

Nutzen und Risiken von Vitamin D-Präparaten

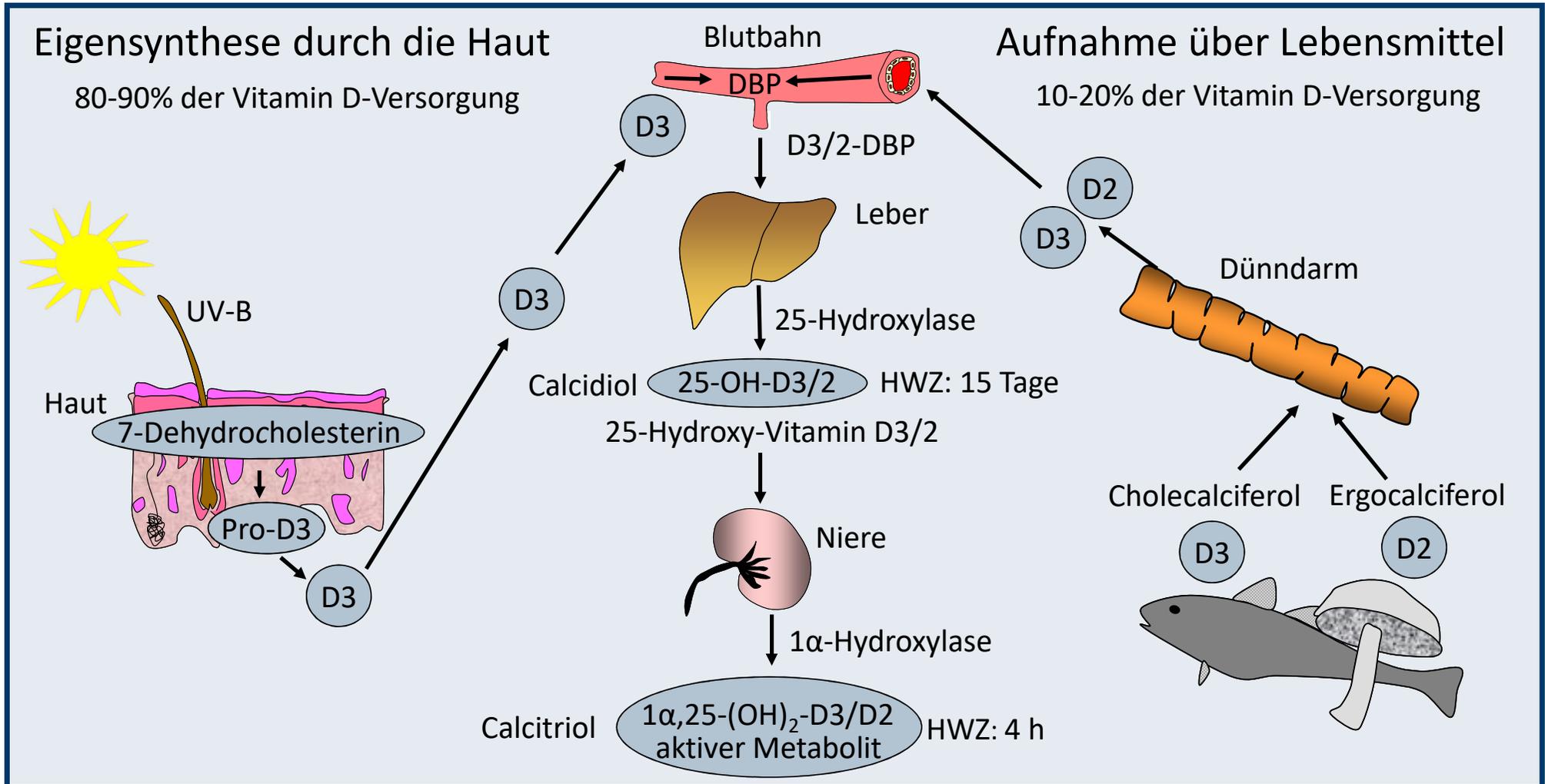
19. – 21. April 2023, Berlin – Forum für den Öffentlichen Gesundheitsdienst

Anke Ehlers

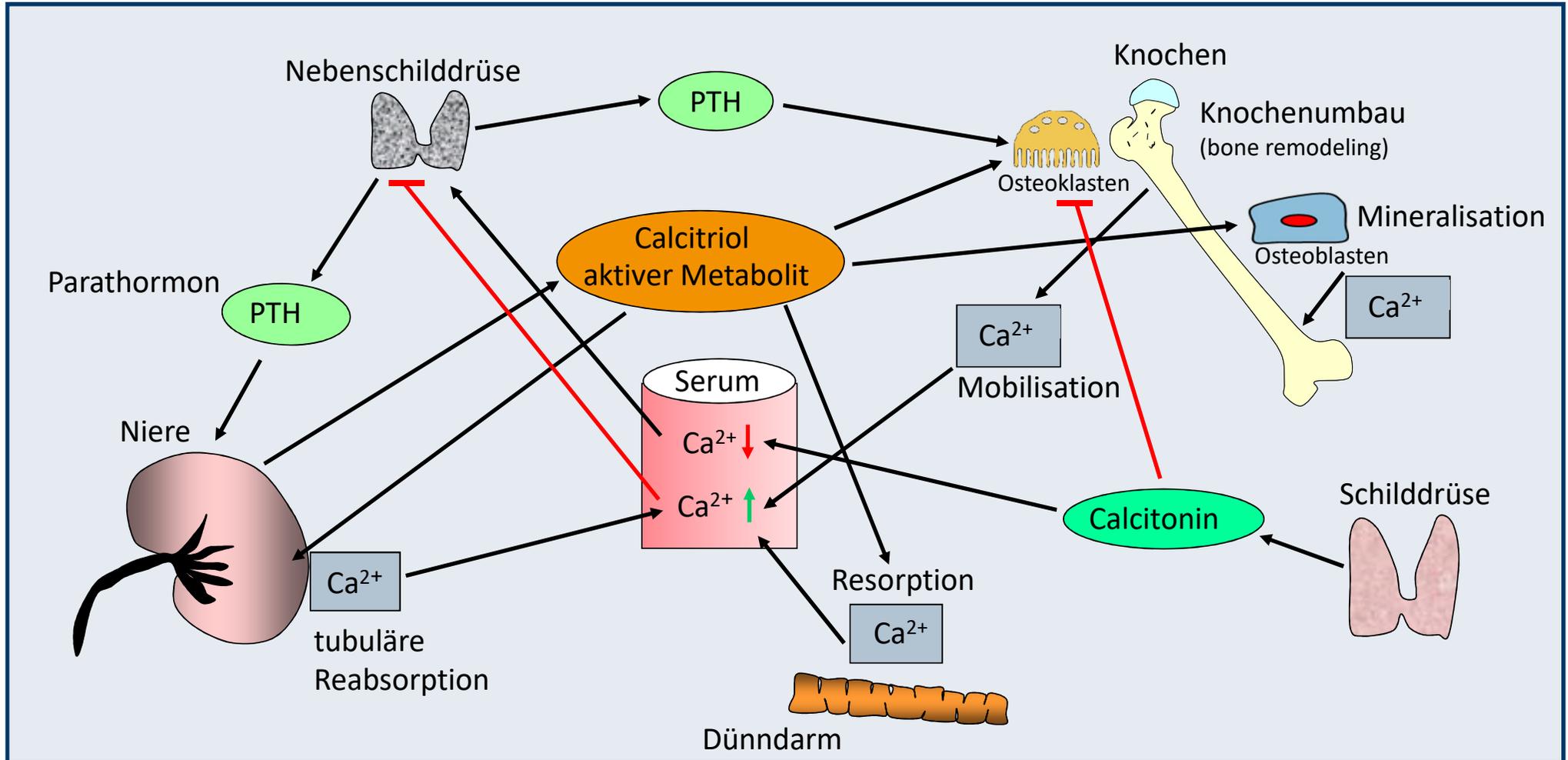
Fachgruppe Ernährungsrisiken, Allergien und Neuartige Lebensmittel

Abteilung Lebensmittelsicherheit

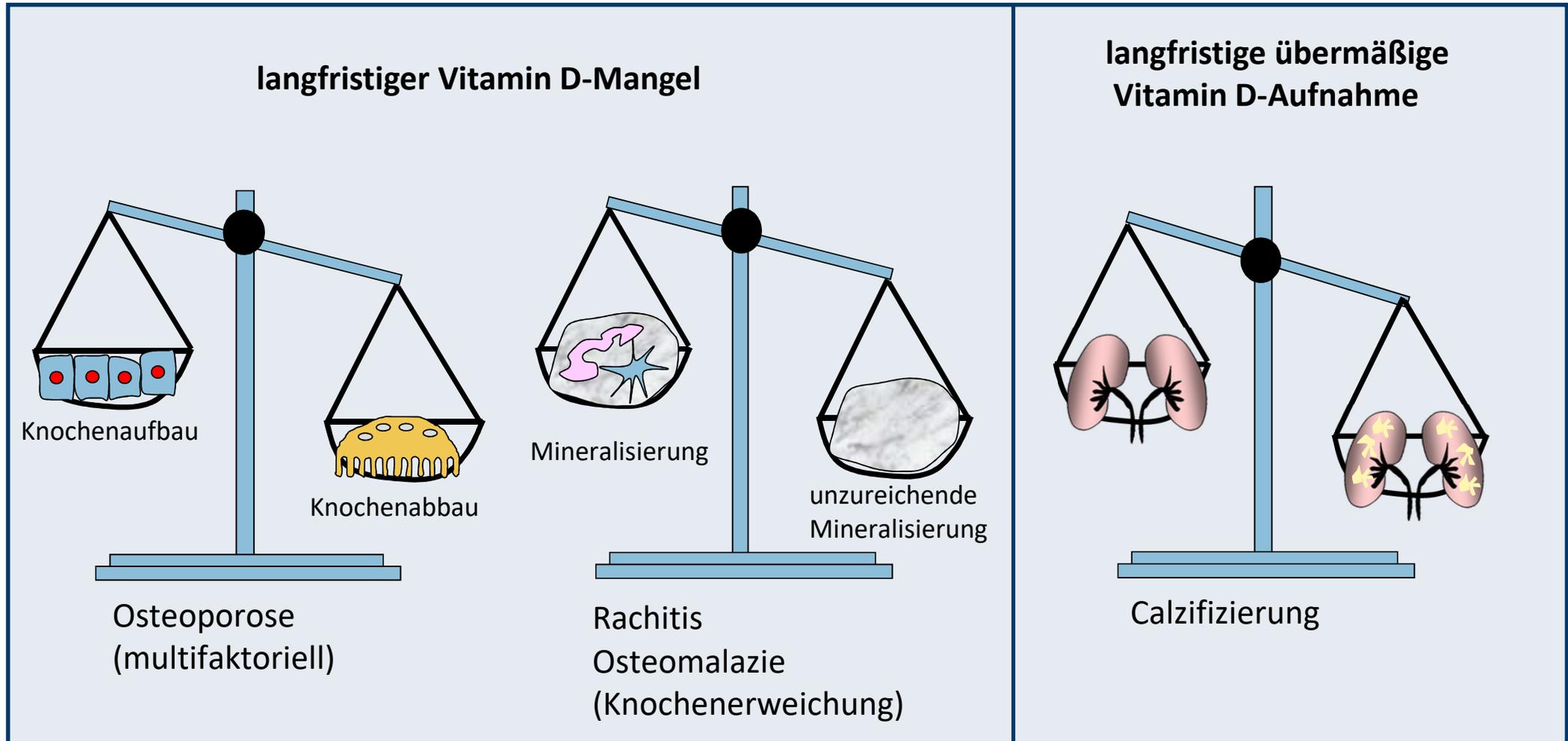
Was ist Vitamin D - Vitamin D-Synthese und -Aufnahme



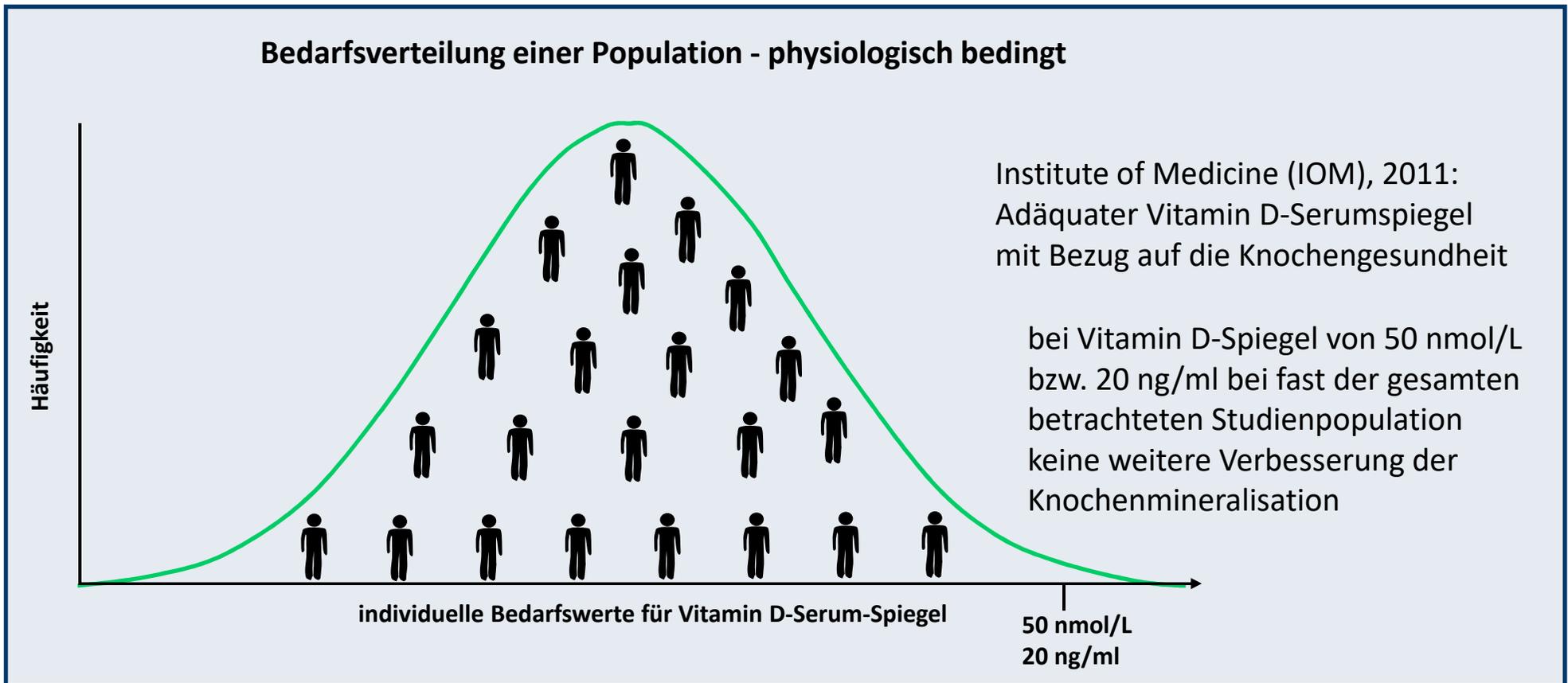
Vitamin D und Calcium-Homöostase



Knochenstoffwechsel und Calciumhomöostase



Vitamin D-Bedarf und daraus abgeleitete adäquate Serumwerte



25-OH-D Serumwerte und gesundheitliche Effekte

| Serumwert nmol/L | Serumwert ng/ml | Versorgungsstatus | (klinische) Symptome |
|---------------------|--------------------|---------------------------------------|--|
| < 30 | < 12 | erhöhtes Risiko eines Mangels | erhöhtes Risiko für Rachitis (Kinder) Osteomalazie Osteoporose |
| < 40 | < 16 | erhöhtes Risiko einer Unterversorgung | erhöhtes Risiko für eine nicht adäquate Knochengesundheit |
| ≥ 50* | ≥ 20 | adäquat | adäquat für Knochengesundheit |
| > 125 ^a | > 50 ^a | erhöhtes Risiko einer Überversorgung | erhöhtes Risiko für adverse gesundheitliche Effekte |

*DGE: Deutsche Gesellschaft für Ernährung

*EFSA: Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit

*WHO: World Health Organization

*a|OM: Institute of Medicine

Wie erreicht man einen adäquaten Serumwert?

Adäquater Serumwert (Knochengesundheit): 50 nmol/L bzw. 20 ng/ml

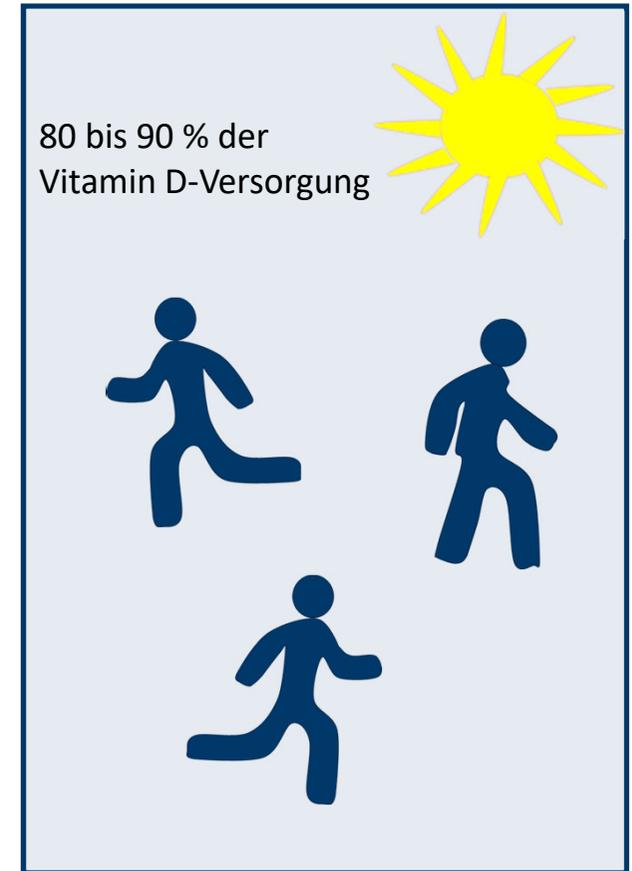
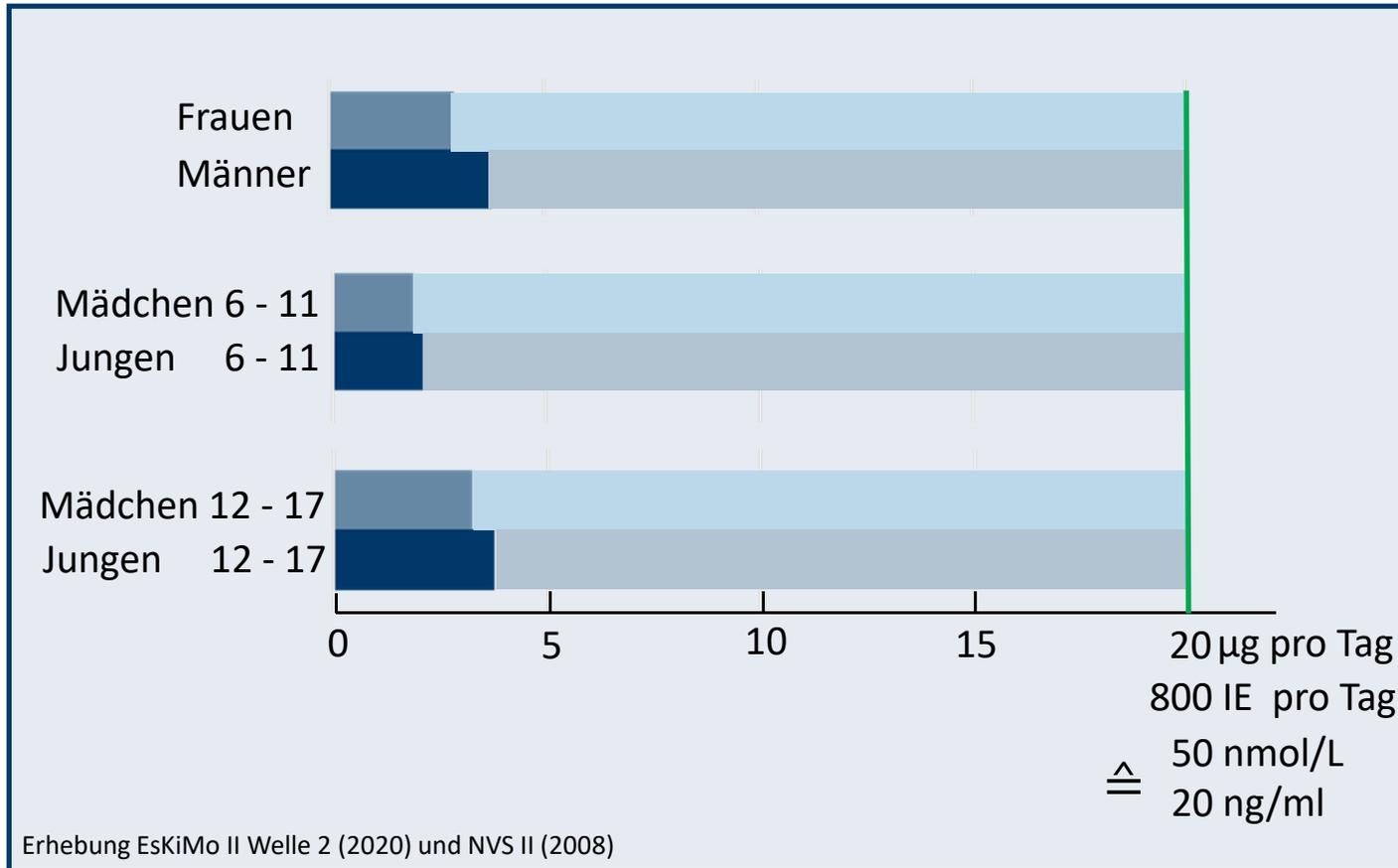
Referenzwert¹ der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE):

| | |
|----------------------------------|--|
| Säuglinge: | 10 µg Vitamin D pro Tag (Rachitis-Prophylaxe) 400 Internationale Einheiten (IE) pro Tag |
| Kinder ab 1 Jahr und Erwachsene: | 20 µg Vitamin D pro Tag <u>ohne</u> endogene Synthese 800 Internationale Einheiten (IE) pro Tag |

frühere Empfehlung der DGE: 5 µg Vitamin D pro Tag, aber unter Berücksichtigung der endogenen Synthese

¹Schätzwert

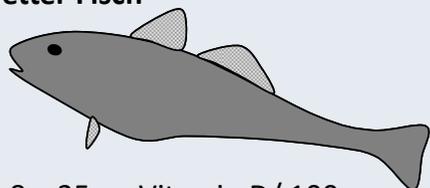
Vitamin D-Zufuhr über die übliche Ernährung



Lebensmittel Quellen für Vitamin D

Natürliche Lebensmittel-Quellen

fetter Fisch



8 – 25 µg Vitamin D/ 100 g

Butter



1,2 µg Vitamin D/ 100 g

Rinderleber



1,5 µg Vitamin D/ 100 g

Pilze



2 µg Vitamin D/ 100 g

Eier



Eigelb: 5,5 µg Vitamin D/ 100g
Gesamtei: 3 µg Vitamin D/ 100 g

Käse



1,3 µg Vitamin D/ 100 g

Weitere Vitamin D-Lebensmittel-Quellen

Nahrungsergänzungsmittel:

5 µg bispro Tagesverzehrdosis

Angereicherte Lebensmittel (auf dem Markt):

Margarine, Frischkäse, Frühstückscerealien, Speiseöle, Pflanzenfettzubereitungen, Erfrischungsgetränke

Zugelassene *Novel-Foods* – Neuartige Lebensmittel - mit Vitamin D-Anreicherung:

UV-bestrahlte Bäckerhefe, Fertiggerichte, Suppen, frittierte Erzeugnisse, Verarbeitungserzeugnisse aus Obst und Gemüse, Frühstückscerealien, Gewürze, Soßenzutaten, Proteinerzeugnisse, Käse, Milchpulver und -konzentrate, Analoge von Fleisch und Milchprodukten, UV-bestrahlte Milch, UV-bestrahltes Brot, UV-bestrahlte Champignons.

Vitamin D₂-Pilzpulver zur Verwendung in Frühstückscerealien, Brot- und Backwaren, Getreideerzeugnissen, Teigwaren, Frucht- und Gemüsesäften, Milch und Milchprodukten, Käse, Mahlzeitenersatzriegel, Milchprodukt-analoga, Fleischanaloga, Suppen und Brühen und extrudierten Gemüse-snacks, Milchpulver und Nahrungsergänzungsmittel

Maximale noch gesundheitlich unbedenkliche Vitamin D-Aufnahmemenge

Tolerable Upper Intake Level (UL), Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) (2012)

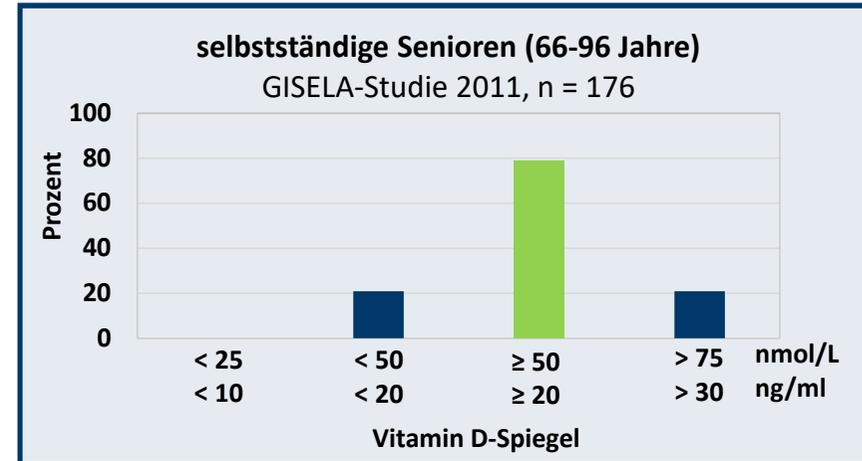
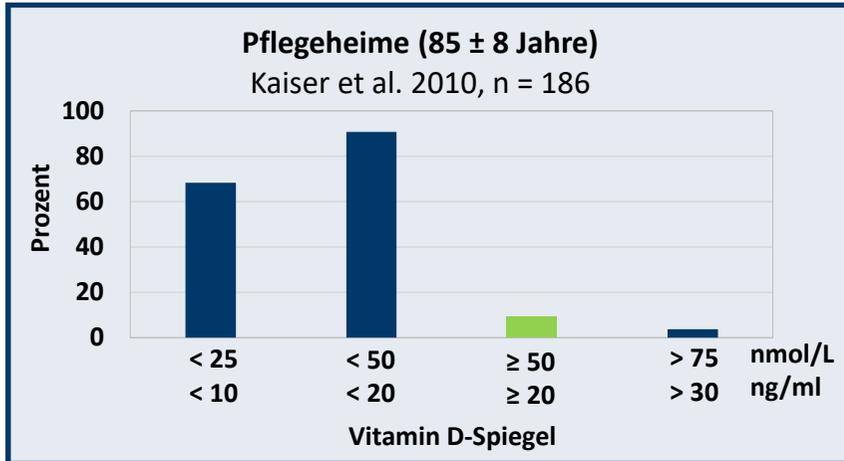
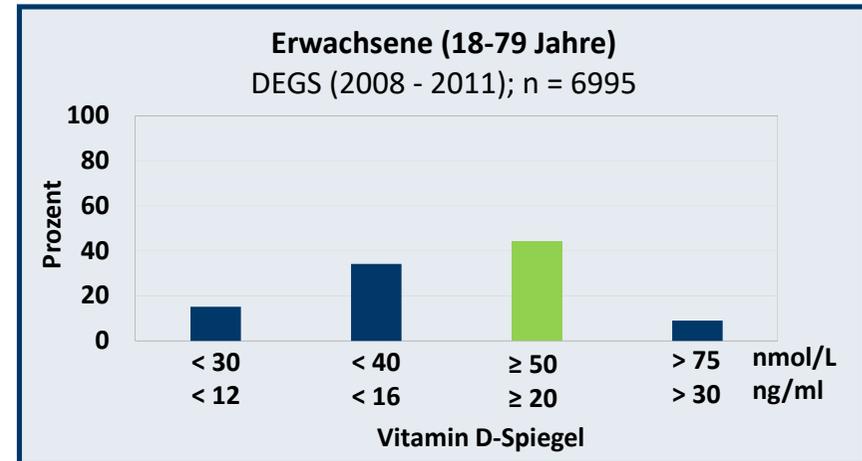
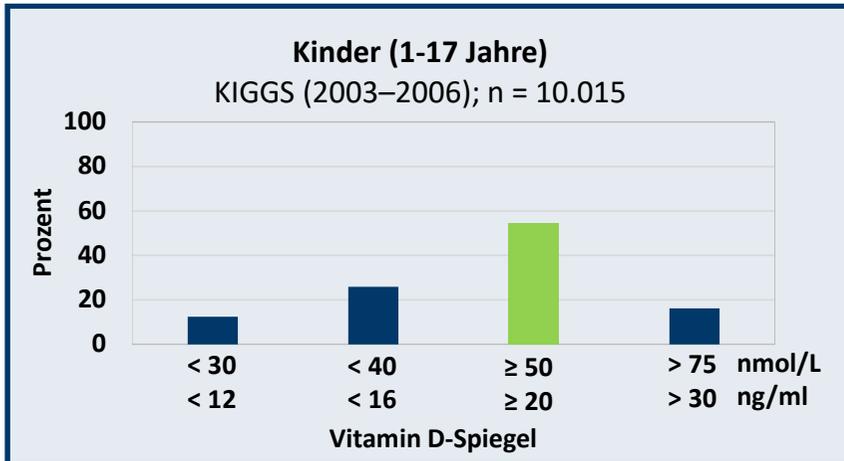
Aufnahmemenge aus allen Lebensmittelquellen, die bei langfristiger Zufuhr kein gesundheitliches Risiko darstellt

kritischer Endpunkt -> Hypercalcämie

| Alter | Tolerable Upper Intake Level (UL) | |
|--|-----------------------------------|------------|
| | µg pro Tag | IE pro Tag |
| Monate/Jahre | | |
| 0 bis 6 Monate | 25 | 1.000 |
| 7 bis 11 Monate | 35* | 1.400 |
| 1 bis 10 Jahre | 50 | 2.000 |
| 11 bis 17 Jahre | 100 | 4.000 |
| Erwachsene (einschließlich Schwangere und Stillende) | 100 | 4.000 |

*EFSA, 2018

Vitamin D-Versorgung der deutschen Bevölkerung

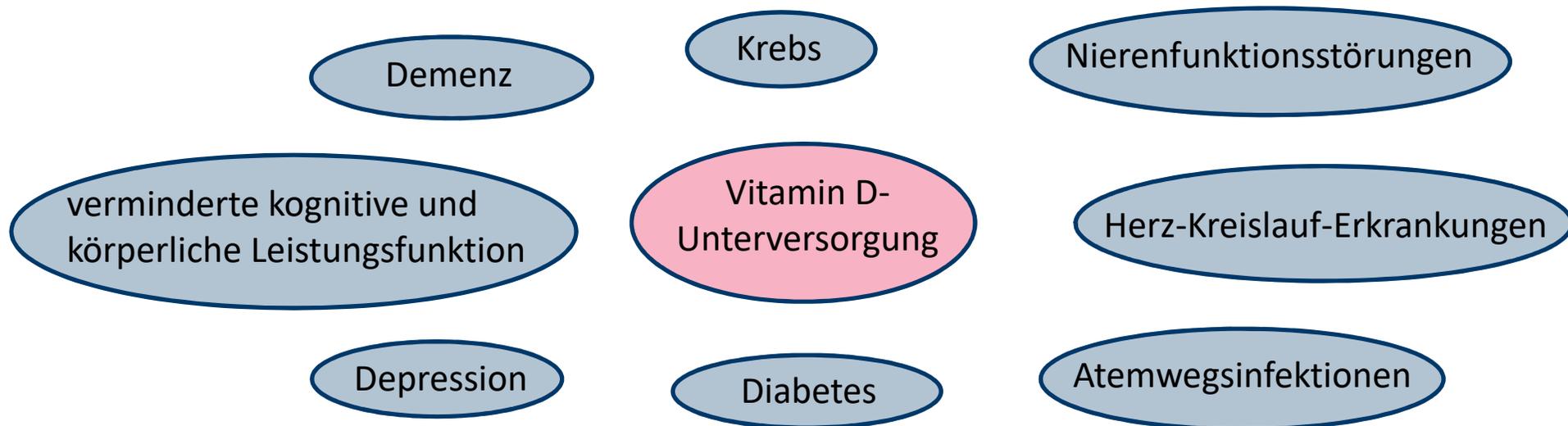


Risikogruppen für eine Vitamin D-Unterversorgung

- Menschen, die sich kaum oder gar nicht im Freien aufhalten
- Menschen, die aus religiösen oder kulturellen Gründen nur mit gänzlich bedeckten Körper nach draußen gehen
- Menschen mit dunkler Hautfarbe (hoher Gehalt an Melanin)
- chronisch kranke und pflegebedürftige Menschen, die sich nicht im Freien aufhalten können
- Säuglinge, da sie nicht der direkten Sonne ausgesetzt werden sollten

Vitamin D-Unterversorgung und extraskeletale Erkrankungen

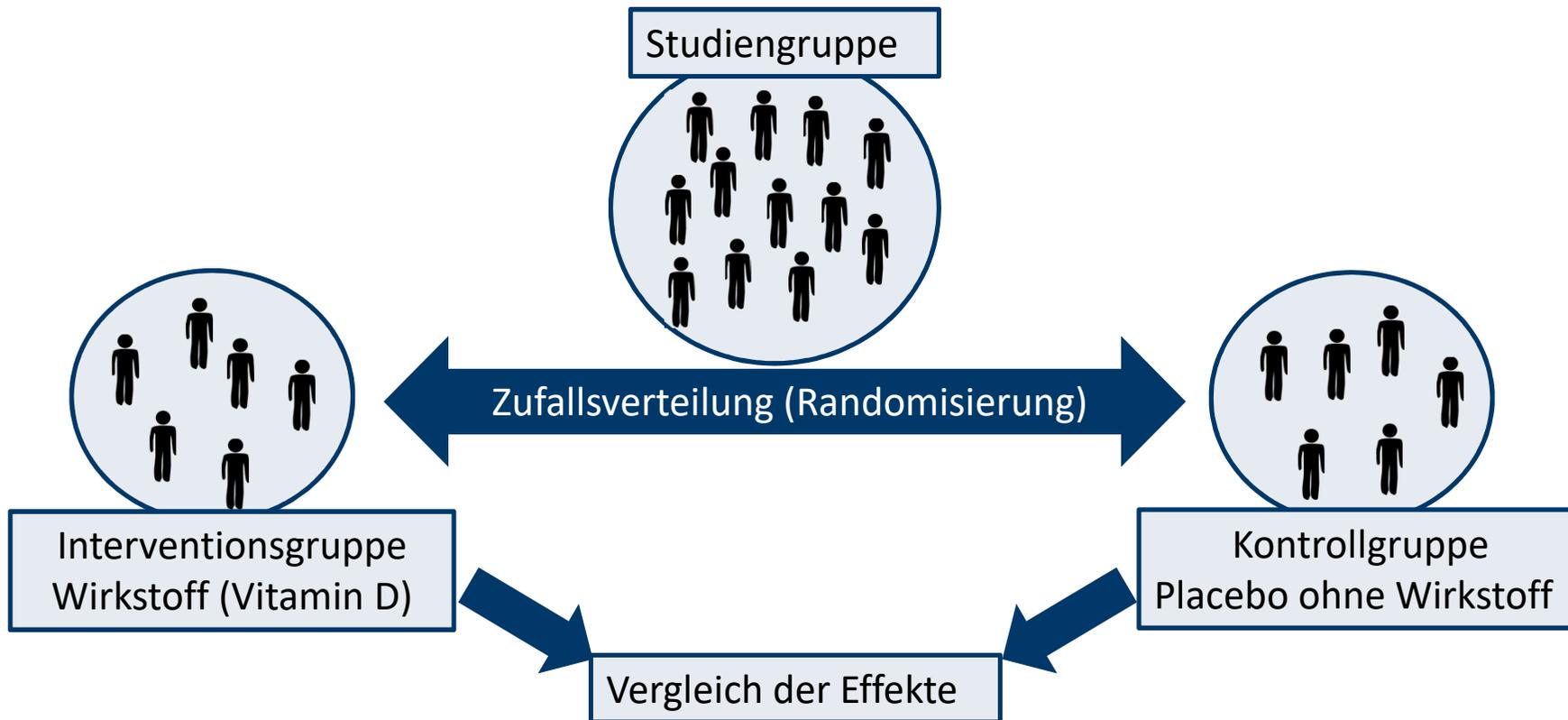
In zahlreichen Beobachtungsstudien korrelieren niedrige Vitamin D-Spiegel mit verschiedenen extraskelettalen Erkrankungen



Aus Beobachtungsstudien lassen sich aber keine Kausalzusammenhänge ziehen. Sind die niedrigen Vitamin D-Spiegel Ursache oder Folge der Erkrankung?

Vitamin D-Unterversorgung und extraskeletale Erkrankungen

Kausale Zusammenhänge lassen sich mit kontrollierten klinischen Studien untersuchen



Große Placebo-kontrollierte Vitamin D-Studien – Teilnehmerzahl > 2000

| Studie | Land | Anzahl (N) | Alter in Jahren (MW) | Geschlecht und Subgruppe | Dauer des follow-up in Jahren | Intervention (Vitamin D3 vs Placebo) IU | 25-OH-D-Serumwerte (MW) nmol/L (ng/ml) | | | (Primäre) Endpunkte |
|--------------------|------------|------------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------|--|--|-------------------------|----------------------|---|
| | | | | | | | Baseline | Final Vitamin D | Final Placebo | |
| VITAL | USA | 25.871 | 67 ± 7 | gesunde F + M | 5,3 | 2000 IE pro Tag | 77 ± 25 (31 ± 10) | 104 ± 25 (42 ± 10) | 75 ± 28 (30 ± 11) | Krebs; kardiovaskuläre Ereignisse |
| ViDA | Neuseeland | 5.110 | 66 ± 8 | gesunde F + M | 3,3 | Start: 200.000 IE, 100.000 pro Monat | 66 ± 23 (27 ± 9) | 135 ± 40 (54 ± 16) | 65 ± 30 (26 ± 12) | Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Sterblichkeit |
| D2d | USA | 2.423 | 60 ± 10 | F + M Risiko für Typ-2-Diabetes | 2,5 | 4000 IE pro Tag | 70 ± 25 (28 ± 10) | 135 ± 38 (54 ± 15) | 72 ± 27 (29 ± 11) | Typ-2-Diabetes |
| DO-HEALTH | Europa | 2.157 | 75 ± 4,5 | gesunde F + M | 3 | 2000 IE pro Tag | 56 ± 21 (22 ± 8) | 94 ± 28 (38 ± 11) | 60 ± 28 (24 ± 11) | Herz-Kreislauf-Gesundheit, Knochengesundheit, Muskelgesundheit, Gehirngesundheit, Immunität |
| CAPS | USA | 2.303 | 65 ± 7 | postmenopausale F | 4 | 2000 IE pro Tag + Calcium 1500 mg/Tag | 82 ± 27 33 ± 11 | 106 (43) | 80 (32) | Krebs |
| FIND | Finnland | 2.495 | 68 ± 5 | postmenopausale F + M | 5 | 1600 IE pro Tag 3200 IE pro Tag | 75 ± 18 30 ± 7 | 120 (48) bei 3200 IE | 73 (30) | kardiovaskuläre Erkrankungen; Krebs |
| D-HEALTH | Australien | 21.315 | 69 ± 6 | postmenopausale F + M | 4,3 | 60.000 IE pro Monat | geschätzt auf Basis von Placebo | 115 ± 30 (46 ± 12) | 77 ± 25 (31 ± 10) | Gesamtmortalität |
| Tuberkulose-Studie | Mongolei | 8851 | 9 ± 2 | Kinder | 3 | 14.000 IE pro Woche | 30 ± 10 (12 ± 4) | 77,5 (31) | 28 (11) | positiver Tuberkulose-Test sek: Tuberkulose; akute Atemwegsinfekte; |

Ergebnisse der großen Placebo-kontrollierten klinischen Studien (N > 2.000)

| Endpunkt | 25-OH-D-Serumwert | Effekt |
|--------------------------------------|-------------------|-----------|
| kardiovaskuläre Erkrankung | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Blutdruckparameter | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Krebsinzidenz | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Gesamtmortalität | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Sturzrisiko | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Nicht-vertebrale Frakturen | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Knochendichte/Struktur | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Atemwegsinfekte | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Atemwegsinfekte* (Kinder/Erwachsene) | ≥ 25 nmol/L | positiver |
| Atemwegsinfekte (Kinder) | 30 nmol/L | kein |
| Tuberkulose (Kinder) | 30 nmol/L | kein |
| altersbed. Makuladegeneration | ≥ 50 nmol/L | kein |

*Martineau, 2017 - Metaanalyse

| Endpunkt | 25-OH-D-Serumwert | Effekt |
|-----------------------------------|-------------------|-----------|
| Nierenfunktion | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Inzidenz von Depression | ≥ 50 nmol/L | kein |
| körperliche/mentale Leistung | ≥ 50 nmol/L | kein |
| systemische Entzündungsmarker | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Gewicht/Körperzusammens. | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Autoimmunerkrankungen | ≥ 50 nmol/L | positiver |
| Inzidenz Typ-2-Diabetis | ≥ 50 nmol/L | kein |
| chronische Knieschmerzen | ≥ 50 nmol/L | kein |
| Krebspatienten/innen: | | |
| Tod durch Krebs (tägliche Gabe) | ≥ 50 nmol/L | positiv |
| Tod durch Krebs (Bolus-Gabe) | ≥ 50 nmol/L | negativ |
| fortgeschrittener Krebs (täglich) | ≥ 50 nmol/L | positiv |

Für gesunde Personen mit adäquaten Vitamin D-Status in der Regel kein zusätzlicher Nutzen durch Vitamin D-Präparate

Übersorgung durch Vitamin D

- nicht möglich durch übliche Lebensmittel
- nicht möglich durch UV-B Strahlung
- möglich durch exzessive Aufnahme über Supplemente
hoch dosierte Präparate, missbräuchliche Anwendung, Herstellungsfehler

Klinische Symptome einer Vitamin D-Intoxikation

- allgemeine Schwäche und Müdigkeit
- Konzentrationsschwäche, Verwirrtheit, Benommenheit, Koma
- Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung
- Tachykardie, Arrhythmie
- Calcifizierung weicher Gewebe
- Nephrolithiasis (Nierensteine), Nephrocalcinose
- Abnahme der Nierenfunktion

(Akute) Vitamin D-Intoxikation

dokumentierte Fallbeispiele aus Deutschland

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2017)

- 78-jährige Frau 10.000 IE (250 µg) pro Tag;
- 60-jähriger Mann 50.000 IE (1.250 µg) pro Tag;
- in Eigenregie längere Zeit eingenommen
- entwickelten beide akutes Nierenversagen, Mann trug dialysepflichtige Niereninsuffizienz davon

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2022)

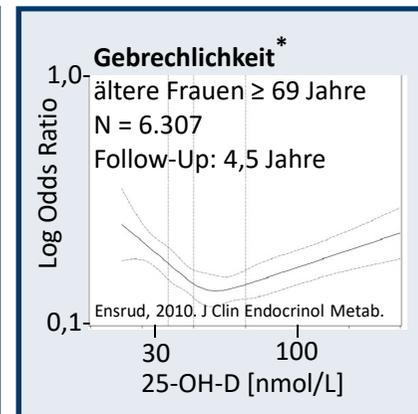
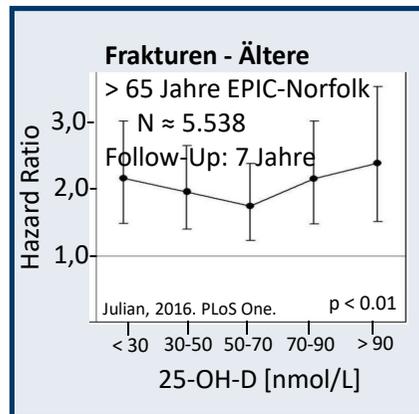
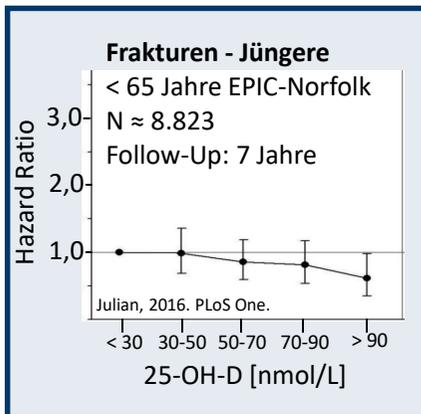
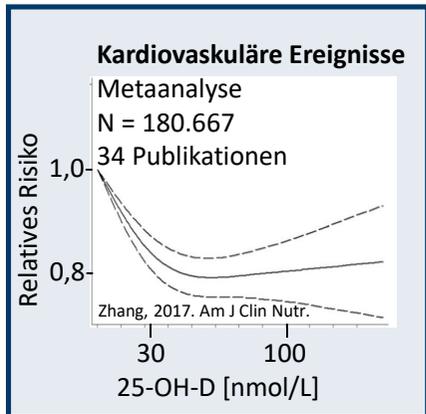
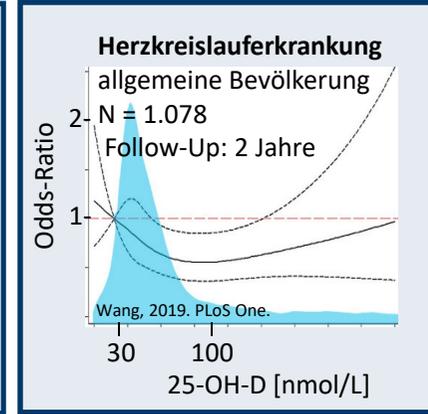
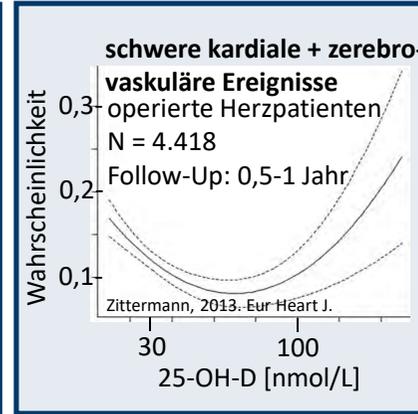
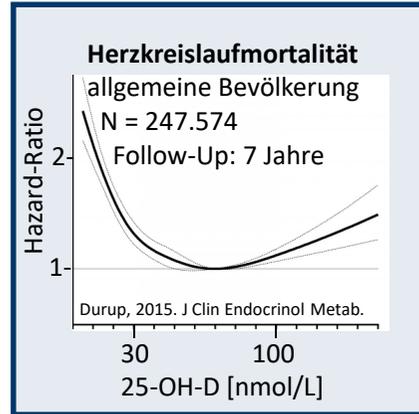
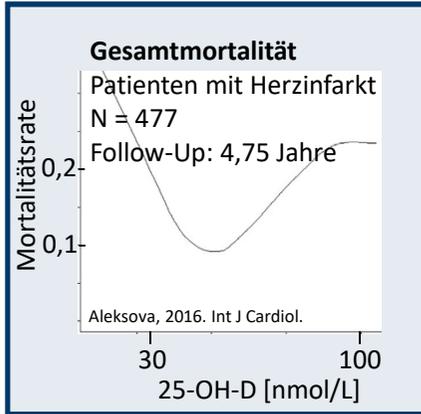
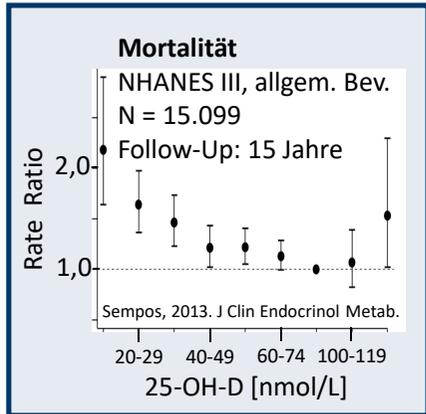
- sieben Monate alter Säugling, anfänglich übliche Vitamin D-Prophylaxe,
- auf Anraten von Freunden hochdosiertes Nahrungsergänzungsmittel, ca. 40.000 IE (1000 µg) pro Tag
- mit Gewichtsabnahme, Dehydratation, Bewusstseinsstörungen, Nierenverkalkung auf Intensivstation

Monatsschrift Kinderheilkunde (2022)

- dreijähriger Junge, Vitamin-Präparat 5.000 IE (125 µg) pro Tropfen, mehrmals wöchentlich volle Pipette
- bei U7 mit Gewichtsabnahme, Dehydratation, Apathie, Appetitlosigkeit, Erbrechen auffällig
- sofortige Einweisung in die Klinik, Nierenverkalkung, EKG-Auffälligkeiten, erhöhte Blutdruckwerte

Chronisch hohe Vitamin D-Spiegel

In Beobachtungsstudien U-förmiger Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel und adversen Endpunkten



Kausalzusammenhänge lassen sich aber nicht aus Beobachtungsstudien ziehen

*Effekt nicht bei Männern (Ensrud, 2011. J Am Geriatr Soc.)

Chronisch hohe Vitamin D-Aufnahme

Ergebnisse aus einigen klinischen Studien

Zusätzliche tägliche Gabe von 4000 IE (100 µg) über ein bis drei Jahre

führte zu adversen Effekten in einigen klinischen Studien, allerdings nur wenige Studien (abhängig vom betrachteten Endpunkt, Alter, Geschlecht)

- dosisabhängige Hypercalcämie (transient) Billington et al. (2020). J Clin Endocrinol Metab
- dosisabhängige Hypercalciurie Billington et al. (2020). J Clin Endocrinol Metab
- stärkere Verringerung der Knochendichte im Vergleich zu geringeren Dosen bei älteren Frauen, nicht bei Männern Burt et al. (2020). Bone Miner Res
- höhere Sturzrate im Vergleich zu geringeren Dosen bei älteren Frauen Smith et al. (2017). J Steroid Biochem Mol Biol
- stärkere Verschlechterung der Herzfunktion bei Patienten mit Herzerkrankungen im Vergleich zu Placebo Zittermann et al. (2017). Eur Heart J

Fazit

- eine ausreichende Vitamin D-Versorgung ist wichtig
- gute Vitamin D-Versorgung am besten durch Eigensynthese der Haut erreichbar; Verzehr von fetten Fisch
- aber nicht jeder erreicht ausreichende Vitamin D-Versorgung durch die Eigensynthese der Haut
- für bestimmte Risikogruppen kann daher zusätzliche Vitamin D-Aufnahme über Präparate sinnvoll sein
- bei gesunden adäquat versorgten Personen in der Regel kein Nutzen durch zusätzliche Vitamin D-Gabe belegt
- daher generelle Empfehlung zur Einnahme von Vitamin D-haltigen Präparaten zur Vorbeugung von Erkrankungen nicht begründbar
- Wer Vitamin D ergänzen möchte, sollte Nahrungsergänzungsmittel mit bis zu 20 µg (800 IE) pro Tagesverzehrempfehlung verwenden, da diese auch langfristig gesundheitlich unbedenklich sind
- Hochdosierte Präparate sollten nur unter ärztlicher Kontrolle eingenommen werden

Danke

für Ihre Aufmerksamkeit