

Welche praktische Bedeutung hat die Vitamin-D-Insuffizienz?

Ein kurzer Überblick über den aktuellen Stand des (Nicht-)Wissens

Als Vitamin-D-Insuffizienz wird jener Zwischenbereich bezeichnet, bei dem die 25-Hydroxyvitamin-D₃-Spiegel unterhalb der Norm liegen, aber noch oberhalb eines definitiven Vitamin-D-Mangels. Welche klinische Bedeutung ein solcher subklinischer Vitamin-D-Mangel hat, ist aber weiterhin schwierig zu beurteilen. Einen kurzen Überblick über den Stand des (Nicht-)Wissens gibt der amerikanische Osteoporoseexperte Clifford J. Rosen im «New England Journal of Medicine».

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Während der Vitamin-D-Mangel als Diagnose gut etabliert ist und sich durch klinische Symptome wie Muskelschwäche, Knochenschmerz und Frakturen aufgrund erhöhter Fragilität auszeichnet, ist das Insuffizienz-«Syndrom» ein Konstrukt, dem keine fassbaren Beschwerden zugeordnet sind, sondern lediglich ein mutmassliches Potenzial für bestimmte längerfristige Komplikationen. Kohortenstudien haben ergeben, dass ein subklinischer Vitamin-D-Mangel mit einem gehäuftem Vorkommen von Diabetes, Krebserkrankungen und kardiovaskulären Krankheiten einherzugehen scheint. Das hat mit dazu beigetragen, dass die 25-OH-D₃-Serumspiegel immer häufiger bestimmt werden. Mit diesem Metaboliten des Vitamin D lassen sich am treffsichersten Rückschlüsse über die Vitamin-D-Speicher im Körper ziehen. In einem grossen Referenzlabor stieg allein zwischen 2008 und 2009

die Zahl der entsprechenden Vitamin-D-Bestimmungen um 50 Prozent, schreibt Rosen. Nach Auskunft des Experten dürften in diesem Jahr mehrere Millionen Labormessungen von 25-OH-D₃ durchgeführt werden. Dabei ist bis heute nicht geklärt, welche Implikationen subnormale Vitamin-D-Spiegel haben und bei welchen Patienten sich daraus die Notwendigkeit einer Vitamin-D-Substitution ergibt.

Wann liegt eine Vitamin-D-Insuffizienz vor?

Hinzu kommt, dass schon die Diagnose einer Vitamin-D-Insuffizienz nicht ganz einfach ist. Zwar gibt es verschiedene Messmethoden (z.B. Radioimmunoassay, Chromatografie mit Massenspektrometrie), allerdings sind die Resultate nicht immer präzise und verlässlich, meint Rosen. Das gelte insbesondere, wenn die Messungen nicht in Referenzlabors durchgeführt würden. Hinzu kommt, dass die Vitamin-D-Spiegel mehr oder weniger raschen Schwankungen unterworfen sind, was die Aussagekraft einzelner Messwerte einschränkt. Vitamin-D-Spiegel hängen von der Lichtexposition und der Ernährung ab. Allein zwischen Spätsommer und Winter fallen die Vitamin-D-Spiegel durchschnittlich um 20 Prozent, und schon bei einer 30-minütigen Ganzkörper-Lichtexposition im Sommer schnellen die Messwerte rasch in die Höhe.

Rosen macht in seinem Beitrag darauf aufmerksam, dass die definitorische Abgrenzung zwischen Vitaminmangel und Vitamininsuffizienz auch davon abhängt, welche Werte als normal definiert werden. Bis vor einiger Zeit wurden von der WHO Serumspiegel unter 10 ng/ml als Vitamin-D-Mangel, solche unter 20 ng/ml als Vitamin-D-Insuffizienz gewertet. Die aktuellen Laborreferenzwerte setzen den Normbereich zwischen 30 und 76 ng/ml (75–190 nmol/l) an. Würde diese Normierung tatsächlich in der Praxis angewendet, dürfte die Mehrheit der Bevölkerung eine Vitamin-D-Insuffizienz aufweisen. Rosen nennt eine Prävalenz zwischen 50 und 80 Prozent.

Dass der untere 25-OH-D₃-Normwert auf 30 ng/ml festgelegt wurde, hat laut Rosen seine Gründe. Dazu zählt vor allem die Beobachtung, nach der vermehrt Parathormon (PTH) ausgeschüttet wird, wenn der Vitamin-D-Wert unter diese Marke fällt. Mit anderen Worten: Ein subklinischer Vitamin-D-Mangel führt zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus. Allerdings ist der Zusammenhang, wie man inzwischen weiss, nicht ganz so eindeutig. Die Beziehung zwischen PTH und Vitamin D verläuft nämlich nicht linear, im Bereich zwischen 20 und 30 ng/ml variieren die PTH-Werte deutlich. Es gibt folglich keinen sicheren Vitamin-D-Schwellenwert, von dem ab ein sekundärer Hyperparathyreoidismus auftritt.

Merksätze

- ❖ Eine Vitamin-D-Insuffizienz liegt bei Serumkonzentrationen von zwischen 10 und 30 ng/ml vor.
- ❖ Ein solcher subklinischer Vitamin-D-Mangel geht möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für bestimmte chronische Systemerkrankungen einher.
- ❖ Ob die alleinige Diagnose einer Vitamin-D-Insuffizienz eine Vitamin-D-Supplementierung rechtfertigt, ist unklar. Die Vitamin-D-Einnahme zum Schutz vor chronischen Krankheiten (z.B. Krebs, kardiovaskuläre Krankheiten) wird derzeit nicht empfohlen.

Wie hoch sollten die Vitamin-D-Spiegel sein?

Obwohl die vorliegenden Beobachtungsstudien dafür sprechen, dass niedrige 25-OH-D₃-Spiegel bei Heimbewohnern mit einem erhöhten Sturzrisiko einhergehen, ist der Nutzen einer Vitamin-D-Supplementierung insgesamt (für die verschiedenen Populationen) nicht eindeutig geklärt, schreibt Rosen. Einige Studien zeigen einen Benefit, andere nicht.

Es gibt eine Reihe von Beobachtungsstudien, in denen man den Mindestspiegel von Vitamin D festzustellen versuchte, bei dessen Unterschreitung es zu vermehrten klinischen Ereignissen im Skelettsystem kommt. Rosen zitiert eine Studie bei älteren Männern, in der 25-OH-D₃-Spiegel unter 16 ng/ml (40 nmol/l) mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert waren. In einer anderen Untersuchung (Osteoporotic Fractures in Men) zeigten Männer bereits bei Vitamin-D-Spiegeln unter 20 ng/ml einen verstärkten Knochenmineralverlust und auch ein leicht erhöhtes Frakturrisiko. In einer prospektiven Studie mit älteren Frauen war das geringste Frakturrisiko bei den Teilnehmerinnen festzustellen, die 25-OH-D₃-Spiegel zwischen 24 und 26 ng/ml aufwiesen, die also nach den aktuellen Kriterien eine Vitamin-D-Insuffizienz hatten. Höhere Vitamin-D-Spiegel bedeuteten dieser Untersuchung zufolge keinen zusätzlichen Vorteil. Eine Studie aus Neuseeland, ebenfalls bei älteren Frauen durchgeführt, ergab, dass 25-OH-D₃-Spiegel unter 20 ng/ml nicht mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergingen. Das Follow-up betrug hier fünf Jahre. Insgesamt lässt die Datenlage also kaum eindeutige Aussagen zu.

Begünstigt Vitamin-D-Insuffizienz systemische Krankheiten?

Beobachtungsstudien mit grossen Kohorten haben eine signifikante Assoziation zwischen geringen 25-OH-D₃-Spiegeln und einem erhöhten Risiko für metabolisches Syndrom, Atherosklerose, Krebserkrankungen sowie Immunkrankheiten wie Diabetes mellitus und multiple Sklerose gezeigt. In einer prospektiven Studie fanden die Forscher eine Assoziation zwischen 25-OH-D₃-Spiegeln unter 20 ng/ml und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Allerdings, moniert Rosen, gebe es bis heute keine ausreichenden Langzeitdaten aus randomisierten und kontrollierten Studien zur Frage, ob eine Supplementierung das Risiko chronischer Erkrankung (abgesehen von Osteoporose) überhaupt beeinflussen kann. Beobachtungsstudien geben immerhin Anlass zu der Hoffnung, dass eine Vitamin-D-Supplementierung einen gewissen Schutz vor Kolonkarzinomen bieten könnte, einschlägige randomisierte und kontrollierte Studien gibt es aber nicht. Derzeit läuft die Vitamin-D-and-Omega-3-Studie (VITAL), eine auf fünf Jahre angelegte, randomisierte und plazebokontrollierte Untersuchung, in der 20 000 Männer und Frauen mit Vitamin D (2000 IE/Tag) behandelt werden, eine Hälfte von ihnen zusätzlich mit Omega-3-Fettsäuren. Mit der Studie will man herausfinden, ob diese Therapie(n) zur primären Prävention von Krebs und kardiovaskulären Krankheiten taugen.

Unklare Dosierung

Unklar ist bis heute auch die angemessene Dosierung von Vitamin D. Im Allgemeinen, so Rosen, geht man davon aus, dass pro applizierte 100 IE Vitamin D ein Anstieg von etwa 1 ng/ml

25-OH-D₃ zu erwarten ist. Je geringer der Ausgangswert, desto grösser ist der Anstieg nach der Supplementierung. In den meisten Therapiestudien wurden Dosierungen zwischen 400 und 1000 IE Vitamin D eingesetzt, über höhere Dosierungen liegen vergleichsweise wenige Erkenntnisse vor. Hohe intermittierende Dosen werden aber offenbar anders metabolisiert als man dies bei täglicher Applikation gewohnt ist, schreibt Rosen. Das unterstreicht eine im letzten Jahr veröffentlichte Studie. Ältere, in ihrer eigenen Wohnung lebende Menschen erhielten einmal im Jahr (und dies während drei Jahren) eine Einmaldosis von 500 000 IE Vitamin D. Es stellte sich heraus, dass bei den so Behandelten vor allem in den ersten drei Monaten signifikant mehr Stürze und Frakturen auftraten als in der Placebogruppe.

Die höchste tolerierbare Tagesdosis von Vitamin D ist vom Institute of Medicine (IOM) mit 4000 IE täglich angegeben. Ob höhere Dosierungen langfristig sicher sind, ist unklar. Mehrere Beobachtungsstudien zeigten ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinom und vaskuläre Kalzifizierung sowie eine erhöhte Gesamtmortalität bei Patienten mit 25-OH-D₃-Spiegeln über 60 ng/ml. Allerdings lässt sich ein ursächlicher Zusammenhang aus diesen Untersuchungen nicht unmittelbar ableiten.

Verschiedene Studien haben ergeben, dass die Vitamin-D-Supplementierung am kosteneffektivsten bei Heimbewohnern eingesetzt werden kann. Bei ihnen liegen die 25-OH-D₃-Spiegel oft unter 20 ng/ml. Diese Erkenntnis ändert aber nichts daran, dass die optimale Vitamin-D-Dosis auch für diesen Patientenkreis noch immer unbekannt ist. Eine Studie, in der verschiedene Dosierungen getestet würden, sei dringend nötig, meint der Autor.

Was sagen die Guidelines?

Einigkeit herrscht laut Rosen unter den Experten, dass die Mehrheit der Weltbevölkerung nicht genug Vitamin D zu sich nimmt, um eine ausreichende Knochenmineraldichte aufrechtzuerhalten und das Risiko von Frakturen zu verringern. Der Autor bezieht sich dabei auf einen internationalen Vitamin-D-Workshop aus dem Jahr 2007. Die seinerzeit vertretene Auffassung war, dass ein Mindestspiegel von 20 ng/ml 25-OH-D₃ wünschenswert sei. Im vergangenen Jahr hat die International Osteoporosis Foundation ein Positionspapier verabschiedet, das (auf Beobachtungsstudien basierend) nunmehr ein Ziel von 30 ng/ml bei älteren Personen anstrebt und eine Vitamin-D-Aufnahme von 2000 IE pro Tag für notwendig erachtet, um dieses Ziel zu erreichen. Im Gegensatz dazu kommt das IOM zu der Einsicht, dass ein Serumspiegel von 20 ng/ml 97,5 Prozent der Bevölkerung ausreichend vor Frakturen und Stürzen schützen würde. Das IOM ist eine US-amerikanische Non-Profit-Organisation, die im Auftrag der Regierung Gutachten anfertigt. ❖

Uwe Beise

Clifford J. Rosen: Vitamin d insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364: 248-254.

Interessenkonflikte: Der Autor der Originalpublikation ist Mitglied des Institute of Medicine. Er gibt keine weiteren Interessenkonflikte an.