

Kriterien zur Sicherheit und Wirksamkeit

ROBERT P. HEANEY, M.D.



Die 25-Hydroxyvitamin-D-(25(OH)D-)Serumkonzentration ist seit der Veröffentlichung der «Ernährungsreferenzwerte für knochenassoziierte Nährstoffe» (Dietary Reference Intakes for the Bone-Related Nutrients) im Jahr 1997 (1) das grundlegende Kriterium für die Sicherheit und Wirksamkeit von Vitamin D. 25(OH)D dient als sensibler Indikator des Vitamin-D-Ernährungsstatus sowie als Hauptvitaminspeicher im Körper bei typischer Vitamin-D-Zufuhr und als Vorstufe der autokrinen Synthese des zellulären 1,25(OH)2D (Calcitriol). Die Aufnahme von Vitamin D erfolgt durch kutane Synthese, natürliche und angereicherte Lebensmittel sowie Vitaminpräparate. Allerdings variiert der Anteil dieser Quellen stark. Deshalb ist es im Gegensatz zu den meisten anderen Nährstoffen nicht besonders hilfreich, die Definition der Wirksamkeit von Vitamin D auf die orale Zufuhr zu stützen. Die Dosis scheint nur bei toxischer Zufuhr eine wichtige Indikatorrolle zu spielen (siehe unten «Sicherheit»). Subtoxische Spiegel aller drei Quellen erzeugen offenbar Einheit für Einheit identische Effekte auf das Serum 25(OH)D. Daher ist die Konzentration dieses Metaboliten nicht nur nützlich, sondern auch das einzig praktikable Kriterium der Wirksamkeit. Um Kriterien zur Sicherheit und Wirksamkeit zu etablieren, muss die Definition der Serumkonzentration an zwei Faktoren festgemacht werden: 1. der Konzentration, bei der Toxizität wahrscheinlich wird, und 2. die Konzentration, bei der der gewünschte physiologische Effekt suboptimal ist.

Die klassische endokrine Funktion von Vitamin D besteht in der Förderung der intestinalen Kalziumabsorption. Darüber hinaus spielt es eine Rolle als ubiquitärer sekundärer Botenstoff. Es verbindet zahlreiche unterschiedliche extrazelluläre Signale mit der Gentranskription und löst so die entsprechenden Antworten in den Zellen vieler Gewebe aus. Solche Effekte wurden unter anderen bereits umfassend für die Immunantwort und die Onkogenese beschrieben (2, 3). Kürzlich wurde dazu eine detaillierte Übersichtsarbeit veröffentlicht (4). Die grosse und noch immer wachsende Zahl der Wirkungen und Funktionen aufzulisten, die durch einen Vitamin-D-Mangel beeinträchtigt werden, würde den Umfang dieses Beitrags sprengen. Wichtig ist hingegen darauf

hinzuweisen, dass es für die allermeisten Funktionen eine Reihe umfassender und übereinstimmender wissenschaftlicher Grundlagen gibt, die sowohl aus zellbiologischen Systemen als auch in Tiermodellen gewonnen wurden.

Sicherheit

Die exzessive Zufuhr von Vitamin D verursacht ein Syndrom, das mit Hyperkalzämie, Nierensteinen, Nierenverkalkung bis hin zu Nierenversagen und Tod einhergeht. Es wird heute nur noch selten beobachtet, ausser bei versehentlicher oder beabsichtigter Vergiftung. Der Mechanismus der Hyperkalzämie, die allgemein als erstes Zeichen der Toxizität angesehen wird, ist nicht ganz klar. Durch die hohen Konzentrationen des nicht hydroxylierten Chole-

calciferols könnte es möglicherweise zu einer Verschiebung des Calcitriols vom D-bindenden Protein kommen. Die Hyperkalzämie könnte aber teilweise auch ein direkter Effekt der extrem hohen Serumkonzentrationen des 25(OH)D oder des Cholecalciferols selbst sein. Denn obwohl Cholecalciferol ein sehr schwacher Ligand des Vitamin-D-Rezeptors ist, könnte es doch in so hohen Konzentrationen vorliegen, dass die normale physiologische Kontrolle ausgeschaltet wird. Dadurch käme es zu einer starken intestinalen Kalziumabsorption und Knochenresorption, die letztendlich zu einer Überforderung der Nierenkapazität führen würde. Vor Kurzem wurden die Literatur zur Intoxikation sowie alle kontrollierten Dosisstudien von Hathcock et al. (5) reanaly-

siert. Die Autoren zeigten, dass bei 25(OH)D-Serumkonzentrationen unter 500 nmol/l keine bestätigten Fälle von Cholecalciferol (also Vitamin-D₃-)Intoxikationen beschrieben wurden. Um solche Spiegel zu erreichen, müssen gesunde Erwachsene täglich oral mehr als 30 000 bis 50 000 IE Vitamin D/Tag zuführen. Aufgrund dieser Erkenntnisse legten Hathcock et al. für Vitamin D eine tägliche Dosis von 10 000 IE als maximalen tolerierbaren Aufnahmewert fest (tolerable upper intake level TUIL oder UL). Bei dieser Zufuhr resultiert normalerweise ein 25(OH)D-Spiegel von etwa 250 nmol/l (100 ng/ml). Möglicherweise liesse sich auch eine höhere Zufuhrempfehlung vertreten; dies wäre jedoch wenig sinnvoll, denn 10 000 IE/Tag ist bereits deutlich mehr, als für jeden anerkannten Endpunkt benötigt wird.

Im Übrigen sollte hier noch erwähnt werden, dass eine minimale Erythemadose durch Ganzkörperpersonnenexposition, die, je nach Hauttyp, an einem Sommertag am Strand oder Pool bereits nach wenigen Minuten erreicht wird, zu einer Vitamin-D-Produktion von etwa 10 000 bis 20 000 IE führt (6, 7). Das bedeutet, dass eine häufige Sonnenexposition im Sommer, also eine rein «physiologische» Vitamin-D-Zufuhr, zu ähnlichen Plasmaspiegeln führt, wie die von Hathcock beschriebenen «upper levels». Trotz solch hoher kutaner Vitamin-D-Aufnahmen wurde dennoch nie über eine Vitamin-D-Intoxikation nach Sonnenexposition berichtet (7).

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit ist weit schwieriger zu definieren als die Sicherheit, da Vitamin D auf verschiedenste Körpersysteme wirkt und zudem kein Konsens über geeignete Endpunkte existiert. Vitamin D fungiert als Schwellennährstoff (threshold nutrient) einiger oder möglicherweise der meisten Systeme, bei denen Nährstoffe eine Rolle spielen. Dies ist allerdings noch nicht hinreichend geklärt.

Knochen

Klassischerweise wird Vitamin D mit der Prävention von Rachitis durch die Förde-

rung des aktiven intestinalen Kalzium- und Phosphortransports in Zusammenhang gebracht. Klinische Rachitis oder Osteomalazie sind häufig bei 25(OH)D-Serumspiegeln unter 20 nmol/l. Solche Spiegel werden typischerweise durch eine orale Vitamin-D-Zufuhr von etwa 200 bis 400 IE/Tag erreicht. Daran orientiert sich die aktuelle Aufnahmeempfehlung (1). Wenn die klinische Evidenz für eine Rachitis oder Osteomalazie fehlt, wird dies als Beweis einer adäquaten Vitamin-D-Versorgung angenommen. Dieser Standpunkt ist allerdings nicht länger haltbar. Parfitt (8) hat drei Schweregrade der Osteopathie durch Vitamin-D-Mangel definiert, wobei Rachitis und Osteomalazie zu den schwersten Formen gehören. Allerdings konnte er diese Schweregrade nicht mit bestimmten 25(OH)D-Serumspiegeln in Verbindung bringen. Vor Kurzem jedoch zeigten Need et al. (9) mittels histomorphometrischen Kriterien eine signifikante, jahreszeitlich bedingte (vom Sommer zum Winter) Beeinträchtigung der Osteoblastenfunktion, die mit einem Abfall der durchschnittlichen 25(OH)D-Spiegel von 61 auf 51 nmol/l verbunden war. Diese Werte liegen deutlich innerhalb der normalen 25(OH)D-Konzentrationen und sind deutlich höher als jene bei klinischer Osteomalazie. In mehreren kontrollierten Studien wurde eine Reduktion osteoporotischer Frakturen durch Vitamin-D-Supplementation gezeigt (10, 11). In Metaanalysen dieser Studien (12) waren die Vorteile allerdings auf solche Studien begrenzt, bei denen 25(OH)D-Blutspiegel von 75 nmol/l oder höher erreicht worden waren. In Studien, in denen niedrigere Serumkonzentrationen erreicht oder nur orale Dosen von 400 IE oder weniger gegeben wurden, liess sich dagegen keine Reduktion des Frakturrisikos nachweisen (12).

In zwei unabhängigen Studien konnte gezeigt werden, dass die wichtigste Funktion des Vitamin D, nämlich die aktive Kalziumabsorption aus dem Darm zu fördern, dann deutlich ansteigt, wenn die 25(OH)D-Spiegel über dem normalen Referenzbereich liegen (13, 14), wobei ein Plateau bei etwa 80 nmol/l erreicht wird.

Zumindest im Hinblick auf die Endpunkte Knochenhistologie, Kalziumabsorptionsleistung und Frakturrisiko kann eine Konzentration von 75 bis 80 nmol/l als Grenze zwischen einem zu geringen und einem ausreichenden Vitamin-D-Blutspiegel angesehen werden.

Stürze und neuromuskuläre Funktion

Kontrollierte Studien und anschliessende Metaanalysen haben bewiesen, dass das Sturzrisiko bei älteren Menschen um etwa die Hälfte reduziert werden kann, wenn die 25(OH)D-Spiegel steigen (15, 16). Wie NHANES III zeigte, verhält sich die neuromuskuläre Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten bei älteren Menschen umgekehrt proportional zum 25(OH)D-Serumspiegel, wobei deutliche Verbesserungen erst ab einer 25(OH)D-Konzentration von bis zu zirka 40 nmol/l beobachtet wurden (17). Weitere kontinuierliche – aber weniger drastische – Besserungen wurden bis zu einem Spiegel von über 80 nmol/l beobachtet. Auch die Amsterdamer Longitudinal-Aging-Studie berichtete über eine signifikante Korrelation der 25(OH)D-Konzentration mit der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten, wobei nennenswerte Verbesserungen kontinuierlich bei 25(OH)D-Spiegeln von bis zu 75 nmol/l auftraten (18). Die Anzahl der Probanden mit höheren Plasmaspiegeln war zu klein, um eindeutige Aussagen über eventuelle Assoziationen mit höheren Konzentrationen (über 75 nmol/l) zu machen.

Krebs

Die Karzinogenese nach Standardreizen im Tiermodell ist bei Vitamin-D-Mangel und in Vitamin-D-Rezeptor-Knock-out-Tieren deutlich erhöht und lässt sich durch Vitamin-D-Supplementation reduzieren (19). Zahlreiche epidemiologische Daten weisen auf eine ähnliche Situation beim Menschen hin. So ist die 25(OH)D-Konzentration umgekehrt proportional zum Risiko, Krebserkrankungen der Lunge, des Darms, der Brust, der Prostata und des Pankreas sowie Lymphome zu entwickeln. Die Mortalitätsraten für Brustkrebs und übrige Krebsarten sind ebenfalls umgekehrt proportional zur

UV-B-Exposition, die bei den meisten Menschen vermutlich wichtigste Vitamin-D-Quelle (20–24). Aus einigen Studien existieren 25(OH)D-Serumwerte, die vor Studienbeginn erhoben wurden. Vergleichende Auswertungen zeigten eine dosisabhängige lineare Risikoreduktion bei steigenden 25(OH)D-Konzentrationen auf mindestens 80 nmol/l (21). Wie bei den Untersuchungen zur Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten ist es auch hier nicht möglich, diese Assoziation auf höhere 25(OH)D-Werte auszuweiten, da nur wenige Risikopatienten Vitamin-D-Spiegel über 80 nmol/l aufweisen. Die meisten humanen Daten haben zwar nur beobachtenden Charakter, allerdings existiert eine publizierte randomisierte kontrollierte Studie mit einem Krebsendpunkt: Lappe et al. (25) konnten in einer Vier-Jahres-Studie mit 1167 postmenopausalen Frauen zeigen, dass sich das allgemeine Krebsrisiko bei Anhebung der 25(OH)D-Serumspiegel von etwa 72 nmol/l auf zirka 96 nmol/l um etwa 60 Prozent signifikant verringert ($p < 0,01$).

Immunfunktion

Es existiert eine Vielzahl wissenschaftlicher Daten aus der Grundlagenforschung, die sich mit der Rolle des Vitamin D bei der Immunantwort unter verschiedenen Aspekten beschäftigt haben (2, 4). Klinische Daten zeigen seit Langem, dass Rachitis bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für Atemwegsinfektionen verbunden ist und rachitische Kinder häufig an Lungenentzündungen verstorben sind. Zwei kürzlich erschienene randomisierte, kontrollierte, klinische Studien helfen,

diese Beobachtungen auf die Situation bei Erwachsenen auszuweiten. So konnten Nursyam et al. (26) eine deutliche, signifikant bessere Immunantwort auf eine Standard-Tuberkulosebehandlung beobachten, wenn die Patienten mit Lungentuberkulose in der Verumgruppe täglich 10 000 IE Vitamin D erhielten. Diese Dosis führt typischerweise zu 25(OH)D-Spiegeln von 200 bis 220 nmol/l (27). Aloia und Li-Ng (28) zeigten ebenfalls in einer randomisierten kontrollierten Studie bei 208 Afro-Amerikanerinnen eine 70-prozentige Reduktion schwerer Atemwegserkrankungen (einschliesslich Influenza) in der Gruppe, die mit bis zu 2000 IE Vitamin D pro Tag behandelt wurde. Bei diesen Frauen erhöhte sich der 25(OH)D-Serumspiegel durch die Therapie von 46,9 auf 86,9 nmol/l.

Insulinantwort

Eine Vielzahl epidemiologischer Daten weist zudem darauf hin, dass ein Vitamin-D-Mangel mit einem erhöhten Risiko für Typ-1-Diabetes einhergeht, allerdings gibt es bislang keine randomisierten Studien, die diese Ergebnisse bestätigen. In NHANES III (29) waren sowohl die Werte für Nüchternblutzucker als auch die Antwort auf Standard-Glukoseprovokationstests umgekehrt proportional zur 25(OH)D-Konzentration, wobei es schien, als ob zwischen 100 und 120 nmol/l ein Plateau erreicht würde. Ähnliche Ergebnisse wurden bei anderen erwachsenen Kohorten beschrieben (30). In einem faszinierenden «Populationsexperiment» zeigten Hypponen et al. (31), dass die Gabe von 2000 IE/Tag während des ersten Lebensjahres das Auftreten von Typ-1-

Diabetes im Erwachsenenalter um etwa 88 Prozent reduziert.

Schlussfolgerungen

Das wichtigste Kriterium sowohl für die Sicherheit als auch die Wirksamkeit von Vitamin D ist die zirkulierende Serumkonzentration des 25(OH)D. Bei Blutspiegeln unter 500 nmol/l – was einer oralen Vitamin-D-Aufnahme von 30 000 bis 50 000 IE/Tag entspricht – wird Toxizität so gut wie nie beobachtet. Die Zufuhr von 10 000 IE/Tag kann als sichere obere Aufnahmekonzentration angenommen werden. Die Wirksamkeitskriterien hängen von den analysierten Körperfunktionen ab. So ist die Kalziumabsorption erst optimal, wenn ein Spiegel von 80 nmol/l oder mehr erreicht wird. Bei Frakturen, Stürzen, Krebs, Immundefizienz und Insulinempfindlichkeit sind die Wirksamkeitskriterien weniger gut etabliert; die erforderlichen Blutspiegel sind jedoch mindestens so hoch wie für die Kalziumabsorption, möglicherweise sogar bis zu 120 nmol/l. Vitamin D ist für die Antwort des Organismus auf sowohl physiologische als auch mögliche schädliche Stimuli essenziell – ein Mangel erhöht daher das Risiko für viele chronische Erkrankungen.

Korrespondenzadresse:

Robert P. Heaney, MD
John A. Creighton University Professor
Creighton University
Omaha, Nebraska, USA

Übersetzung: Dr. Birgit Lüttig

Literatur auf www.sze.ch abrufbar.

Kriterien zur Sicherheit und Wirksamkeit

Literatur:

- Dietary Reference Intakes for Calcium, Magnesium, Phosphorus, Vitamin D, and Fluoride. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academy Press, Washington, DC, 1997.
- Liu PT, Stenger S, Li H et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311: 1770–1773.
- Hart GR. Medical conditions associated with vitamin D deficiency and the clinical consequences. Review Series Vol 1, Sept 2004, Immunodiagnostic Systems.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 353–373.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney RP. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 6–18.
- Holick MF. Sunlight «D»ilemma: risk of skin cancer or bone disease in muscle weakness. *Lancet*. 2001; 357: 4–6.
- Armas LAG, Dowell MS, Akhter M, et al. Using UV-B light to raise serum vitamin D levels. *J Am Academy Dermatol*. (in press) 2007.
- Parfitt AM. Osteomalacia and related disorders. In: *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*, 2nd edition. Avioli LV, Krane SM, eds. Saunders WB, Philadelphia, 1990, pp. 329–396.
- Need AG, Horowitz M, Morris HA, et al. Seasonal change in osteoid thickness and mineralization lag time in ambulant patients. *J Bone Miner Res*. 2007; 22: 757–761.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1637–1642.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997; 337: 670–676.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation. *J Am Med Assoc*. 2005; 293: 1157–1164.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22: 142–146.
- Kendler D, Robson R, Handel M, et al. A 4-week, double-blind, randomized, controlled multicenter clinical trial to examine the effect of once-weekly alendronate 70 mg and vitamin D₃ 2800 IU on fractional calcium absorption in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 2006; 17 (Suppl 2): S220.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 343–351.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2004; 291: 1999–2006.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 752–758.
- Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2058–2065.
- Holick MF. Vitamin D: Its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophysics Mol Biol*. 2006; 92: 49–59.
- Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005; 97: 179–194.
- Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: A review (United States). *Cancer Causes and Control* 2005; 16: 83–95.
- Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and colorectal cancer. Recent findings. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22: 24–29.
- Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13: 1501–1508.
- Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes and Control*. 2000; 11: 847–852.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 85: 1586–1591.
- Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones*. 2006; 38: 3–5.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxy-cholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 204–210.
- Aloia JF, Li-Ng M. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2007 (online ahead of print).
- Scragg R, Holdaway I, Singh V, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 27: 181–188.
- Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and b cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 820–825.
- Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-J, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503.