

## Vitamin D

### Update und Geschichte

#### Medizingeschichte und Vitamin D

Im 16. Jahrhundert erfolgte die erste Krankheitsbeschreibung der Rachitis, die später als Englische Krankheit bezeichnet wurde. Meilensteine der Therapie waren im 18. Jahrhundert erste Versuche mit Licht und 1824 die Anwendung von Lebertran. Nachdem Brockmann aus Fischöl das Vitamin D isolierte, klärte Adolf Windaus Anfang des 20. Jahrhunderts die chemische Struktur von Vitamin D auf. Er erhielt dafür 1928 den Nobelpreis für Chemie.

#### Physiologie und Quellen

Die Vorstufen des Vitamin D werden zum Teil mit der Nahrung aufgenommen sowie endogen aus Cholesterol gebildet. Aber erst eine Sonnenexposition (ultraviolette Strahlung - UVB) induziert die körpereigene Synthese des Vitamin D. Das Ausmaß der Bildung hängt von verschiedenen Faktoren wie Jahreszeit, Bekleidung, vom Hauttyp, der Hautfarbe und der Sonnenexposition ab und geht mit zunehmendem Alter zurück.

#### Biochemie

Aus dem Vorläufer 7-Dehydrocholesterol wird in der Haut durch Photoisomerisierung bei UVB-Exposition (Wellenlänge 280–315 nm) zunächst Cholecalciferol (Prävitamin D<sub>3</sub>) gebildet. Der Wirkungsgrad der UVB Strahlung ist stark von Faktoren wie Bewölkung, Ozonschicht, Höhe, Reflexion (Schnee) abhängig. Das Maß dafür ist der UV Index. Untersuchungen zeigen, dass dieser in Deutschland in den Wintermonaten aufgrund des Einfallswinkels der Sonne mit nachfolgender UVB Reflexion unzureichend für eine effiziente Vitamin D-Bildung ist. Es sei darauf hingewiesen, dass der UVB Anteil aber auch Hautkrebs (Basaliom) verursachen kann.

In der Leber wird D<sub>3</sub> dann zu 25-Hydroxy-Vitamin D (25-OH Vitamin D) metabolisiert und kann als intermediärer Metabolit gespeichert oder in die Blutzirkulation freigegeben werden. Nach Rückkopplung aus dem Calcium- oder Phosphatstoffwechsel wird, insbesondere in der Niere (CYP27B1) und teilweise in der Leber und anderen Geweben (CYP2R1, CYP27A1), die biologisch aktive Form 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D gebildet. Eine große Anzahl von Zielorganen, unter anderem Niere, Darm und Knochen, verfügen über Rezeptoren für die aktive Form von Vitamin D. Dabei ist die Rezeptoraffinität von 25-OH Vitamin D zwar 100-500fach niedriger, die Blutkonzentration aber ca. 1000fach höher als die von 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vitamin D.

#### Abbau

Der Abbau von 25(OH)-Vitamin D und 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D erfolgt nach Stimulation des Pregnan X Rezeptors, welcher das Enzym 24-Hydroxylase aktiviert.

#### Quellen

Übliche Nahrungsmittelquellen tragen weniger zu einem ausreichenden Vitamin D-Spiegel bei, wobei der genaue Anteil stark variiert und von der individuellen Ernährung sowie saisonalen Faktoren abhängt. Dieser Anteil beträgt aber weniger als 10% des gesamten Vitamin D-Gehaltes. Fische, insbesondere die stark fetthaltigen Arten, sind die gehaltvollsten Vitamin D-Träger in der Ernährung. Fleisch, Ei und Milchprodukte enthalten deutlich geringere Mengen an Vitamin D. In einigen Ländern (u.a. Skandinavien, Großbritannien) wird Vitamin D der Margarine, Cerealien oder anderen Lebensmitteln zugesetzt. Unter dem Blickwinkel der in unserem Kulturkreis üblichen Nahrungszusammensetzung wird der Vitamin D-Spiegel, gemessen als 25-Hydroxy-Vitamin D im Serum, nur mäßig oder gering beeinflusst. Vitamin D ist alternativ auch als Medikament (z.B. Vigantolethen®, Dekristol®) verfügbar.

#### Referenzbereiche

Die 25-OH-Vitamin D-Konzentration dient als allgemein akzeptierter Parameter zur Beschreibung der allgemeinen Vitamin D-Versorgungslage des Patienten. Eine zusammenfassende Evidenzbewertung der DGE zu Krankheiten in Abhängigkeit von der Vitamin D Konzentration finden Sie in Tabelle Abb.1.

Die 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D-Konzentration im Blut dagegen beschreibt insbesondere die Calciumhomöostase und damit den Knochenstoffwechsel. Mit der Bestimmung von 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D, Parathormon, Phosphat und Calcium können somit ergänzende Aussagen getroffen werden.

#### Evidenzbewertung der DGE zum Grad der Vitamin D - Versorgung und dem Auftreten von Krankheiten

überzeugend	ausreichender Spiegel	geringeres Sturzrisiko geringeres Frakturrisiko
wahrscheinlich		bessere Kraft erhöhte Mobilität verbessertes Gleichgewicht Risikosenkung für vorzeitigen Tod
möglich	hoher Spiegel	Risikoerhöhung Pankreas Ca
	ausreichender Spiegel	Risikosenkung Kolon-, Brust-Malignome Risikosenkung kardiovaskulärer Erkrankungen Risikosenkung Hypertonie
unzureichend	ausreichender Spiegel	kein Zusammenhang mit Risikosenkung für Prostata-, Pankreas, Ösophagus-, Magen-, Ovar-, NHL-Malignome Risikosenkung auftreten Diabetes mellitus Typ II

**Abb. 1** Evidenzbewertung der DGE zu Krankheiten in Abhängigkeit von der Vitamin D Konzentration

## Vitamin-D-Aufnahme

Therapie (siehe auch Tabelle Abb. 2)

Die Aufnahme von Vitamin D über die normale Nahrung dürfte nur in Ausnahmefällen, etwa durch den regelmäßigen Genuss von Fischölen, steigerbar sein.

Als grundsätzliche Maßnahme in der klinischen Praxis und der gezielten Gesundheitsförderung ist eine maßvolle Steigerung der individuellen Sonnenlichtexposition unter Beachtung von UV-Schutzmaßnahmen zu erwägen. Dazu zählen zum Beispiel vermehrte körperliche Aktivität im Freien.

Zielwertsubstitution vs. therapeutische Dosis	
Institute of Medicine ( <a href="http://www.iom.edu/">http://www.iom.edu/</a> )	adäquater Spiegel 50 nmol/l (20 ng/ml) „...Dieser Spiegel ist (in den USA) durch Ernährung und Sonnenlichtexposition für viele erreichbar...“
Substitutionsverfechter argumentieren	„...Der Zielwert ist zu niedrig, weil heute die Menschen angekleidet sind, Sonnenschutzcreme verwenden, sich wenig im Freien bewegen, Menschen mit stärkerer Pigmentierung nicht mehr ausschließlich in Äquatornähe wohnen...“
Holick (Studie 2012 Tansania, Massai, welche im Jäger-Sammler Lifestyle ohne Sonnenschutz leben)	mittlere Vitamin D-Konzentration 115 nmol/l (46 ng/ml), Holick schlussfolgert, 100 – 150 nmol/l (40 – 60 ng/ml) seien Zielwert
Amling (UKE Hamburg 2010, Knochendichte und Vitamin D Gehalt bei Verkehrstoten)	7 von 82 hatten Spiegel > 50 nmol/l (>20 ng/ml) und geringe Knochendichte Amling schlussfolgert, 75 nmol/l (30 ng/ml) seien Zielwert

Abb. 2 Therapie

## Fazit

In Deutschland sind praktisch alle Bevölkerungsgruppen (Ausnahme: Säuglingsalter) als vulnerabel für einen Vitamin D-Mangel anzusehen. Ursachen sind:

- Unzureichende UVB-Exposition (Winter, Senioren, Veränderungen des Arbeitsumfeldes wie zunehmende Büroarbeit, ethnische Gründe wie Burka,...)
- Hautalter und Hautbeschaffenheit (Senioren)
- verminderte alimentäre Vitamin D-Zufuhr
- weitere Ursachen (Adipositas)

## Pathologie

In den letzten Jahren wurden neben den bekannten Wirkungen des Vitamin D für den Knochenaufbau und das neuromuskuläre System vermehrt präventive Effekte in Bezug auf chronische Erkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer Art sowie maligne Neubildungen, diskutiert. Antiproliferative Wirkungen sowie Einflüsse auf die Zelldifferenzierung und Angiogenese werden unter anderem als Mechanismen diskutiert und aktuell intensiv erforscht. Für bestimmte Krebserkrankungen wie Darm- und Brustkrebs mehren sich Hinweise aus epidemiologischen Beobachtungsstudien, dass hohe Vitamin-D-Spiegel protektiv wirken könnten.

Allerdings gibt es neben der Frage, wie gesichert diese Effekte sind, wissenschaftlich bisher keine Einigkeit über den optimalen Vitamin D-Gehalt im Serum (Abb. 2), der solche schützenden Wirkungen vermitteln würde. Zudem bestehen Kontroversen über die Wege, wie in der breiten Bevölkerung ein ausreichender Vitamin D-Spiegel zu erreichen ist.

## Therapie

Hier wirkt neben der Vitamin D-Bildung im Teilbereich der Osteoporoseprophylaxe auch die Induktion der Osteozytenbildung und die Herz-Kreislauf-fördernde Wirkung positiv.

Als wirksame Alternative bietet sich wahrscheinlich nur die Vitamin D-Supplementation an. Insbesondere bei klinisch relevantem Vitamin D-Mangel wird die orale Einnahme von Vitamin D als Behandlungsmaßnahme indiziert sein. Es muss aber hier auf die deutlich diskrepanten Dosisempfehlungen der DGE und anderer Quellen verwiesen werden. Die DGE stellt fest, dass nur Säuglinge und ältere Menschen von einer Vitamin D-Substitution profitieren (Pressemitteilung DGE, 8.2.2011 aus cme 2.2011:4). Es bedarf noch einer abschließenden Bewertung, inwieweit gegebenenfalls höhere Dosierungen von Vitamin D je nach individuellem Vitamin D-Status, Jahreszeiten oder Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe (Kinder, ältere Menschen, Migranten etc.) gegeben werden. Andere Autoren (Grant 2011) weisen auf die Notwendigkeit einer hohen Substitution zur Vermeidung von Folgeerkrankungen und finanzieller Belastungen des Gesundheitssystems hin.

## Wie kann ein Vitamin D-Mangel ausgeglichen bzw. vermieden werden

Medikamentöse Supplementation mit Vitamin D-Präparaten

Fettfisch (Lachs, Hering und Aal) regelmäßig auf den Speiseplan

Aufnahme von Vitamin D-angereicherten Nahrungsmitteln (aktuell in Deutschland nur für Ersatzmilch, Folgemilch, Margarine und Halbfettmargarine erlaubt)

Mindestens zwei Mal pro Woche 30 Minuten Sonnenbestrahlung auf Arme und Beine (UVB-Index mindestens 6) – diese Faustregel gilt in Deutschland nur in den Sommermonaten. Außerhalb dieser Zeit wird der UVB Anteil des Lichtes aufgrund des Einstrahlungswinkels reflektiert.

**Vitamin D ist fettlöslich. Darum wird empfohlen, Vitamin D-Präparate gemeinsam mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.**

Abb. 3 Ausgleich Vitamin-D Mangel

## Ist eine Vitamin D-Intoxikation möglich?

Deutlich vermehrtes Vitamin D führt zur verstärkten Absorption von Calcium und Phosphat. Dadurch können Folgeerkrankungen verursacht werden, wie z.B. Weichteilverkalkungen, Calcinose der Nieren, Gefäßverkalkung. Es sind keine Fälle bekannt, dass durch Ernährung oder verstärkte Sonneneinstrahlung toxische Werte von Vitamin

D im Blut erreicht wurden. Durch übermäßig hohe Substitution aber ist dies möglich. Betrachtet man die Fälle mit Intoxikation in Bezug auf die Prävalenz des Vitamin D-Mangels ist eine klare Aussage zu treffen, dass die Intoxikation der Einzelfall beim Erwachsenen ist. Beschriebene Intoxikationsfälle haben das ca. 30–400fache der empfohlenen Menge eingenommen.

### Indikation zur Bestimmung

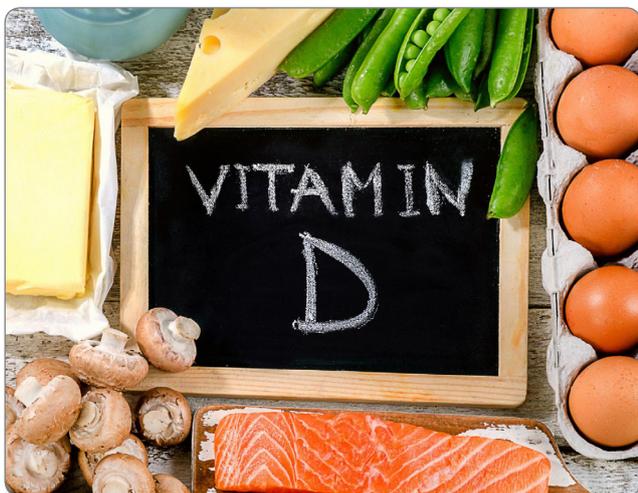
25-(OH)-Vitamin D3 wird untersucht bei klinischem Verdacht auf einen Vitamin D-Mangel.

1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D wird bestimmt, wenn der Vitamin D-Stoffwechsel gestört ist und ein erhöhter Calciumspiegel im Blut abgeklärt werden soll. Mit der Bestimmung von 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vitamin D3 können Metabolisierungsstörungen im Vitamin D-Stoffwechsel erfasst werden, denn die Konzentration spiegelt die Aktivität der 1α-Hydroxylase in der Niere wider. Diese bildet aus 25-OH-Vitamin D3 den wirksamen Metaboliten 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D3. Denn die Konzentration spiegelt die Aktivität der 1α-Hydroxylase in der Niere wider. Diese bildet aus 25-OH-Vitamin D3 den wirksamen Metaboliten 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D3.

Parathormon reguliert zusammen mit Vitamin D und Calcitonin die Calciumhomöostase. Niedrige Vitamin D-Spiegel verursachen einen Parathormonanstieg. Somit ist mit der primären Betrachtung von 25(OH) Vitamin D, Parathormon und Calcium eine gute Beurteilung der Calciumhomöostase gegeben. Zuweilen werden bei erniedrigtem 25(OH) Vitamin D mild erhöhte, bzw. im oberen Referenzbereich liegende 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D3-Werte erhoben. Dies kann verursacht werden durch eine Induktion der 1α-Hydroxylase Aktivität.

### Zusammenfassung

1. In Deutschland ist aufgrund der geografischen Lage in der sonnenarmen Zeit mit deutlich verminderter Vitamin D-Bildung in der Haut zu rechnen.
2. Menschen > 60. LJ und bei Hautalterung haben ganzjährig eine verminderte Vitamin D-Bildung in der Haut.
3. Menschen mit dunkler Hautfarbe bilden weniger Vitamin D.



## Wir möchten auch auf unseren Vitamin D Patienteninformations-Flyer hinweisen



Zum download als PDF auf unserer Webseite verfügbar: [https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user\\_upload/patienteninformationen/de/allgemeine\\_patienteninformationen/vitamin\\_d.pdf](https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/patienteninformationen/de/allgemeine_patienteninformationen/vitamin_d.pdf)

4. Menschen, die sich aus religiösen oder anderen Gründen verhüllen sind verstärkt gefährdet, in eine Vitamin D-Mangelsituation zu kommen.
5. Die Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung lässt sich nur in Ausnahmefällen (Fischöle) so steigern, dass eine nachhaltige Beeinflussung des Vitamin D-Spiegels erfolgt.
6. Der 25(OH) Vitamin D-Spiegel ist das Maß der Vitamin D-Versorgung im Körper.
7. Zielwerte, Substitutionshöhe, Folgen eines Vitamin D-Mangels sind umstritten und nur teilweise evidenzbasiert.
8. Verschiedene Medikamente verursachen bzw. verstärken iatrogen einen Vitamin D-Mangel.
9. Die Vitamin D-Versorgung wird anhand der 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration beurteilt. Diese Serumkonzentration reflektiert die Vitamin D-Zufuhr und die endogene Synthese. In Übereinstimmung mit dem US-amerikanischen Institute of Medicine sieht die DGE eine 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration von mindestens 50 nmol/l als die Konzentration an, die eine wünschenswerte Vitamin D-Versorgung widerspiegelt.

## Literatur

- Lehmann, B., Zur Physiologie von Vitamin D; Vitamin D Update 2011; Berlin April 2011
- Grant, B., Epidemiologicalevidence for health benefits from ultra violet-B irradiance and vitamin D: Vitamin D Update 2011; Berlin April 2011
- Dobnig, H., Wirkung von Vitamin D auf Muskulatur und Fitness: Vitamin D Update 2011; Berlin April 2011
- Krause, R., Vitamin D und Niere; Vitamin D Update 2011; Berlin April 2011
- Zittermann: Vitamin D in der Präventivmedizin; 1. Auflage Bremen; Uni-Med. 2010
- German Nutrition Society.; New reference values for vitamin D.; Ann Nutr Metab. 2012;60(4):241-6
- <https://www.dge.de/presse/pm/neue-referenzwerte-fuer-vitamin-d/>
- Tayem Y, Alotaibi R, Hozayen R, Hassan A, Therapeutic regimens for vitamin D deficiency in postmenopausal women: a systematic review. Prz Menopausalny. 2019 Apr;18(1):57-62.