

Quelle:

<https://docplayer.org/16998185-Vitamin-d-mangel-ein-unterschaetztes-problem.html>

Vitamin D Mangel - ein unterschätztes Problem?

OA Dr. med. Stefan Schilling

Facharzt für Innere Medizin / Geriatrie
Geriatrische Rehabilitationsklinik St. Irminen, Trier

Vitamin D als Prä-Hormon

- „Vitamin D“ ist kein „Vitamin“, sondern ein Prä-Hormon!
- Das Secosteroid wird mit Hilfe von ultraviolettem Licht (UV-B) in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol gebildet. => Begriff „Vitamin“ der Definition nach nicht zutreffend.
- Das aktivierte Vitamin D – $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{-Cholecalciferol}$ bzw. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – ist ein hochwirksames Secosteroid mit struktureller Ähnlichkeit zu den Steroidhormonen.
- Der Vitamin D-Rezeptor ist ein genereller Regulator von Transkriptionsvorgängen (Master-Regulator).
- Das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aktiviert in mehr als 30 Geweben und Organen Hunderte von Genen.

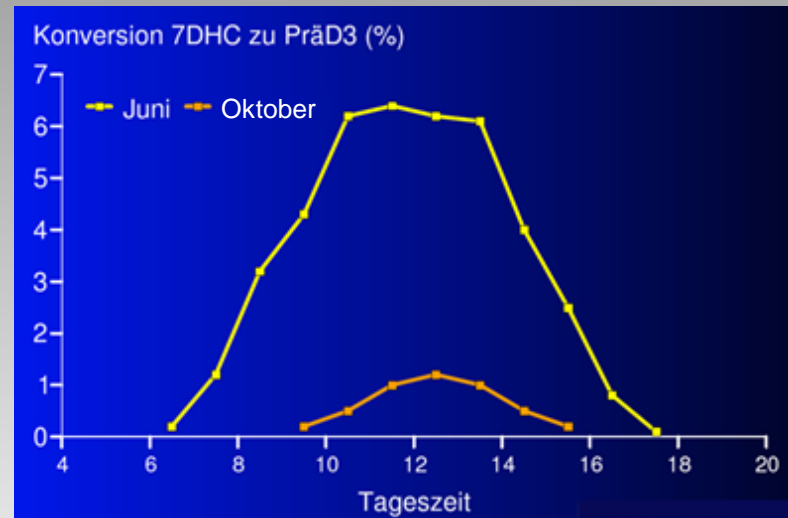
Vitamin D-Synthese (1)

- Zur Synthese von Prävitamin D3 muss 7-Dehydrocholesterol mit UVB (290–315 nm) mit $\geq 18 \text{ mJ/cm}^2$ bestrahlt werden.
- 90-95 % der Vitamin D-Versorgung kommt durch die Sonne.
- Unter optimalen Bedingungen und Ganzkörperbestrahlung kann die Haut eines jungen erwachsenen Menschen täglich 10.000 - 20.000 I.E. (250 - 500 μg) Vitamin D3 durch Sonne (UVB) bilden.
- Diese Menge kann in 15-30 Minuten synthetisiert werden.
- Längeres Sonnen führt nicht zu höherer Vitamin D-Synthese, da Vitamin D ab dieser Syntheseschwelle abgebaut wird.

Vitamin D-Synthese (2)

- Wie lange braucht der Körper bei Ganzkörperbesonnung zur Synthese von etwa 10.000 – 20.000 I.E. Vitamin D? Sonniger Sommertag mittags auf dem 42. Breitengrad in Meereshöhe (entsprechend Boston oder Rom):
 - ❖ Hellhäutige ohne Vorbräunung => 10 Minuten
 - ❖ Braunhäutige Inder => 30 Minuten
 - ❖ Schwarzhäutige Afroamerikaner => 120 Minuten
- Vitamin-D-Bildung nach Jahres- und Tageszeit in Rom:

➔ Zwischen Oktober und April ist in unseren Breiten fast keine Vitamin D-Synthese möglich!



Quelle: nach Holick MF., N Engl J Med 2007;357:266-81

Vitamin D-Versorgung

- Die natürlichen 25-OH Vitamin D-Spiegel unserer archaischen Vorfahren lagen nach konservativen Schätzungen um 60 ng/ml:
 - ❖ 120.000 Generationen als Jäger und Sammler (99,5%)
 - ❖ 500 Generationen Ackerbau / Domestizierung (0.5%)
 - ❖ 10 Generationen nach industrieller Revolution
 - ❖ 1 Generation in der Computerwelt
- Bei US-Rettungsschwimmern („Bay Watch“) findet man während der Saison 25-OH Vitamin D-Werte um 60 ng/ml.
- Bei Werten < 30 ng/ml 25-OH Vitamin D steigt schon das Parathormon im Sinne eines sekundären Hyperparathyreodismus an.
- Bei Werten < 30 ng/ml 25-OH Vitamin D finden sich in autoptischen Studien osteomalazietypische Osteoidveränderungen.

Empfehlungen für Vitamin D-Zufuhr

Deutsche Gesellschaft für Ernährung DGE Zufuhrempfehlung:

- allgemein bisher: 5 µg/Tag 200 I.E.
- Kleinkinder, Senioren, Schwangere bisher: 10 µg/Tag 400 I.E.
- **seit 1/2012 Säuglinge < 12 Monate 400 I.E.**
- **Kinder > 1 Jahr, Jugendliche, Erwachsene, Senioren, Schwangere, Stillende 800 I.E.**

Institute of Medicine 2010 (USA) allgemein 600 I.E.

Institute of Medicine 2010 (USA) (> 70 Jahre) 800 I.E.

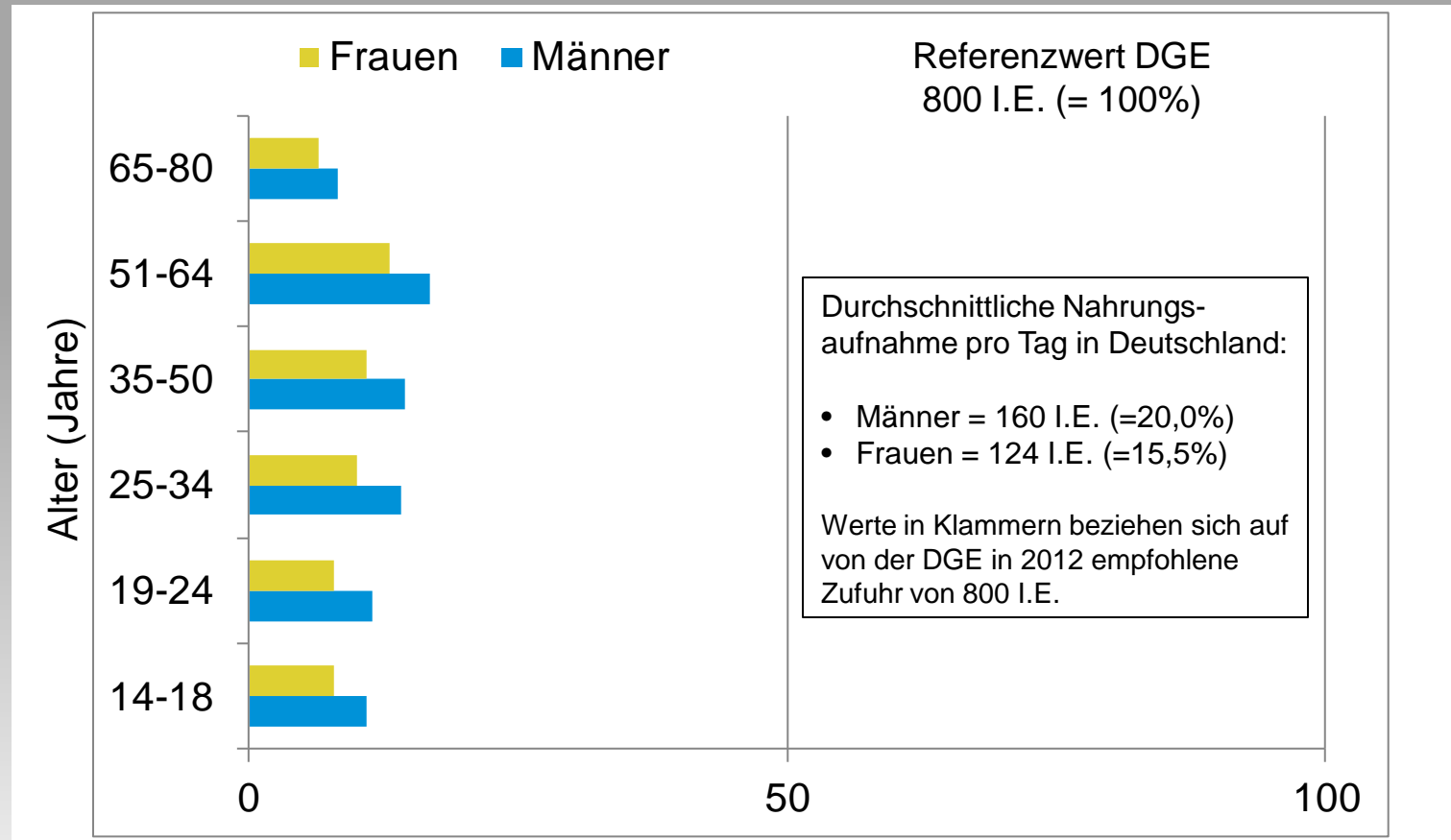
Dachverband Osteologie (S3 Leitlinie 2009) 800 – 2.000 I.E.

Obere tolerable Zufuhr:

- laut BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung): 2.000 I.E.
- Institute of Medicine 2010 (USA) 4.000 I.E.

Vitamin D-Zufuhr durch Nahrungsaufnahme

Median der Vitamin D-Zufuhr in % der DGE-Referenzwerte:



Quelle: Nationale Verzehrstudie 2008

Vitamin D-reichhaltige Nahrungsmittel

Nahrungsmittel mit 1.000 I.E. Vitamin D:

- 500 g Makrele
- 5 kg Schweineschnitzel
- 20 – 25 Eier
- 25 l Vollmilch
- 12,5 kg Kalbsleber
- 12,5 kg Brie (45%)
- 750 g Avocado
- 1.250 g Shiitake Pilze

➔ Über die Nahrung alleine ist eine ausreichende Vitamin D-Versorgung kaum möglich.

Vitamin D-Gabe in der Vergangenheit

Ossin Stroschein

Eierlebertran

aus frischen Hühnereiern, direkt importiertem Lofoten-Dorsch-Lebertran und Zucker hergestellt, ist das wohlgeschmeckendste und wirksamste Lebertran-Präparat. Während jeder Jahreszeit mit bestem Erfolg zu nehmen.

Zu beziehen durch die Apotheken in Flaschen zum Preise von Mk. — 1,50, 1,50 und 2,50. Probeflasche nebst Beschreibung und ärztl. Gutachten gratis und franko!

J. E. Stroschein, Chemische Fabrik
BERLIN S.O. 36, Wienerstr. 46f.

MÖLLER'S COD-LIVER OIL

Gained the ONLY FIRST PRIZES at the Great Exhibitions of LONDON, PARIS, Etc.



It is not necessary to comment that the quality of Cod-Liver Oil depends upon the conditions of the Fish. The Lofoten Waters in Norway are the only known district where the Cod migrates for spawning, and in excellent condition. Hence the well-known superiority of Lofoten Oil; many reject the light brown on account of its unpleasant taste, arising from its being prepared from putrid livers. PETER MÖLLER, therefore, by a Special Process, prepares at Lofoten, a Pale Oil, distinctly different to the PALE NEW-FOUNDLAND, retaining all the curative virtues with a remarkably pure smell and taste.

The LATE FRENCHMAN to the North London Consumptive Hospital, Abbots Smith, M.D., M.R.C.P., affirms that Moller's Oil is more readily retained by delicate persons, and more efficacious.

The MEDICAL SOCIETY OF NORWAY has, through its leading members, testified that Moller's Oil is preferred for its beneficial properties.

The MEDICAL SOCIETY OF NORWEGIANS AND DENMARK pronounced Moller's Oil the best.

PATRIARCHS to LONDON HOSPITALS and other eminent men in the Profession, have certified to its superiority.

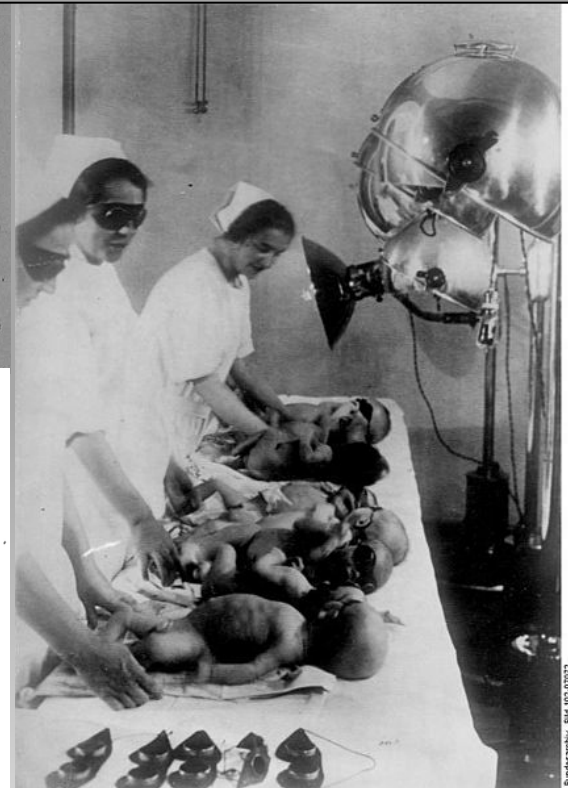
Dr. L. A. SAYRE, Professor of Orthopedic Surgery in Bellevue Hospital Medical College, New York, says: "Of late years it has become almost impossible to get any Cod-Liver Oil that patients can digest, owing to the objectionable mode of procuring and preparing the livers."

"Moller, of Christiania, Norway, prepares an oil which is perfectly pure, and in every respect all that can be wished." — Dr. L. A. Sayre, before Academy of Medicine. See MEDICAL RECORD, Dec., 1866, p. 447.

Dr. J. MASTON SIME says: "For some years I had given up the use of Cod-Liver Oil altogether; but since my attention was called by Dr. Sayre to Moller's Oil, I have prescribed it almost daily, and have every reason to be perfectly satisfied with it."

SOLD BY DRUGGISTS.

W. H. Schieffelin & Co., 170 & 172 William Street, New York,
SOLE AGENTS FOR THE UNITED STATES AND CANADAS.



Bundesarchiv, Bild 102-07072, Foto: 9. Aug. | Dezember 1925

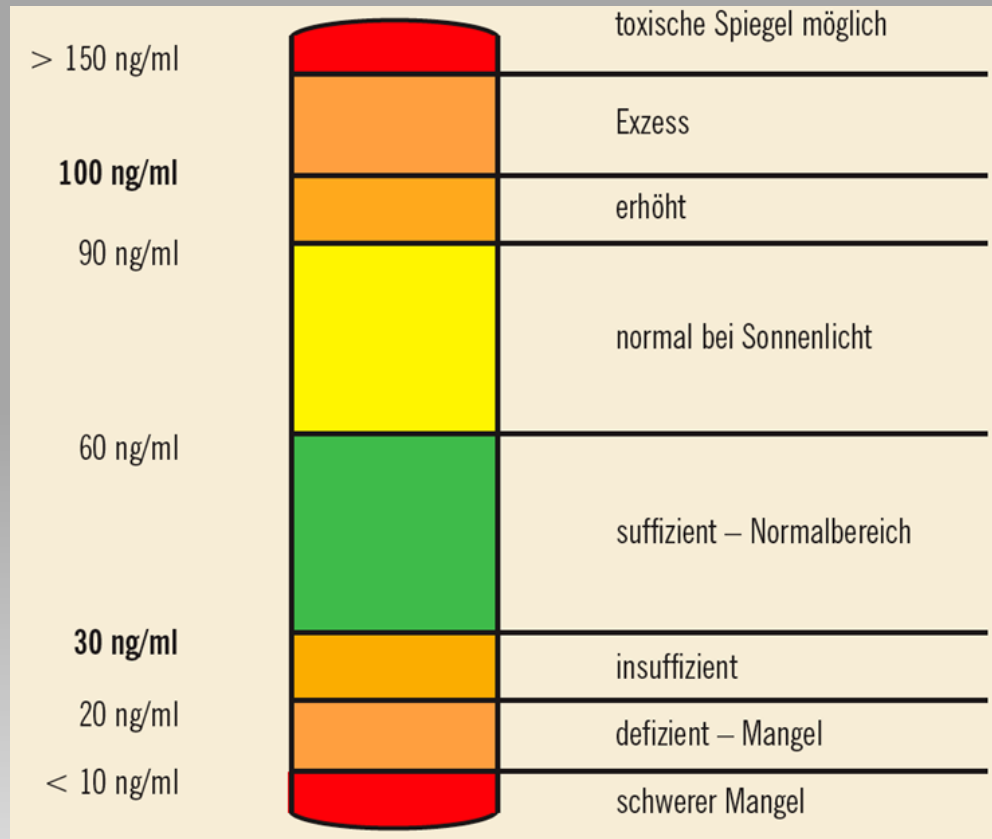
Quelle: Dresdner Journal 1906 002 Lebertran.jpg,
Wikipedia, Dame Europa Cod Liver Oil Advert.png
Bundesarchiv, Bild 102-07072 / CC-BY-SA

Hauptursachen für den Vitamin D-Mangel

- moderner Lebensstil (Arbeitsplatz, Verstädterung)
- topographische Lage
- Angst gegenüber Sonnenexposition/ Lichtschutz
- vernachlässigbare Versorgung mit der Nahrung
- Alter
- Luftverschmutzung
- Hautfarbe
- Übergewicht
- traditionell-religiöser Lebensstil (Verschleierung)

➔ In der US-Bevölkerung (NHANES) ist der Vitamin D-Spiegel zwischen 1988–1994 und 2001–2004 um 6 ng/ml gesunken!

Neue Normwerte



Quelle: Holick M.F. Vitamin D deficiency, N. Engl. J. Med. 2007; 357

Vitamin D-Mangel in Deutschland

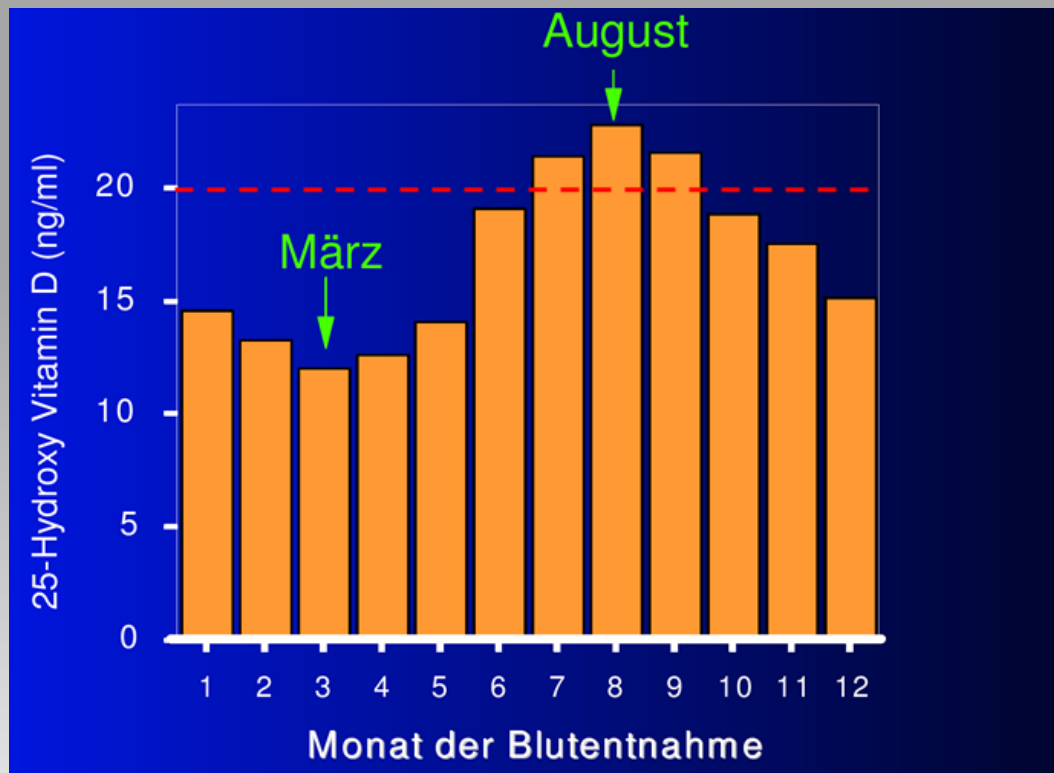
Untersuchung des Robert Koch Instituts (RKI) und des Max-Rubner-Instituts (2005-2008) an einer repräsentativen Bevölkerungsgruppe in Deutschland:

1. Erwachsene im Alter 18 - 79 Jahre mit 25(OH) VD < 20 ng/ml:
 - ❖ Im Jahresdurchschnitt:
57 % der Männer und 58 % der Frauen
 - ❖ Im Winterhalbjahr:
68 % der Männer und 61 % der Frauen,
73% der Frauen mit 65-75 Jahren
2. Kinder/Jugendliche im Alter 1- 17 Jahre < 20 ng/ml:
 - ❖ Im Jahresdurchschnitt:
62 % der Jungen und 64 % der Mädchen
 - ❖ Im Winterhalbjahr:
80 % der Jungen und 79 % der Mädchen

Quelle: Hintzpeter B, et al. Eur J Clin Nutr 2008;62:1079-89.
Hintzpeter B, et al. J Nutr 2008;138:1482-90.

LURIC-Studie: 25(OH)D-Spiegel in Deutschland

- 3.500 Patienten mit Indikation zur Koronarangiographie (Ludwigshafen):



Quelle: Dobnig H. et al, Arch. Intern. Med., 2008; 168(12): 1340-1349

Beginn des Vitamin D-Mangels

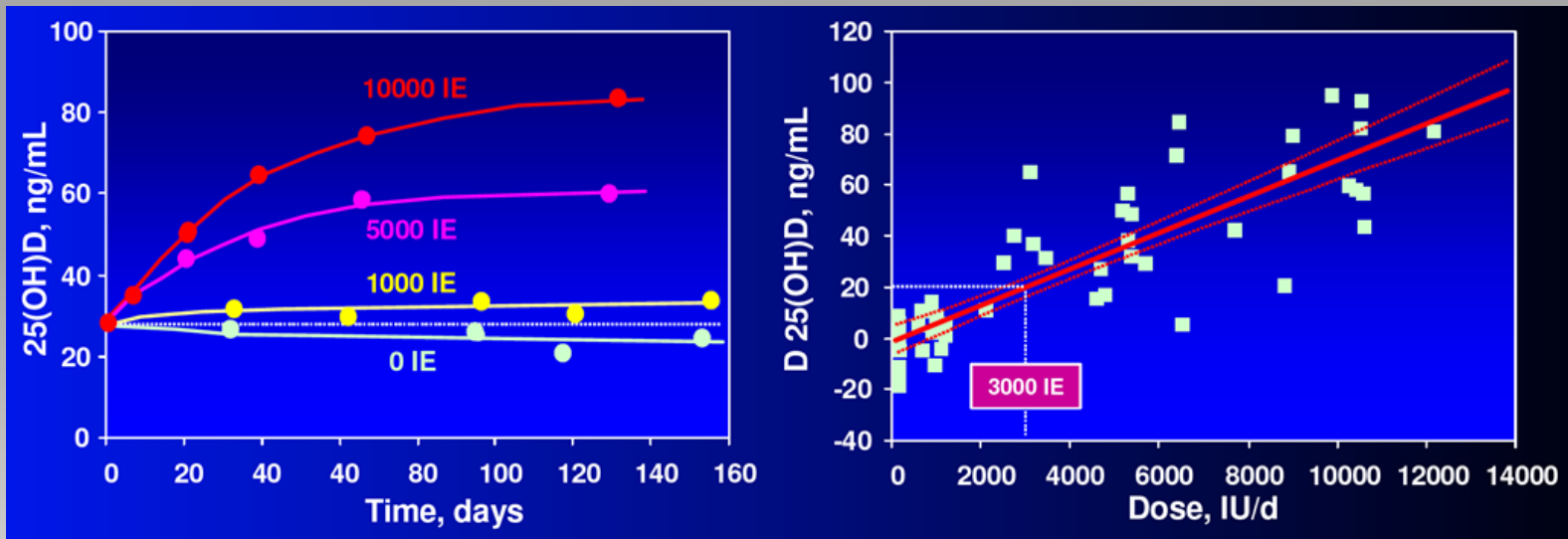
Vitamin D-Mangel bei Schwangeren:

- ❖ 12. Woche: 95 % < 20 ng/ml
- ❖ 20. Woche: 97 % < 20 ng/ml
- ❖ 35. Woche: 79 % < 20 ng/ml



Supplementation und Vitamin D-Status

67 gesunde Männer, Februar-März, tägliche Vitamin D-Supplementation:



➔ 400 I.E. Vitamin D täglich steigern 25(OH) VD nur um 2,8 ng/mL!

Quelle: Heaney et al. Am J Clin Nutr 2003; 77:204

Risikofaktor unzureichende Vitamin D-Versorgung

- Unzureichender Vitamin D-Status (oder auch Abstand vom Äquator): in meist „nur“ epidemiologischen Studien assoziiert mit:
 - ❖ Knochengesundheit (Rachitis/Osteomalazie/Osteoporose)
 - ❖ Muskelschwäche
 - ❖ Herz- und Hirninfarkt
 - ❖ Krebs
 - ❖ Typ-1- und Typ-2-Diabetes
 - ❖ rheumatische Erkrankungen
 - ❖ Influenza („Grippe“) und grippale Infekte
 - ❖ Depressive Erkrankungen
 - ❖ M. Alzheimer
 - ❖ M. Parkinson
 - ❖ Multiple Sklerose
 - ❖ Chronisches Müdigkeitssyndrom
- Randomisiert - prospektive placebokontrollierte Endpunktstudien erforderlich.

VITAL Studie in USA: „Vitamin D and Omega 3 Trial“

- seit Januar 2010, geplante Laufzeit von 5 Jahren.
- 20.000 Patienten (Frauen > 55 Jahre, Männer > 50 Jahre) ohne vorher Krebs, Herzerkrankungen oder Apoplex.
- 4 Behandlungsarme:
 - ❖ Vitamin D 2000 I.E. und Omega 3
 - ❖ Vitamin D 2000 I.E. und Omega 3 Placebo
 - ❖ Vitamin D Placebo und Omega 3
 - ❖ Vitamin D Placebo und Omega 3 Placebo
- Primäre Endpunkte:
 - ❖ Krebs
 - ❖ Herzerkrankungen
 - ❖ Apoplex
- Sekundäre Endpunkte:
 - ❖ Diabetes
 - ❖ Art. Hypertonie
 - ❖ Demenz
 - ❖ Autoimmun-erkrankungen
 - ❖ Infektionen
 - ❖ Asthma
 - ❖ Depression
 - ❖ Stürze

Bedeutung von Vitamin D in der Krebsprävention

Übersichtsarbeit:

Konflikt zwischen UV-Schutz und Anhebung niedriger Vitamin D-Spiegel?

- Ein inverser Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Status und einem Risiko für Dickdarmtumoren und -adenomen wurde gefunden.
- Für Brustkrebs sind diese Zusammenhänge weniger deutlich.
- Höhere Vitamin D-Spiegel sind in vielen Studien mit einer niedrigeren Gesamtmortalität assoziiert.

Einfluss von Vitamin D auf Frakturen und Stürze

Metaanalyse von 12 RCT bei Senioren (> 65 Jahren)
mit n = 42.279 nicht-vertebralen Frakturen:

- Relative Risikoreduktion aller nichtvertebralen Frakturen dosisabhängig unter Vitamin D-Gabe: -20%
 - ❖ allgemeines Frakturrisiko in der Kontrollgruppe 5,4%
 - ❖ Effekt erst sichtbar ab 25-OH Vitamin D > 30 ng/ml

Metaanalyse von 8 RCT mit n = 2.426 Teilnehmern:

- Relative Risikoreduktion von Stürzen dosisabhängig unter Vitamin D-Gabe: -19%
 - ❖ allgemeines Sturzrisiko in der Kontrollgruppe 54,9%
 - ❖ Effekt erst sichtbar ab 25-OH Vitamin D > 24 ng/ml

Vitamin D-Supplementierung u. Gesamtsterblichkeit

Metaanalyse der randomisiert-kontrollierten Interventionsstudien

- 18 unabhängige RCTs
- 57.311 Teilnehmer
- 4.777 Todesfälle
- mittlere Interventionsdauer: 5,7 Jahre
- mittlere Vitamin-D-Dosis: 528 I.E. (300 – 2.000 I.E.)
- Unterschied 25-OH Vitamin D-Spiegel (Verum vs Kontrolle): 1,4- 5,2 x
- Relatives Risiko (Verum vs Kontrolle): **0,93 (0.87-0.99)**

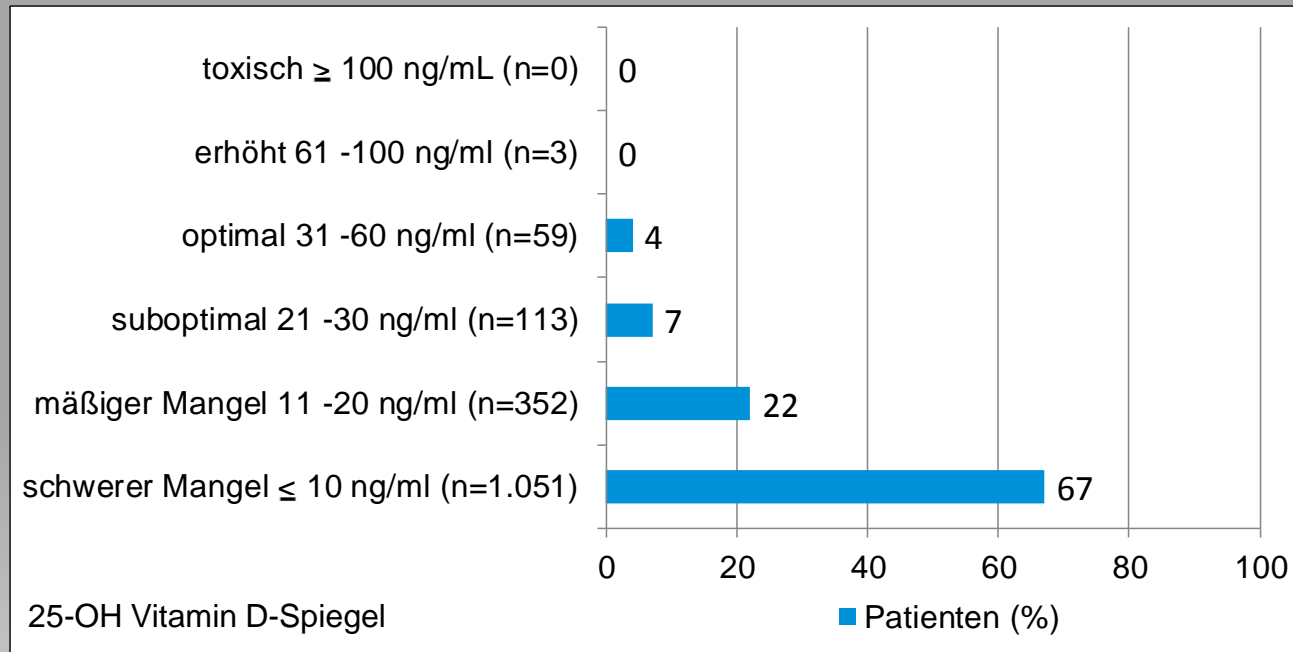
➔ Senkung der Gesamtmortalität unter Vitamin D-Supplementierung

Vitamin D-Versorgung im Alter – reale Situation (1)

Messung 25-OH Vitamin D-Spiegel bei Klinikaufnahme (7/09 - 3/11)
- Geriatriische Rehabilitationsklinik St. Irminen Trier -

- Anzahl: 1.578 Patienten
(95% davon vorher zuhause lebend,
nur 5% im Pflegeheim)
- Altersdurchschnitt: 82 Jahre
- Anzahl Männer: 447 (= 28%)
- Anzahl Frauen: 1.131 (= 72%)
- Mittelwert: 10,2 ng/ml (1 - 77 ng/ml)
- Median: 8 ng/ml

Vitamin D-Versorgung im Alter – reale Situation (2)



- Nur 4 % aller geriatrischen Patienten lagen im Zielbereich zwischen 30-60 ng/ml 25-OH Vitamin D, d.h. **96 % lagen unter 30 ng/ml 25-OH Vitamin D.**
- **67% im Bereich eines ausgeprägten Mangels < 10 ng/ml.**

Vitamin D-Versorgung im Alter – reale Situation (3)

- 25 OH Vitamin D-Altersverteilung:
 - ❖ Alter < 60 Jahre (n=19 (1,2%)) 13,84 ng/ml
 - ❖ Alter 61-70 Jahre (n=73 (4,6%)) 8,96 ng/ml
 - ❖ Alter 71-80 Jahre (n=501 (31,7%)) 10,48 ng/ml
 - ❖ Alter 81-90 Jahre (n=881 (55,8%)) 10,36 ng/ml
 - ❖ Alter > 90 Jahre (n=104 (6,6%)) 8,63 ng/ml
- Unterschied Sommer – Winter?
 - ❖ Mittelwert Sommer 2009 (Monate 7 - 10) 10,9 ng/ml
 - ❖ Mittelwert Winter 2009/10 (Monate 11- 4) 10,3 ng/ml
 - ❖ Mittelwert Sommer 2010 (Monate 5 - 10) 10,7 ng/ml
 - ❖ Mittelwert Winter 2010/11 (Monate 11 - 3) 9,3 ng/ml

➔ Eine „Sommer-Winter-Schwankung“ beim Vitamin D-Spiegel ist bei Hochaltrigen nicht zu erkennen.

Zusammenfassung (1)

- Vitamin D dient nicht nur zur Regulation des Knochenstoffwechsels, sondern hat zahlreiche weitere Effekte auf praktisch alle Gewebe / Organsysteme des Körpers; der anzustrebende 25-OH Vitamin D-Normbereich liegt zwischen 30 - 60 ng/ml, diesen unterschreiten im Alter mehr als 95% aller Patienten - dabei senkt eine gute Vitamin D-Versorgung das Sturz- und Frakturrisiko um 20%.
- Vitamin D-Einnahmen bis 400 I.E./Tag (bis zu dieser Dosis meist in frei verkäuflichen Präparaten in Supermarkt und Drogerie enthalten) sind nicht adäquat und reichen alleine nur selten aus zur Erlangung eines 25-OH-VD Spiegels > 30 ng/ml.
- Der tägliche Vitamin D-Bedarf beträgt etwa 4.000 I.E. - zu decken im optimalen Fall aus endogener Produktion in der Haut durch Sonnenbestrahlung mit UVB - falls das nicht ausreicht: Substitution.

Zusammenfassung (2)

- Vitamin D-Gaben von mehr als 2.000 I.E. täglich sind nicht automatisch toxisch und häufig erforderlich zur Erlangung des Normbereiches von 30-60 ng/ml 25-OH-VD, bis zu 4.000 I.E. tgl. werden derzeit von den meisten Experten als unbedenklich angesehen.
- Sonnenlicht hat nicht nur schädigende Wirkungen, sondern ist für die endogene Vitamin D-Synthese unabdingbar, im Alter reicht Sonne alleine allerdings meist nicht mehr aus zur ausreichenden Vitamin D-Versorgung.
- Kurze Sonnenexposition von Armen und Gesicht reicht nicht aus zur Erlangung einer ausreichenden Vitamin D-Versorgung – schon gar nicht im „Vitamin D-Winter“ von Oktober - April und bei Alterspatienten.
- Bei der Substitution mit Vitamin D geht es um den Ausgleich eines Mangels und Erreichung des physiologischen Normbereiches von 30 - 60 ng/ml 25-OH-VD, nicht um eine unphysiologisch erhöhte Zufuhr.

Therapieempfehlungen

- Aktuelle Therapieempfehlungen der Endocrine Society / USA 2011:
 - ❖ Therapieziel 25 OH Vitamin D $> 30\text{ng/ml}$
 - ❖ Aufsättigung mit 6.000 I.E. tgl. oder 50.000 I.E./Woche über insgesamt 8 Wochen (= etwa 400.000 I.E.)
 - ❖ tägliche Erhaltungsdosis 1.500 – 2.000 I.E., bzw. 10.000 – 14.000 I.E./Woche
 - ❖ maximal noch unbedenkliche tgl. Gabe: 4.000 I.E. Vitamin D
- Procedere in der Geriatrischen Rehabilitationsklinik St. Irminen, Trier:
 - ❖ Messung 25-OH Vitamin D $< 30\text{ ng/ml}$
 - ❖ Aufsättigung mit Vitamin D 20.000 I.E. / tgl. über 10 Tage = 200.000 I.E.
 - ❖ danach (je nach Ausgangswert, Adipositas, Begleitmedikation): 2.000 – 2.850 I.E./tgl., bzw. 14.000 - 20.000 I.E./ Woche