



Alleskönner Vitamin D?

Seit geraumer Zeit liest man immer wieder verschiedenste Artikel über das „neue“ Wunderpräparat Vitamin D. Doch was ist wirklich dran an diesem Hype?

Grundsätzlich sollte ein Mangel an Vitamin D erst einmal kritisch betrachtet werden, da Vitamin D möglicherweise bei der Prävention verschiedener chronischer Krankheiten eine Rolle spielen kann. Diskutiert werden derzeit Zusammenhänge mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskulären Krankheiten wie Hypertonie, oder psychiatrischen Erkrankungen, beispielsweise Schizophrenie, oder endogener Depression. Wann also macht eine Vitamin D-Substitution Sinn?

Vitamin D (Cholecalciferol, Calcidiol) Synthese im Körper (Abb.1)

Cholecalciferol (Vitamin D₃), ein fettlösliches Secosteroid (Steroid mit geöffnetem B-Ring), wird als D-Vitamin vom Körper mit der Nahrung oder medizinisch in Form von Vitamin-D-Präparaten (es stehen Präparate mit Vitamin D₃ (Cholecalciferol) aus tierischen Quellen, oder Vitamin D₂ (Ergocalciferol) aus pflanzlichen Quellen zur Verfügung) aufgenommen. Es wird aber auch unter Einwirken von UVB-Strahlen in den Keratinozyten der Haut aus 7-Dehydrocholesterol gebildet. Die Bezeichnung als „Vitamin“ stammt aus einer Zeit, als diese Photosynthese noch nicht bekannt war.

Vitamin D₃ stellt ein Prohormon dar. Es wird im Körper an sein Transportprotein, das Vitamin-D-bindende Protein (DBP), gebunden transportiert und in einem mehrstufigen Prozess bioaktiviert: Zuerst wird es in der Leber über CYP2R1 zu Calcidiol (25-Hydroxy-Cholecalciferol, 25-OH-D₃) hydroxyliert. Calcidiol stellt die Speicherform von Vitamin D im Körper dar und dient als Marker

für den Vitamin-D-Status. Mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Tagen wird Calcidiol dann in der Niere über CYP27B1 in die biologisch aktive Wirkform Calcitriol (1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol, 2-OH-D₃) umgewandelt und ins Blut abgegeben. Da Calcitriol nicht nur an seinem Bildungsort Niere wirkt, sondern über das Blut auch an seine weit vom Bildungsort Niere entfernten Wirkorte Darm und Knochen transportiert wird, sollte es heute als „Hormon“ und nicht mehr als „Vitamin-Derivat“ bezeichnet werden.¹ Calcitriol wird vom Körper bedarfsgerecht gebildet und induziert seinen eigenen Abbau über CYP24A1.²

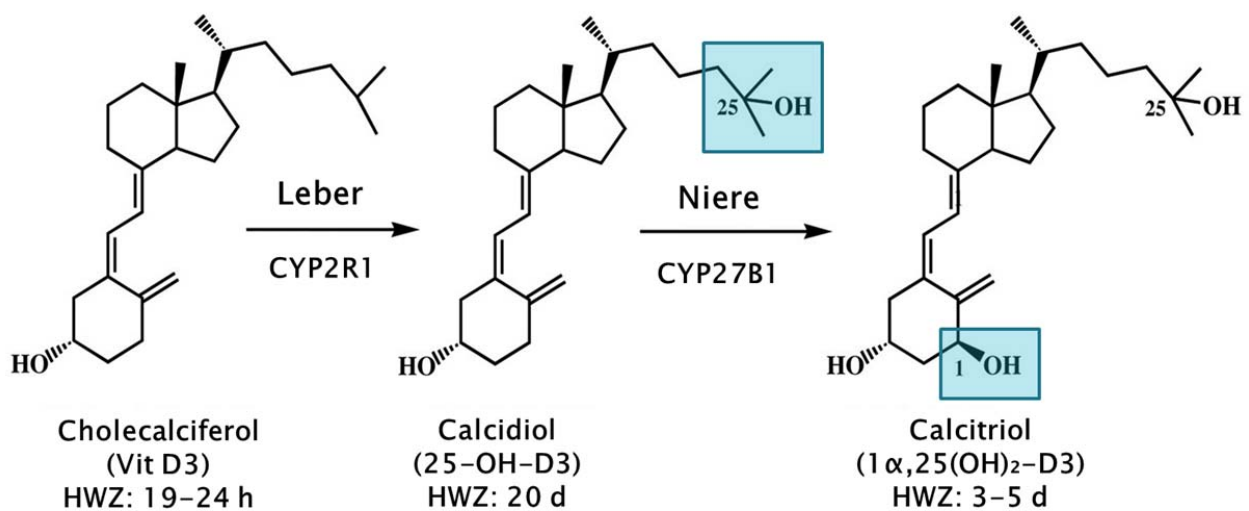


Abbildung 1: Verstoffwechslung von Cholecalciferol (Abbildung modifiziert)^{3,4}

Bezeichnung		Funktion
Cholecalciferol (Calciferol)	Vitamin D ₃	Vitamin D aus tierischen Quellen / endogener Synthese
Ergocalciferol	Vitamin D ₂	Vitamin D aus pflanzlichen Quellen
Calcidiol / Calcifediol	25-OH-Vitamin D ₃	Speicherform
Calcitriol	1 α ,25(OH) ₂ -Vitamin D ₃	Wirkform
Ercalcidiol	25-OH-Ergocalciferol	Speicherform
Ercalcitriol	1,25-Dihydroxy-Ergocalciferol	Wirkform

Tabelle 1: Nomenklatur: Vitamin D und seine aktiven Metabolite

Physiologische Funktion

Die Stellgröße für die physiologische Wirkung von Calcitriol ist die Calciumionen-Konzentration (Ca^{++}) im Blut. Calcitriol erhöht synergistisch mit Parathormon (PTH) die Ca^{++} -Konzentration durch

- Stimulation der Ca^{++} -Aufnahme im Dünndarm
- Stimulation der Ca^{++} -Mobilisation in den Knochen (Stimulation der Osteoklasten-Aktivität)
- Hemmung der Ca^{++} -Retention in den Knochen (Hemmung der Osteoblasten-Aktivität)
- Hemmung der Ca^{++} -Elimination über die Nieren (Stimulation der Ca^{++} -Reabsorption aus dem Primärharn)

Calcitriol übt seine vielfältigen Effekte über eine Veränderung der Gentranskription aus. Hierzu bindet es an den Vitamin D Rezeptor (VDR), welcher einen Ligand-gesteuerten Transkriptionsfaktor darstellt. Dieser Komplex dimerisiert in einem nächsten Schritt mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) und wandert vom Zytoplasma in den Zellkern. Dort findet eine Bindung an das Vitamin-D-Response-Element und dadurch die Beeinflussung der Gentranskription statt.

Neuere Untersuchungen zeigten außerdem, dass Calcitriol für die normale Proliferation und Differenzierung der Hautzellen von Bedeutung ist. Zusätzlich wird die Aktivität von T-Lymphozyten gehemmt, die der Makrophagen aber gefördert, was den immunmodulierenden Effekt erklärt.¹

Bedeutung der Sonneneinstrahlung für die Bildung von Vitamin D₃

Die körpereigene Produktion von Vitamin D in den Keratinozyten der Haut hängt sowohl von der Jahres- und Tageszeit, dem geographischen Breitengrad, der Witterung, der Kleidung, der Aufenthaltsdauer im Freien als auch vom Hauttyp ab. Laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) muss sich beispielsweise ein Mensch mit dem Hauttyp III (mittelhelle Haut, braunes Haar, helle bis dunkle Augen, bräunt langsam und bekommt nur manchmal einen Sonnenbrand) von April bis Oktober auf dem 42. Breitengrad zur Mittagszeit mit zu einem Viertel unbedeckter Haut circa 3 bis 8 Minuten in der Sonne aufhalten, um 10 µg Vitamin D zu bilden. „In Deutschland reicht die Stärke der Sonnenbestrahlung nur ca. 6 Monate im Jahr aus, um eine ausreichende Vitamin D-Bildung zu gewährleisten.“⁵ Hinzu kommt, dass durch die konsequente Anwendung von Sonnenschutzmitteln, wie sie zum Schutz gegen Hautkrebs empfohlen wird, die Syntheseleistung im Körper beeinträchtigt wird, da weniger UVB-Strahlen zu den Keratinozyten vordringen können.⁶ Bei älteren Menschen nimmt der 7-Dehydrocholesterol-Gehalt in der Haut

stetig ab, wodurch die Fähigkeit zur endogen Vitamin-D-Bildung herabgesetzt wird.⁷

Aufnahme über die Nahrung

In der Nationalen Verzehrstudie (NVS II), die das Ernährungsverhalten von über 19.000 Deutschen untersucht hat, heißt es, dass in Deutschland Männer im Alter von 14 bis 80 Jahren durchschnittlich 2,9 µg und Frauen desselben Altersintervalls 2,2 µg Vitamin D pro Tag mit der Nahrung zuführen.⁸ Die größte Menge wird dabei über Fisch (ca. 33%) und Fischerzeugnisse (ca. 15%) aufgenommen. Aus Fetten, Eiern und Milch/Käse stammen jeweils etwa 10% der Vitamin D-Zufuhr.⁹

Die folgende Tabelle zeigt einige ausgewählte Lebensmittel und deren Vitamin D-Gehalt pro 100g:

Lebensmittel	Vitamin D (µg pro 100 g)
Lachs	16,00
Hühnerei, gesamt	2,90
Champignons	1,90
Butter	1,20
Vollmilch 3,5 % Fett	0,09

Tabelle 2 Vitamin D Gehalt ausgewählter Lebensmittel (eigene Darstellung nach Bundesinstitut für Risikobewertung 2014, S. 3)

Die DGE empfiehlt derzeit (Stand: September 2011) in den D-A-CH-Referenzwerten (D-A-CH steht für die drei Länder Deutschland (D), Österreich (A) und Schweiz (CH), deren Fachgesellschaften diese Referenzwerte gemeinsam herausgeben) eine tägliche Zufuhr von Vitamin D in Höhe von 5 µg für Kinder und Erwachsene, was 200 IE entspricht (Umrechnung: 1 µg = 40 IE). Für Säugling bis 12 Monate und ältere Menschen ≥ 65 Jahre werden 10 µg (400 IE) pro Tag empfohlen.¹⁰

Insgesamt kommt die DGE zu dem Ergebnis, dass 82 % der Männer und 91 % der Frauen die derzeit empfohlene tägliche Zufuhr nicht erreichen. Bei den über 65-Jährigen liegt der Anteil mit 94 % bzw. 97 % sogar noch höher.⁸

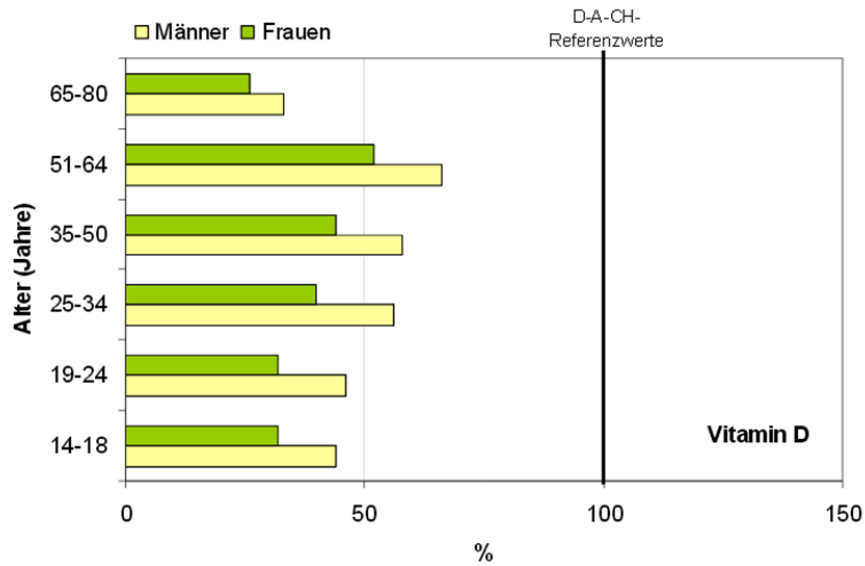


Abbildung 2: Median der Vitamin D-Zufuhr in % der D-A-CH-Referenzwerteⁱ

Gibt es einen „therapeutischen Referenzbereich“ für Vitamin D?

Die Diskussion, ob ein Mensch einen Vitamin D - Mangel hat oder nicht, orientiert sich derzeit an der Konzentration des 25-Hydroxy-cholecalciferols (des Calcidiols) im Serum, also an der sog. Speicherform (vgl. Seite 1). Eine direkte Bestimmung der Vitamin D₃ - Konzentration (Calcio) würde nur die Aufnahme mit der Nahrung bzw. die Eigensynthese in der Haut während der letzten Stunden bis Tage widerspiegeln (vgl. die Eliminationshalbwertszeiten in Abb.1), eine Konzentrationsbestimmung der eigentlichen Wirksubstanz Calcitriol wird nirgends vorgenommen.

Dabei wird nach übereinstimmender Expertenmeinung eine Calcidiol-Konzentration von ≤ 20 ng/mL als „Mangel“ und ein Wert zwischen 21 und 29 ng/mL als „Insuffizienz“ eingestuft.^{11,12} Diese Beurteilung orientiert sich an der inversen Beziehung zwischen Calcidiol- und Parathormon (PTH) - Konzentration: Bei Calcidiolkonzentrationen < 30 ng/mL beginnt die PTH-Konzentration allmählich anzusteigen, die minimal erforderliche Konzentration an Calcidiol liegt also dann vor, wenn die PTH-Konzentration im Serum gerade noch nicht anfängt zu steigen.^{13,14} In den meisten Laboren wird jedoch routinemäßig keine PTH-Bestimmung, sondern lediglich eine Calcidiolbestimmung durchgeführt. Ab Werten < 20 ng/mL Calcidiol ist die Calciumaufnahme aus dem Darm deutlich erniedrigt.

Es ist wichtig festzuhalten, dass diese Beurteilung der Vitamin D Versorgung des Körpers einen Surrogatparameter benutzt, d.h. der Beurteilung liegt keine Korrelation mit einem harten klini-

ⁱ Entnommen aus Max Rubner-Institut 2008, S. 110

schen Endpunkt wie Knochenbruchrate oder Schwere einer Depression zu Grunde. Ein weiteres Problem der „Vitamin D - Bestimmung“ liegt darin, dass es keine Referenzmethode gibt, mit der einheitlich in allen Laboren die Calcidiol-Messung durchgeführt wird. Es werden sowohl Proteinbindungsassays, Radioimmunoassay (RIA), als auch HPLC-UV und LC-MS Bestimmungen eingesetzt. Auf Grund unterschiedlicher Nachweisgrenzen und Empfindlichkeiten der einzelnen Methoden ist es jedoch nicht möglich, Messwerte, die mit unterschiedlichen Methoden bestimmt wurden, miteinander zu vergleichen. Selbst wenn verschiedene Labore mit der gleichen Methode arbeiten, werden Schwankungsbreiten von +/- 24% akzeptiert. Verlaufskontrollen sollten deshalb bei einem Patienten immer in demselben Labor und mit identischer Messmethode durchgeführt werden.^{15,16}

Präventive Wirkung von Vitamin D im höheren Lebensalter

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle beim Knochenstoffwechsel und der Aufrechterhaltung der Knochengesundheit. Wird dieser Stoffwechsel gestört, kann es durch eine Demineralisierung des Knochens zu einer Osteomalazie kommen. Außerdem kann ein Vitamin D-Mangel besonders im höheren Alter die Entstehung von Osteoporose begünstigen. Aus diesen Gründen sollte auf eine ausreichende Vitamin D - Zufuhr geachtet werden, zumal Vitamin D auch in Zusammenhang mit der Muskelfunktion, insbesondere der Senkung des Sturzrisikos und der Aufrechterhaltung der Funktionalität des Bewegungsapparats, steht.¹⁷

In den letzten Jahren wurde hierzu in verschiedenen Meta-Analysen untersucht, in wieweit die Vitamin D - Supplementation bzw. Blutkonzentrationen das Sturzrisiko beeinflussen.^{18,19} Es zeigte sich in allen Meta-Analysen, dass durch eine Vitamin D-Supplementation das Sturzrisiko reduziert werden kann. Die Analyse von Bischoff-Ferrari et al. 2009 fand heraus, dass eine Supplementation von 700 – 1.000 IE pro Tag ($p = 0,02$) das Sturzrisiko unabhängig von Alter und Lebensumständen reduzieren kann und zudem die Sturzreduktion bereits nach wenigen Monaten signifikant ist. Diese Erkenntnis könnte letztlich auch die schnelle Wirkung von Vitamin D auf die Knochenbruchprävention erklären.

Die DGE hält in ihrer Stellungnahme „Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten“ von 2011 „die Evidenz für einen das Sturzrisiko senkenden Effekt einer Vitamin D-Supplementation [...] bei älteren Menschen“⁹ für überzeugend. Diese Auffassung teilen auch die *Agency for Healthcare Research and Quality* der *U.S. Preventive Task Force*²⁰, die *International Osteoporosis Foundation*²¹, sowie die *American Geriatric Society / British Geriatric Society*.²²

Rachitisprophylaxe bei Säuglingen

Ein etabliertes Einsatzgebiet von Vitamin D - Präparaten stellt die Rachitisprophylaxe bei Säuglingen dar. Die Rachitis führt in Folge eines Vitamin D - Mangels zu einer Erweichung und Verformung der noch im Wachstum befindlichen Knochen, da durch das Defizit an Vitamin D zu wenig Calcium und Phosphat in das Skelett eingelagert werden. Um einer Rachitis Erkrankung vorzubeugen wird deshalb einem Säugling ab der 1. Lebenswoche bis zum Ende des 1. Lebensjahres unabhängig von endogener Vitamin D - Produktion und Vitamin D - Zufuhr durch Muttermilch bzw. Säuglingsmilchnahrung eine Vitamin D - Tablette (500 IE) verabreicht, um die empfohlene Tagesdosis von 10 µg zu decken. Es wird empfohlen, diese Gabe im zweiten Lebensjahr während der Wintermonate fortzuführen.²³

Krebserkrankungen und Autoimmunerkrankungen

Verschiedene Studien untersuchten in den letzten Jahren einen möglichen Effekt der Vitamin D - Serumkonzentration auf unterschiedliche Krebserkrankungen.^{14, 24} Einige Studien kommen dabei zu dem Schluss, dass Vitamin D das Krebsrisiko senken kann²⁵, andere zeigen keinen signifikanten Effekt.²⁶ Lediglich für kolorektale Karzinome wurde die Evidenz einer Risikosenkung durch Vitamin D - Supplementation als möglich eingestuft.⁹ Alles in allem ist der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen dem Krebsrisiko insgesamt und der Vitamin D - Versorgung momentan noch als unzureichend einzustufen.⁹

Studien konnten zeigen, dass die meisten Immunzellen den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) exprimieren und in der Lage sind, Calcidiol über CYP27B1 zu Calcitriol zu aktivieren. Die VDR-Expression beeinflusst sowohl die Entwicklung, als auch die Differenzierung von T-Zellen. In Tierstudien konnte ein Einfluss von Vitamin D auf die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, wie MS, gezeigt werden.²⁷ Es sind jedoch weitere Studien nötig, um diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen zu können.

Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen

Da Vitamin D „ein negativer endokriner Regulator der Renin-Expression ist und somit eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems unterdrückt“⁹, wird diskutiert, ob sich eine Vitamin D - Supplementation positiv bei Hypertonikern bemerkbar machen kann. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Pilz et al.²⁸ kam allerdings zu dem Ergebnis, dass eine Supplementation bei Bluthochdruckpatienten mit niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) Konzentrationen

onen im Blut keinen signifikanten Effekt auf den Blutdruck und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren hat. Es wurde sogar ein signifikanter Anstieg der Triglyceride festgestellt. Eine andere Studie von Witham et al. hingegen konnte eine signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks und eine nicht signifikante Senkung des diastolischen Blutdrucks bei Hypertonikern, die täglich Vitamin D verabreicht bekamen, nachweisen.²⁹ Die DGE schätzt einen Blutdruck senkenden Effekt beim Hypertoniker als „möglich“ ein.

Diabetes Mellitus Typ II

Der Einsatz von Vitamin D in der Prävention und Therapie von Stoffwechselstörungen, wie Diabetes Mellitus Typ II, wird ebenfalls diskutiert. In Studien konnte gezeigt werden, dass der Vitamin-D-Rezeptor im Pankreas exprimiert wird und dass Pankreaszellen in der Lage sind, Calcidiol in seine Wirkform Calcitriol zu überführen. Ein Review untersuchte die Studienlage zu Vitamin D und Diabetes genauer. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Vitamin D die Insulinsensitivität und –sekretion positiv beeinflussen könne und dadurch zur Diabetesprävention beitragen könne. Hier spielen aber auch zahlreiche andere Faktoren, wie Alter, oder das Körpergewicht, eine Rolle. Sodass weitere Studien nötig sind, um die Bedeutung der einzelnen Faktoren auf die Krankheitsentstehung beurteilen zu können.³⁰

Psychiatrische Erkrankungen

Auch psychiatrischen Patienten wird immer häufiger Vitamin D verabreicht, da es Hinweise gibt, dass Vitamin D eine wichtige Rolle für die Gesundheit von Gehirn und Nervensystem spielt.³¹ Gründe hierfür sind das Vorkommen des Vitamin D Rezeptors in Rückenmark und Gehirn und die Tatsache, dass Vitamin D einen potentiellen Einfluss auf den Neurotransmitterstoffwechsel hat: Calcitriol steigert die Tyrosinhydroxylase - Expression und somit die Catecholaminsynthese.³²

Mehrere Arbeiten sehen Zusammenhänge zwischen niedrigen Calcidiol - Konzentrationen und schweren Depressionserkrankungen, beziehungsweise Symptomen einer Depression.^{33, 34} Allerdings konnte die Schwere der Symptome unter einer Vitamin D - Supplementation in anderen Studien nicht nachweislich gemildert werden.^{35, 36}

Eine prospektive, randomisierte klinische Studie (n=441, 1 Jahr Follow Up) von Jorde et al.³⁷ untersuchte den Einfluss einer Vitamin D - Substitution auf Depressionen: Es wurden Gruppen mit einer Vitamin D - Dosis von 20.000 IE bzw. 40.000 IE pro Woche mit Placebo verglichen, bei beiden Gruppen konnte eine signifikante Verbesserung der Depression im Vergleich zu Placebo

festgestellt werden. Jedoch übersteigen die in der Studie verabreichten Vitamin D-Dosen die empfohlenen Verzehrempfehlungen um das 50- bis 100-fache (vgl. Seite 4).

Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit von Bicikova et al. untersuchte Calcidiol - Konzentrationen von je 20 Frauen und Männern mit Symptomen einer Depression. Zusätzlich wurden 20 Frauen und 20 Männer mit einer Angststörung untersucht und die Calcidiol - Konzentrationen dieser beiden Gruppen mit denen der Kontrollgruppe (24 Frauen, 12 Männer) verglichen. Dabei stellten die Wissenschaftler fest, dass die Calcidiol - Konzentrationen sowohl bei der Depressions- als auch der Angststörungs- Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt waren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass affektive Störungen sowohl bei Frauen als auch Männern mit deutlich erniedrigten Calcidiol - Konzentrationen assoziiert sein können.³⁸

Einfluss von Vitamin D auf das CYP-System

Thirumaran et al. fanden heraus, dass die intestinale CYP3A4 – Expression in vivo - korrelierend mit den Calcidiol Konzentrationen - saisonal schwankt. In Leber und Dünndarm dominiert wahrscheinlich die CYP3A4-Aktivität den Vitamin D - Katabolismus aufgrund einer deutlich gesteigerten sowohl basalen als auch induzierten Enzymexpression.^{39, 40} Eine Induktion von CYP3A4 im Dünndarm kann zu einem lokalen Vitamin D - Mangel im Gewebe führen und möglicherweise direkt die Calciumabsorption im Darm beeinflussen.^{41, 42} Eine Hemmung der CYP3A4-Aktivität im enterohepatischen Kreislauf kann somit einen praktikablen Therapieansatz zur Verhinderung oder Verringerung der Arzneimittel-induzierten Osteomalazie bei Risikopatienten darstellen.⁴³

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit dem Einfluss von Vitamin D auf das CYP-System der Leber und daraus resultierend auf den Metabolismus von Arzneistoffen, die hepatisch eliminiert werden, befassen haben. Lindh et al untersuchten beispielsweise, ob die Serumkonzentrationen von CYP3A4-Substraten (Sirolimus, Tacrolimus und Cyclosporin) jahreszeitlichen Schwankungen unterliegen.⁴⁴ Es konnte gezeigt werden, dass die Serumkonzentrationen in den Sommermonaten, also bei der höchsten Calcidiol - Serumkonzentration, im Vergleich zu den Werten in den Wintermonaten signifikant erniedrigt waren. Dies stützt die Vermutung, dass Vitamin D einen induktiven Effekt auf CYP3A4 ausübt. Zu beachten ist hier jedoch, dass der Vitamin-D-Rezeptor im Menschen nicht in den Hepatozyten, sondern lediglich in spezialisierten Leberzellen (wie Kupffer- oder Endothelzellen) exprimiert wird, die tatsächliche Relevanz der Enzyminduktion für die Biotransformation von Arzneistoffen konnte noch nicht abschließend geklärt werden.⁴³

Vitamin D Hypervitaminose

Die toxischen Effekte von Vitamin D werden vor allem durch seine aktivierte Form, das Calcitriol hervorgerufen, wenn dessen Regelung bei Überdosierung nicht mehr gewährleistet ist. Mit einer Hypervitaminose ist erst ab sehr hohen Tagesdosen, etwa ab 40.000 IE zu rechnen.

Eine Vitamin D - Überdosierung führt zu einer übermäßigen Calcium-Absorption im Darm und Calcium-Resorption aus den Knochen und daher zu einer Hypercalzämie (Calcium im Serum > 2,75 mmol/l) und zu einer Hypercalciurie (Calcium-Ausscheidung > 10 mmol/24h). Mögliche Folgen sind Kalkablagerungen in der Niere und folglich Nierenschäden, Calciumeinlagerungen in Weichteilgewebe, oder Osteoporose. Bei Kindern können Wachstumsstörungen auftreten.

Fazit

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine Vitamin D - Supplementation bzw. eine gute Vitamin D - Versorgung gerade bei älteren Menschen durchaus Sinn macht, da nachweislich das Risiko für Stürze und damit einhergehende Frakturen reduziert wird. Zudem kann wahrscheinlich die Gefahr von Funktionseinbußen des Bewegungsapparates (Kraft, Mobilität, Gleichgewicht) und das Risiko für vorzeitigen Tod gesenkt werden. Diese positiven Effekte wurden bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit einer Vitamin D-Supplementation in Höhe von 400 bis 800 IE (10 bis 20 μg) pro Tag erzielt. Die Arbeitsgruppe der DGE spricht sich deshalb bei dieser Altersgruppe für eine tägliche Zufuhr von mindestens 800 IE (20 μg) aus. Außerdem wird die Gabe von Vitamin D (500 IE) zur Rachitisprophylaxe bei Säuglingen ausdrücklich empfohlen.

Die präventive Wirkung von Vitamin D auf das Risiko für verschiedene Krebserkrankungen konnte noch nicht überzeugend nachgewiesen werden.

Bei psychiatrischen Erkrankungen stellt sich die Studienlage derzeit ebenfalls noch uneinheitlich dar. Zwar gibt es Studien, die bei depressiven Patienten erniedrigte Vitamin-D-Spiegel feststellten, die Frage ob der Vitamin D-Mangel als Ursache oder als Folge der Depression betrachtet werden muss, konnte aber nicht abschließend geklärt werden. Hierzu wären große, prospektive, klinische Vergleichsstudien nötig.

Der momentan gültige Referenzbereich für die „Vitamin D Serumkonzentration“, d.h. der Referenzbereich für die Calcidiol - Konzentration sollte kritisch betrachtet werden: Bestimmt wird die Speicherform des Vitamin D, nicht die Wirkform. Bei der bestimmten Calcidiol - Konzentration handelt es sich um einen Surrogatparameter, nicht jedoch um eine Serumkonzentration, die, wie beim klassischen therapeutischen Drug Monitoring (TDM) von Arzneistoffen, mit einem klini-

schen Wirksamkeitsbeleg korreliert ist. Auf Grund von Schwankungen zwischen den zur Bestimmung eingesetzten Methoden sind die Werte unterschiedlicher Labore schlecht untereinander vergleichbar. Es muss der Patient therapiert werden, nicht der Laborwert „passende Vitamin D-Serumkonzentration“.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist die Vitamin D Versorgung der Menschen in Mitteleuropa ungenügend, unterliegt zumindest einer hohen jahreszeitlichen Schwankung. Eine unkontrollierte, schrankenlose Vitamin D Aufnahme ist jedoch nicht unproblematisch, oberhalb von 40.000 I.E. / Tag (entspricht dem 100-fachen der empfohlenen täglichen Aufnahme) drohen die Symptome der Vitamin D Hypervitaminose (vgl. Seite 10).

Copyright© Apothekerin Sandra Unholzer , cand. rer. nat. Anika Rothmund, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

Institut AGATE gGmbH, Nelkenweg 10, 93080 Pentling und
Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und am
Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 84,
93053 Regensburg

Tel.: 0941 – 941 2058, Fax.: 0941 – 941 2057

E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de

Mit Diskussionsbeiträgen von Dr. Monika Singer (Agatharied), Prof. Dr. Christoph Hiemke (Mainz), Dr. Wolfgang Paulus (Ravensburg), Prof. Dr. Klaus Hoffmann (Reichenau), Dr. Gunther Carl (Kitzingen)

Referenzen

- ¹ Mutschler, E; Geisslinger, G; Kroemer HK; Menzel, S.; Ruth, P. (2013): Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. 10. vollst. neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- ² Christakos, S; Dhawan, P; Verstuyf, A; Verlinden, L; Carmeliet, G.(2016): Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.*; 96(1): S.365-408.
- ³ Modifiziert nach: <http://ar.iiarjournals.org/content/32/1/303/F1.large.jpg>, zuletzt aufgerufen am 11.04.2016
- ⁴ Hardman, JG.; Limbird, E; Gilman, AG. (2001): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10. Aufl. New York: McGraw-Hill (McGraw-Hill international editions).
- ⁵ Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (10.01.2012): Neue Referenzwerte für Vitamin D. Bonn. Antje Gahl Referat Öffentlichkeitsarbeit. Online verfügbar unter <https://www.dge.de/uploads/media/DGE-Pressmeldung-aktuell-01-2012-Vitamin-D.pdf>, zuletzt aufgerufen am 11.04.2016
- ⁶ Norval, M.; Wulf, HC. (2009): Does Chronic Sunscreen Use Reduce Vitamin D Production to Insufficient Levels? In: *The British Journal of Dermatology* 161 (4), S. 732–736.
- ⁷ Holick MF. (1995): Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. In: *Am J Clin Nutr.* Band 61 (3 Suppl), S. 638S–645S.
- ⁸ Max Rubner-Institut (Hg.) (2008): Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 2. Die bundesweite Befragung zur Ernährung. Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel. Online verfügbar unter http://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/NVS_ErgebnisberichtTeil2.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt aufgerufen am 11.04.2016.
- ⁹ Linseisen, J; Bechthold, A; Bischoff-Ferrari, HA.; Hintzpetter, B; Leschik-Bonnet, E; Reichrath, J. et al. (2011): Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Bonn. Online verfügbar unter <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/stellungnahme/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf>, zuletzt geprüft am 11.04.2016.
- ¹⁰ German Nutrition Society, Bonn, Germany (2012): New Reference Values for Vitamin D. In: *Annals of Nutrition and Metabolism* 60 (4), S. 241–246.
- ¹¹ Holick, MF. (2009): Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. In: *Annals of Epidemiology* 19 (2), S. 73–78.
- ¹² Ross, AC. (2011): DRI, Dietary Reference Intakes. Calcium, Vitamin D. Washington, D.C: National Academies Press.
- ¹³ Lips, P. (2004): Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 89-90, S. 611–614.
- ¹⁴ Holick, MF. (2004): Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. In: *The American Journal of Clinical Nutrition* 80 (6), S. 1678S-1688S.
- ¹⁵ Lips P, Chapuy MC et al. (1999): An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int.*; 9(5): S. 394-397.
- ¹⁶ Thierfelder, W; Roth, HJ et al. (2008): Vitamin D und Parathormon: Ein Weg zur Bestimmung methodenabhängiger unterer Grenzwerte für Vitamin D / Vitamin D and parathyroid hormone: a tool to determine assay-specific cutoff values for vitamin D. In: *Laboratoriums Medizin*; 32(6): S. 456-463.
- ¹⁷ Bundesinstitut für Risikobewertung (2014): Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D. Gemeinsame FAQ des BfR, der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) und des Max Rubner-Instituts (MRI) vom 03. Dezember 2014. Online verfügbar unter <http://bfr.bund.de/cm/343/ausgewaehlte-fragen-und-antworten-zu-vitamin-d.pdf>, zuletzt geprüft am 31.01.2016.
- ¹⁸ Bischoff-Ferrari, HA; Dawson-Hughes, B; Staehelin, HB; Orav, JE; Stuck AE; Theiler R; Wong, JB et al. (2009): Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. In: *BMJ*, S. 339:b3692.
- ¹⁹ Kalyani, RR; Stein, B; Valiyil, R; Manno, R; Maynard, JW; Crews, D. (2010): Vitamin D Treatment for the Prevention of Falls in Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 58 (7), S. 1299–1310.
- ²⁰ Michael, YL; Whitlock, EP; Lin, JS; Fu, R; O'Connor, EA; Gold, R. (2010): Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. In: *Annals of internal medicine* 153 (12), S. 815–825.

-
- ²¹ Dawson-Hughes, B; Mithal, A ; Bonjour, JP; Boonen, S; Burckhardt, P; Fuleihan, G. EH et al. (2010): IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 21 (7), S. 1151–1154.
- ²² American Geriatric Society / British Geriatric Society (2010): 2010 AGS/BGS Clinical Practice Guideline. Prevention of Falls in Older Persons. Online verfügbar unter http://www.americangeriatrics.org/files/documents/health_care_pros/Falls.Summary.Guide.pdf, zuletzt aufgerufen am 11.04.2016.
- ²³ Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 027/037. Vitamin-D-Mangel-Rachitis (Stand 2010, Leitlinie befindet sich aktuell in der Überarbeitung)
- ²⁴ Giovannucci, E; Liu, Y; Rimm, EB; Hollis, BW; Fuchs, CS; Stampfer, MJ; Willett, WC. (2006): Prospective Study of Predictors of Vitamin D Status and Cancer Incidence and Mortality in Men. In: *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 98 (7), S. 451–459.
- ²⁵ Lappe, JM; Travers-Gustafson, D; Davies, KM; Recker, RR; Heaney, R. (2007): Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. In: *The American Journal of Clinical Nutrition* 85 (6), S. 1586–1591.
- ²⁶ LaCroix, A Z; Kotchen, J; Anderson, G; Brzyski, R; Cauley, J.; Cummings, SR et al. (2009): Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 64 (5), S. 559–567.
- ²⁷ Kongsbak, M; Levring, TB; Geisler, C; von Essen, MR. (2013): The vitamin d receptor and T cell function. In: *Front Immunol.* 18 (4), S. 148.
- ²⁸ Pilz, S; Gaksch, M; Kienreich, K; Grübler, M; Verheyen, N; Fahrleitner-Pammer, A. et al. (2015): Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. In: *Hypertension* 65 (6), S. 1195–1201.
- ²⁹ Witham, MD; Nadir, MA; Struthers, AD (2009): Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Hypertension* 27 (10), S. 1948–1954.
- ³⁰ Alvarez, JA; Ashraf A. (2010): Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. In: *Int J Endocrinol.* S. 351-385.
- ³¹ DeLuca, GC; Kimball, SM; Kolasinski, J; Ramagopalan, SV; Ebers, GC (2013): Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. In: *Neuropathology and applied neurobiology* 39 (5), S. 458–484.
- ³² Humble B. (2010): Vitamin D, light and mental health. In: *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 101, S.142–149.
- ³³ Kerr, DCR; Zava, DT; Piper, WT; Saturn, SR; Frei, B; Gombart, AF. (2015): Associations between vitamin D levels and depressive symptoms in healthy young adult women. In: *Psychiatry research* 227 (1), S. 46–51.
- ³⁴ Black, LJ; Jacoby, P; Allen, KL; Trapp, GS; Hart, PH; Byrne, SM. et al. (2014): Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adult males. In: *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 48 (5), S. 464–471.
- ³⁵ Gowda, U; Mutowo, MP; Smith, BJ; Wluka, AE; Renzaho, AM (2015): Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Nutrition* 31 (3), S. 421–429.
- ³⁶ Kjaergaard, M; Waterloo, K; Wang, CEA; Almas, .; Figenschau, Y; Hutchinson, MS et al. (2012): Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. In: *The British Journal of Psychiatry* 201 (5), S. 360–368.
- ³⁷ Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. (2008): Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. In: *J Intern Med.* Dec; 264(6): S.599-609.
- ³⁸ Bicikoval, M; Duskova, M; Vitku, J; Kalvachova, B; Řipova, D; Mohr, P; Starka, L. (2015): Vitamin D in Anxiety and Affective Disorders. In: *Physiological Research* 64, S. 101–103.
- ³⁹ Thirumaran, R K; Lamba, JK; Kim, RB; Urquhart, BL; Gregor, JC; Chande, N. et al. (2012): Intestinal CYP3A4 and midazolam disposition in vivo associate with VDR polymorphisms and show seasonal variation 84 (1), S. 104–112.

⁴⁰ Zhou, C; Assem, M; Tay, JC; Watkins, PB; Blumberg, B; Schuetz, EG; Thummel, KE. (2006): Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. In: *The Journal of clinical investigation* 116 (6), S. 1703–1712.

⁴¹ Zheng, XE; Wang, Z; Liao, MZ; Lin, YS; Shuhart, MC; Schuetz, EG; Thummel, KE. (2012): Human PXR-mediated induction of intestinal CYP3A4 attenuates $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D \square function in human colon adenocarcinoma LS180 cells 84 (3), S. 391–401.

⁴² Von Borstel Smith, M; Crofoot, K; Rodriguez-Proteau, R; Filtz, TM. (2007): Effects of phenytoin and carbamazepine on calcium transport in Caco-2 cells. In: *Toxicology in vitro* 21 (5), S. 855–862.

⁴³ Wang, Z; Schuetz, EG.; Xu, Y; Thummel, KE. (2013): Interplay between vitamin D and the drug metabolizing enzyme CYP3A4. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 136, S. 54–58.

⁴⁴ Lindh JD, Andersson ML, Eliasson E, Björkhem-Bergman L. (2011): Seasonal variation in blood drug concentrations and a potential relationship to vitamin D. In: *Drug Metab Dispos.* May; 39(5): S. 933-937.