orav, E.J., et al.: Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 176 (2016), 175–183.

[41] Smith, H., Anderson, F., Raphael, H., et al.: Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 46 (2007), 1852–1857.

[42] Bolland, M.J., Avenell, A., Grey, A.: Should adults take vitamin D supplements to prevent disease? *BMJ* 355 (2016), i6201.

[43] Bergman, P., Lindh, A., Björkhem-Bergman, L., et al.: Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 8 (2013), e65835

[44] Dimitrakopoulou, V.I., Tsilidis, K.K., Haycock, P.C. et al.: Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: Mendelian randomisation study. *BMJ* 2017; 359: j4761

[45] Houghton, L.A., Vieth, R.: The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am. J. Clin. Nutr.* 84 (2006), 694–697.

[46] Vieth, R., Chan, P.C., MacFarlane, G.D.: Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am. J. Clin. Nutr.* 73 (2001), 288–294.

[47] Souci/Fachmann/Kraut: Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen. 8. Aufl., Med-Pharm Scientific Publishers. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (2016).

[48] Siggelkow, H.: Vitamin-D-Analytik. *Diabetologe* 12 (2016), 248–253

[49] Lips, P.: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 22 (2001), 477–501.

[50] Deutsche Gesellschaft für Ernährung: D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr (2016).

[51] Jenkins, D.J.A, Spence, J.D., Giovannucci, E.L., et al.: Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 71 (2018), 2570–2580.

Die Autoren:



Dr. rer. nat. Julia Podlogar (geb. 1982); 2002–2007 Pharmaziestudium in Münster, anschließend Promotion in Pharmakologie; 2011–2018 Krankenhausapothekerin, Fachapothekerin für Arzneimittelinformation und Klinische Pharmazie; seit 2018 Mitarbeiterin der Apothekerkammer Westfalen-Lippe, Abteilung Arzneimittelinformation und Medikationsmanagement.



Prof. Dr. rer. nat. Martin Smollich (geb. 1977); 1998–2004 Studium der Biologie und Pharmazie in Münster und Cambridge (UK); 2005–2008 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Universitätsklinikum Münster und Promotion in der experimentellen Pharmakologie; 2009–2013 Krankenhausapotheker; 2013–2018 Professur für Klinische Pharmakologie und Pharmakonutrition sowie Leiter des Studiengangs Clinical Nutrition an der praxisHochschule Rheine; seit 2018 Leiter der Arbeitsgruppe Pharmakonutrition am Institut für Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Lübeck; Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Herausgeber des Fachblogs Ernaehrungsmedizin.blog.

Anschrift:

*Prof. Dr. rer. nat. Martin Smollich
Institut für Ernährungsmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160, Haus 50.3
23538 Lübeck
Martin.Smollich@uksh.de*