



Alexander Ströhle

Vitamin D im Blickfeld der Prävention

Heute vergeht kaum ein Tag, an dem nicht über neue gesundheitsförderliche Eigenschaften von Vitamin D berichtet wird. Ob Schutzfaktor vor Infektionen, Tumor- und Autoimmunerkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2 – die Hoffnungen der Wissenschaftler sind groß. Entsprechend hat es in der jüngeren Vergangenheit nicht an Stimmen gemangelt, die für eine deutliche Anhebung der Vitamin-D-Zufuhrempfehlungen plädierten (Souberbielle et al. 2010; Bischoff-Ferrari 2007; Holick 2007; Vieth et al. 2007; Bischoff-Ferrari et al. 2006).

Gemeinsames Merkmal aller Vitamin-D-aktiven Verbindungen (Calciferole) ist ihr Steroid-ähnliches Grundgerüst, das bei den einzelnen Vertretern unterschiedlich substituiert ist. Zu den wichtigsten Verbindungen der Vitamin-D-Gruppe zählen Ergocalciferol (Vitamin D₂), Cholecalciferol (D₃) und 25-Hydroxycholecalciferol (25-D₃), die Pro-Vitamine Ergosterol und 7-Dehydrocholesterol sowie die eigentlich biologisch aktive

Vitamin-D-Form, das 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol, **Abb. 1**).

Aufgrund seines Steroidcharakters nimmt Vitamin D unter den Mikronährstoffen nicht nur in chemischer Hinsicht eine Sonderstellung ein. Auch der Umstand, dass der menschliche Organismus bei ausreichender Sonnenlichtexposition in der Lage ist, den lebensnotwendigen Stoff vollständig und in ausreichendem Maße zu bilden, macht ihn zu einem Ausnahmefall (**Abb. 2**). Denn während Vitamine definitionsgemäß Substanzen sind, die über die Nahrung zugeführt werden müssen, trifft dies für Vitamin D nur dann zu, wenn die für die endogene Synthese erforderliche UV-B-Strahlung nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung steht. Daher wird Vitamin D von Ernährungsforschern auch als konditionell-essenzieller Nährstoff bezeichnet und aufgrund seiner physiologischen Eigenschaften eher den Steroidhormonen als den Vitaminen zugerechnet (Ströhle 2011).

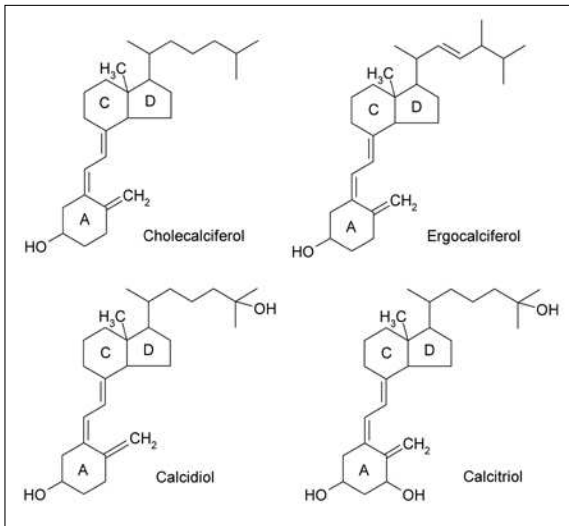


Abbildung 1: Strukturformeln wichtiger Verbindungen mit Vitamin-D-Aktivität

„Klassische“ Wirkungen

Auf der Ebene des Gesamtorganismus ist Calcitriol primär an der Regulation des Kalzium- und Phosphathaushalts beteiligt. Auf molekularer Ebene ist dieser Effekt darauf zurückzuführen, dass Calcitriol als Bindungspartner (Ligand) eines als Vitamin-D-Rezeptors (VDR) bezeichneten Proteins dient. Analog zu den Schilddrüsenhormonen bindet der aus Calcitriol und VDR bestehende Komplex zusammen mit anderen Zellkernrezeptoren (Retinoidrezeptoren) an entsprechende Genabschnitte (Vitamin-D-Response Elemente; abgekürzt VDRE). Auf diese Weise wird die Synthese unterschiedlicher Proteine entweder gefördert oder gehemmt - und zwar in Abhängigkeit des jeweiligen Zielgens. Damit ist Calcitriol ein zentraler Regulator der Genexpression. Betroffen sind primär Gene, die für Proteine des Kalzium- und Phosphathaushalts kodieren. Auf Organebene bilden Darm, Niere, Knochen und Nebenschilddrüse die Angriffspunkte von Calcitriol (Ströhle 2011; Ströhle et al. 2011).

■ Darm

Im Jejunum (Leerdarm) und Ileum (Krummdarm) steigert Calcitriol die Aufnahme von Kalzium aus der Nahrung ins Blut. Vermittelt wird dieser Effekt durch im Dünndarmepithel lokalisierte Transportproteine, die unter Einfluss von Calcitriol vermehrt synthetisiert werden. Davon unabhängig steht auch die Phosphatabsorption im Darm unter der Kontrolle von Calcitriol: Hohe Konzentrationen steigern die Synthese eines Proteins, das den Natrium-gekoppelten Transport von Phosphat in die Blutbahn vermittelt. Fällt die Konzentration des Calcitriols ab, wird dieser Prozess gehemmt.

■ Niere

In den Nierentubuli stimuliert Calcitriol die Rückresorption von Kalzium aus dem Primärharn. Der zugrundeliegende molekulare Mechanismus weist erstaunliche Parallelen zu den Vorgängen im Darm auf. So induziert Calcitriol auch im Nierenepithel die Synthese mehrerer

Vitamin-D-Bildung – „Photosynthese“ der besonderen Art (Ströhle 2011)

Die Bildung von Calcitriol erfolgt beim Menschen in mehreren Reaktionsschritten:

- 1. Bildung von Cholecalciferol in der Haut:** Als Ausgangssubstrat dient das bereits erwähnte 7-Dehydrocholesterol, dessen B-Ring in der Haut unter Einfluss von UV-B-Licht (Wellenlänge 290–315 nm) gespalten wird. Dabei entstehen unter Einfluss von Wärme Cholecalciferol sowie – bei starker UV-B-Exposition – Sekundärmetabolite wie Lumisterol und Tachysterol, die allerdings keine Vitamin-D-Wirksamkeit besitzen. Eine UV-B-induzierte Vitamin-D-Intoxikation ist deshalb nicht möglich. Das in der Haut gebildete Cholecalciferol gelangt in die Blutbahn, wo es an ein spezifisches Eiweißmolekül, das Vitamin-D-bindende Protein (DBP), gekoppelt wird und über den Blutkreislauf zur Leber gelangt.
- 2. Bildung von Calcidiol in der Leber:** Das von der Leber aufgenommene Cholecalciferol unterliegt in den Parenchymzellen einer einfachen Hydroxylierung an Position 25 des C-Skeletts; als Produkt entsteht Calcidiol. Die Vitamin-D-Synthese ist auf dieser Stufe nur unzureichend reguliert (einfache Produkthemmung), so dass sich der Serum-Wert an Calcidiol nahezu proportional zur Vitamin-D-Aufnahme über die Nahrung/zur UV-Exposition verhält. Aus diesem Grund gilt die Menge an Calcidiol im Serum als zuverlässigster Indikator der Vitamin-D-Versorgung.
- 3. Bildung von Calcitriol in der Niere:** Der letzte Schritt der Bioaktivierung von Vitamin D erfolgt in den Epithelzellen des proximalen Nierentubulus. Dort gelangt der über den Blutstrom herantransportierte Komplex aus Calcidiol und DBP über Rezeptoren in die jeweiligen Körperzellen. Das intrazellulär freigesetzte Calcidiol unterliegt hier einer weiteren Hydroxylierung an Position 1 seines C-Skeletts, wobei das eigentlich biologisch aktive Calcitriol entsteht. Das hierfür verantwortliche Enzym (1 α -Hydroxylase) unterliegt einer genauen Kontrolle: Kalzium und Phosphat stellen die wichtigsten Repressoren, Parathormon den wichtigsten Induktor dar. Entsprechend ist die Calcitriolsynthese bei unzureichendem Angebot an Kalzium und Phosphat gesteigert, bei ausreichender Versorgung dagegen gehemmt.

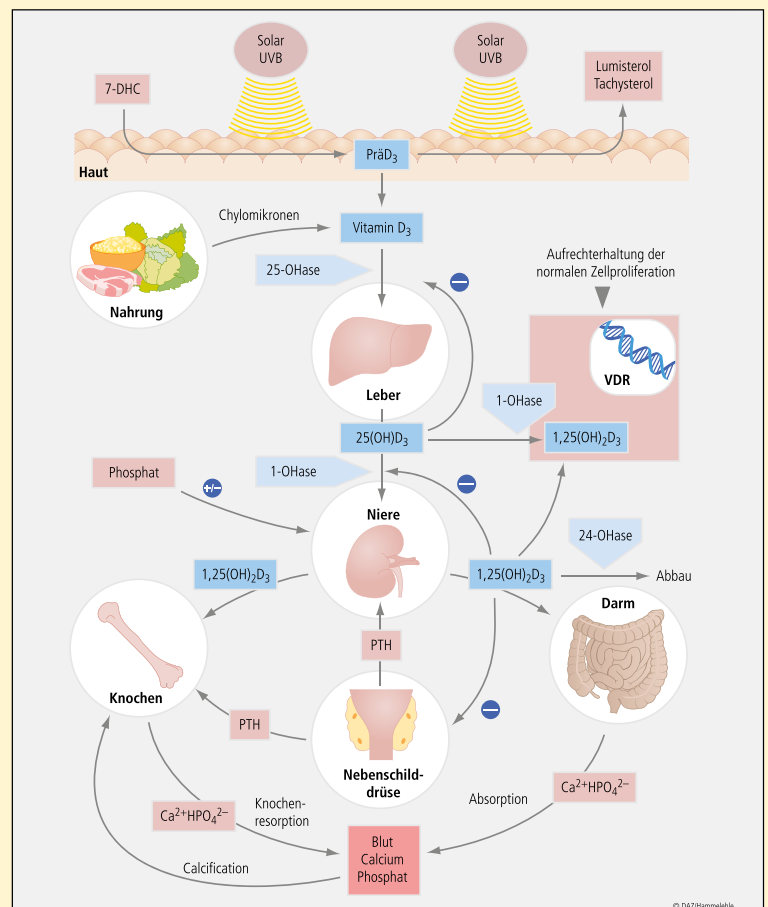


Abbildung 2: Übersicht zum Vitamin-D-Stoffwechsel des Menschen (Ströhle et al. 2011)

Übersicht 1: Erkrankungen, die mit der Vitamin-D-Versorgung in Zusammenhang stehen

Erkrankung	Biochemisch-physiologische Plausibilität	Experimentelle und epidemiologische Evidenz
Osteopathien	<ul style="list-style-type: none"> • Calcitriol ist für die Kalzium- und Phosphathomöostase essenziell, da es die intestinale Absorption und die renale Reabsorption der beiden Mineralstoffe stimuliert. • Calcitriol supprimiert die PTH-Sekretion. • Calcitriol stimuliert die Synthese verschiedener Proteine, die an der Knochenmineralisation (Osteocalcin, Matrix-Gla-Protein) und am Aufbau der Knochenmatrix (Osteopontin) beteiligt sind (Dusso et al. 2005). 	<ul style="list-style-type: none"> • Positive lineare Assoziation zwischen dem Vitamin-D-Status und der intestinalen Absorptionsrate von Kalzium im Serumspiegelbereich von 20 bis 80 Nanomol pro Liter 25-OH-D₃, wobei das Maximum der Kalziumabsorption bei 80 Nanomol pro Liter 25-OH-D₃ erreicht wird (Heaney 2005). • Negative Assoziation zwischen dem Vitamin-D-Status und der PTH-Serumkonzentration im Bereich bis 80 Nanomol pro Liter 25-OH-D₃ (Heaney 2005). • In Beobachtungsstudien war der Vitamin-D-Status sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Personen positiv mit der Knochendichte assoziiert (Bischoff-Ferrari et al. 2004; Stone et al. 1998). • In ökologischen Studien steigt die Wahrscheinlichkeit, eine Hüftfraktur zu erleiden mit zunehmender Entfernung vom Äquator, das heißt mit sinkendem UV-B-Einfall (pro Zunahme der äquatorialen Entfernung um zehn Breitengrade erhöht sich die Zehnjahreswahrscheinlichkeit für eine Hüftfraktur bei Frauen um 0,8 % und bei Männern um 0,3 %, Johnell et al. 2007). • In einer Metaanalyse von zwölf qualitativ hochwertigen RCTs konnte für höher dosierte Vitamin-D-Supplemente (12–19 µg/d) eine signifikante Verminderung nichtvertebraler Frakturen um 20 Prozent (gepooltes RR: 0,80; 95 %-KI: 0,72–0,89) errechnet werden, wohingegen von niedrig dosierten Vitamin-D-Supplementen (8,5–9,5 µg/d) kein protektiver Effekt ausging (gepooltes RR: 1,02; 95 %-KI: 0,92–1,15, Bischoff-Ferrari et al. 2009a).
Myopathie der Skelettmuskulatur	<ul style="list-style-type: none"> • Calcitriol begünstigt den Kalziumeinstrom in die Muskelfasern und stimuliert die Proteinsynthese in der Muskulatur (Ceglia 2008). 	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin-D-Mangel imponiert klinisch in Form einer proximalen Myopathie mit Muskelschmerzen (Glerup et al. 2000). • Unter der Gabe von Vitamin-D-Supplementen konnte in drei RCTs bei älteren Personen eine Steigerung der Muskelkraft (Pfeifer et al. 2009; Bischoff et al. 2003) und eine Verbesserung der neuromuskulären Koordination (Pfeifer et al. 2000) erzielt werden. • In einer Metaanalyse von 8 qualitativ hochwertigen RCTs konnte für höher dosierte Vitamin-D-Supplemente (17,5–25 µg/d) eine signifikante Reduktion des Sturzrisikos um 19 Prozent (gepooltes RR: 0,81; 95 %-KI: 0,71–0,92) errechnet werden, wohingegen von niedrig dosierten Vitamin-D-Supplementen (5–15 µg/d) kein protektiver Effekt ausging (gepooltes RR: 1,10; 95 %-KI: 0,89–1,35, Bischoff-Ferrari et al. 2009b).
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • VDR werden auch von Monozyten, den Leukozyten mit der höchsten Phagozytosekapazität, exprimiert (Bikle 2008). • Calcitriol induziert die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen, erhöht die Aktivität lysosomaler Enzyme in Makrophagen und verstärkt die Phagozytoserate (Bikle 2008). • Die Konzentration an 25-OH-D₃ gilt als limitierender Faktor für die bakterizide Aktivität der Makrophagen gegenüber Mycobacterium tuberculosis (MTB. Liu et al. 2007, 2006). 	<ul style="list-style-type: none"> • In einer populationsbezogenen Querschnittsstudie mit 18.883 Teilnehmern (Third National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES III 1988-1994) war das Risiko für Atemwegsinfekte bei Personen (> 12 Jahre) mit unzureichender Vitamin-D-Versorgung (<25 nmol/l 25-OH-D₃) 36 Prozent höher, verglichen mit ausreichend versorgten Personen (> 75 nmol/l 25-OH-D₃, OR: 1.36; 95 %-KI: 1.01–1.84, Ginde et al. 2009). • Umgekehrt stellt eine optimierte Vitamin-D-Versorgung einen aussagekräftigen Prädiktor für die Infektionsresistenz dar. Besonders eindrücklich ist die Datenlage bei Tuberkulose (TBC; siehe Text).
Multiple Sklerose (MS)	<ul style="list-style-type: none"> • Calcitriol supprimiert Th1-Zellen und reduziert die Sekretion proinflammatorischer Cytokine (IL-2, IFN-γ, TNF-α, Cantorna 2006). 	<ul style="list-style-type: none"> • Ökologische Studien und Beobachtungsstudien zeigen eine Abhängigkeit der MS-Prävalenz/des MS-Risikos vom Breitengrad/der UV-B-Exposition (Dalmay et al. 2010; Beretich, Beretich 2009; Islam et al. 2007; Staples et al. 2003; Van der Mei et al. 2001; Hammond et al. 2000; Pryse-Phillips 1986; Goldberg 1974; Westlund et al. 1970; Acheson et al. 1960). • In Beobachtungsstudien war die Vitamin-D-Versorgung invers mit dem MS-Risiko assoziiert (Kragt et al. 2009; Munger et al. 2006). • In kleineren Interventionsstudien war unter Vitamin-D-Supplementierung (Cholecalciferol oder Calcitriol) eine Reduktion von Krankheitsschüben bei MS-Patienten feststellbar (Burton et al. 2010; Wingerchuk et al. 2005; Goldberg et al. 1986).
Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Die Adenylatcyclase-Aktivität ist calcitriolabhängig. Eine verminderte Aktivität führt zur reduzierten Kalzium-Wiederaufnahme ins sarkoplasmatische Retikulum und trägt so vermutlich zur intrazellulären Akkumulation freien Kalziums bei. In der Folge können sich die vaskuläre Reaktivität und der Blutdruck erhöhen. • Calcitriol supprimiert die Reninexpression (Li et al. 2002). 	<ul style="list-style-type: none"> • In einer Metaanalyse von drei Kohortenstudien war das Hypertonierisiko bei niedrigen 25-OH-D₃-Konzentrationen erhöht (RR: 1,8; 95 %-KI: 1,3–2,4, Pittas et al. 2010). • In einer Metaanalyse von zehn Interventionsstudien war die Supplementierung von Vitamin D mit einer nichtsignifikanten Reduktion des systolischen (gewichtete mittlere Differenz: -1,9 mmHg [95%-KI: 4,2–0,4 mmHg]) und diastolischen Blutdrucks (gewichtete mittlere Differenz: -0,1 mmHg [95 %-KI: -0,7–0,5 mmHg], Pittas et al. 2010) verbunden.

Erkrankung	Biochemisch-physiologische Plausibilität	Experimentelle und epidemiologische Evidenz
Koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Indirekte Effekte von Calcitriol über seine Effekte auf Blutdruck und Insulinsensitivität (<i>Reddy Vanga et al. 2010</i>). • Calcitriol unterdrückt die Sekretion von TNF- und IL-6, Cytokine, die das atherosklerotische Geschehen indirekt fördern. • Calcitriol hemmt die vaskuläre Kalzifikation (<i>Reddy Vanga et al. 2010</i>). • Calcitriol verbessert die Endothelfunktion (<i>Tarcin et al. 2009</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> • In Beobachtungsstudien war ein inadäquater Vitamin-D-Status mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (u. a. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Schlaganfall, <i>Kendrick et al. 2009; Giovannucci et al. 2008; Wang et al. 2008; Pilz et al. 2008a; Kim et al. 2008; Marniemi et al. 2005</i>), einschließlich einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (<i>Kilkkinen et al. 2009; Semba et al. 2010; Pilz et al. 2008b</i>), assoziiert. • In einer Sekundärauswertung von acht RCTs war das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter Vitamin-D-Supplementierung (~ 25 µg/d) um zehn Prozent vermindert, verglichen mit Placebo (gepooltes RR: 0,90; [95 %-KI: 0,77–1,05], wobei sich Verum- und Placebogruppe nicht signifikant voneinander unterschieden (<i>Wang et al. 2010</i>).
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinsekretion ist calcitriolabhängig und im Vitamin-D-Mangel vermindert (<i>Boucher 1998</i>). • Autoimmunprozesse spielen in der Pathogenese des Typ-1-Diabetes eine entscheidende Rolle, Vitamin D könnte aufgrund seiner immunmodulatorischen Wirkung protektiv wirken (Hemmung von Typ-1-Cytokinen, IL-2- und -12-Synthese (<i>Danescu et al. 2009</i>). • Calcitriol stimuliert die Insulin-Rezeptor-Expression (<i>Maestro et al. 2000</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> • Ökologische Studien zeigen eine Abhängigkeit des Diabetes-Typ-1-Risikos vom Breitengrad/der UV-B-Exposition (<i>Sloka et al. 2010; Mohr et al. 2008; Staples et al. 2003; Keen, Ekoe 1984</i>). • Vitamin-D-Supplemente in der Kindheit scheinen das Risiko für Typ-1-Diabetes zu reduzieren, wie die gepoolte Metaanalyse von drei Fall-Kontroll-Studien zeigt. Hier war bei den supplementierten Kindern das Risiko, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, um 29 Prozent vermindert, verglichen mit Kindern, die keine Vitamin-D-Gabe erhielten (gepooltes RR: 0,71; 95 %-KI: 0,60–0,84, <i>Zipitis, Akobeng 2008</i>). • In einer Kohortenstudie war das Typ-1-Diabetes-Risiko bei Kindern, die Vitamin-D-Supplemente erhielten, um 88 Prozent vermindert, verglichen mit Kindern, die kein Vitamin D eingenommen hatten (RR: 0,12; 95 %-KI: 0,03–0,51, <i>Hypponen et al. 2001</i>). • Beobachtungsstudien zeigen einen weitgehend konsistenten, inversen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 bzw. metabolisches Syndrom (OR: 0,36; 95 %-KI: 0,16–0,80, <i>Pittas et al. 2007</i>).
Tumorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin D wirkt antiproliferativ und fördert die Zellreifung, es induziert die Apoptose transformierter Zellen (<i>Kriebitzsch et al. 2009</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> • In ökologischen Studien positive Korrelation zwischen höheren Breitengraden/geringer UV-B-Exposition und erhöhter Mortalität an Darmkrebs (Garland und Garland 1980), Brustkrebs (<i>Garland et al. 1990</i>) und anderer Krebsarten (<i>Mohr et al. 2007; Lefkowitz et al. 1994; Hanchette, Schwartz 1992</i>). • In einer Metaanalyse von fünf nested Fall-Kontroll-Studien war das Dickdarmkrebsrisiko bei Personen mit einer Serumkonzentration von mindestens 82 Nanomol pro Liter 25-OH-D₃ um 50 Prozent vermindert, verglichen mit Personen mit Spiegeln unter 30 Nanomol pro Liter 25-OH-D₃ (<i>Gorham et al. 2007</i>). • In einer Metaanalyse von neun Fall-Kontroll- und Kohortenstudien war ein Anstieg des Serumspiegels um 25 Nanomol pro Liter 25-OH-D₃ mit einem um 15 Prozent verminderten Dickdarmkrebsrisiko verbunden (RR: 0,85; 95 %-KI: 0,79–0,91, <i>IARC 2008</i>). • Eine hohe Vitamin-D-Zufuhr über die Nahrung und aus Supplementen war in Beobachtungsstudien mit einer 24- bis 58-prozentigen Reduktion des Dickdarmkrebsrisikos verbunden, verglichen mit einer geringen Vitamin-D-Aufnahme (<i>Kampman et al. 2000; Zheng et al. 1998; Marcus et al. 1998; Kearney et al. 1996; Martinez et al. 1996; Bostick et al. 1993</i>). • In einer Metaanalyse von elf Beobachtungsstudien war eine hohe Vitamin-D-Zufuhr mit einer neunprozentigen Reduktion des Brustkrebsrisikos assoziiert, verglichen mit einer niedrigen Vitamin-D-Aufnahme (RR: 0,91; 95 %-KI: 0,85–0,97, <i>Chen et al. 2010</i>). • In einer Metaanalyse von sieben Beobachtungsstudien war die 25-OH-D₃-Serumkonzentration im oberen Quartil mit einer 45-prozentigen Reduktion des Brustkrebsrisikos verbunden, verglichen mit der 25-OH-D₃-Serumkonzentration im unteren Quartil (OR: 0,55; 95 %-KI: 0,38–0,80, <i>Chen et al. 2010</i>). • In einer Metaanalyse von vier Fall-Kontroll- und einer Kohortenstudien war ein Anstieg des Serumspiegels um 25 Nanomol pro Liter 25-OH-D₃ mit einem um 15 Prozent verminderten Brustkrebsrisiko verbunden (RR: 0,85; 95 %-KI: 0,71–1,02, <i>IARC 2008</i>).
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Indirekte protektive Wirkung von Calcitriol über seine positiven Effekte auf das Herz-Kreislauf-System, den Glucosestoffwechsel und das verminderte Krebsrisiko (<i>Autier, Gandini 2007</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> • In einer Metaanalyse von 18 RCTs mit 57.311 Teilnehmern war das Gesamtmortalitätsrisiko bei Personen, die Vitamin-D-Supplemente eingenommen hatten (Dosis: 7,5–50 µg/d) um sieben Prozent vermindert, verglichen mit Personen, die keine Supplemente zuführten (RR: 0,93; 95 %-KI: 0,87–0,99, <i>Autier, Gandini 2007</i>).

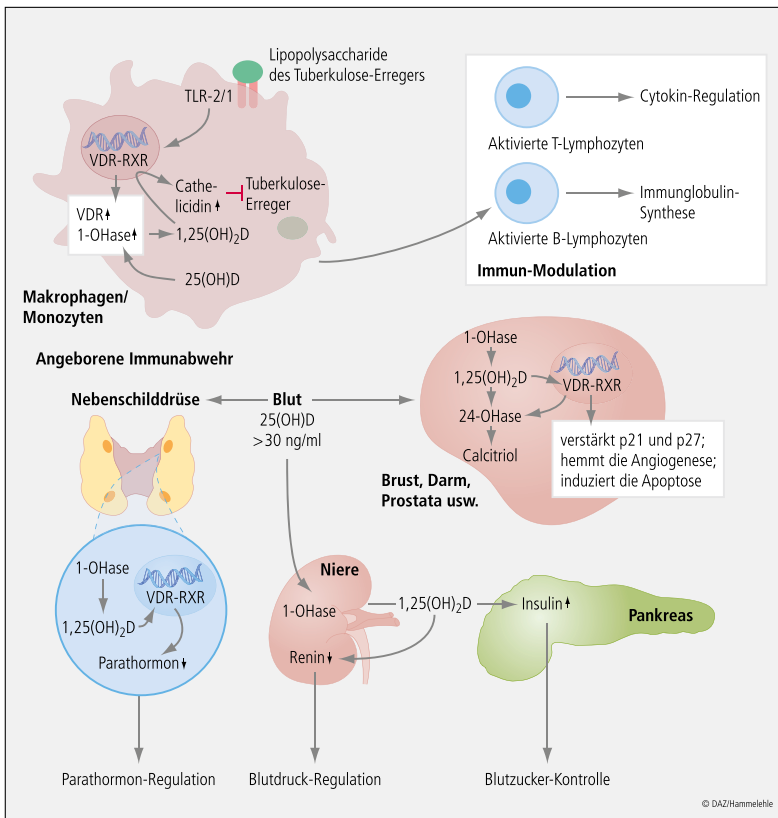


Abbildung 3:
Effekte von Calcitriol auf verschiedene Immunzellen (Ströhle et al. 2011)

Kalzium-Transportproteine, die denen der Dünndarmzellen ähneln. Ebenfalls in den Nieren steigert Calcitriol die Rückresorption von Phosphat aus dem Primärharn und unterdrückt seine eigene enzymatische Synthese (Abb. 2). Diese negative Rückkopplung gewährleistet, dass die Konzentration von Calcitriol in engen Grenzen konstant bleibt.

■ Nebenschilddrüse

Calcitriol übt auf die Nebenschilddrüse einen zweifachen Effekt aus. Zum einen hemmt es direkt die Bildung von Parathormon (PTH) – eine Proteinverbindung, die unter anderem für die Auslagerung von Kalzium aus dem Knochen verantwortlich ist. Zum anderen vermindert Calcitriol das Wachstum der Nebenschilddrüsenzellen über eine Hemmung verschiedener mitogener Signalmoleküle.

■ Knochen

Am Skelettsystem entfaltet Calcitriol sowohl anabole als auch katabole Effekte. Seine anabole Wirkung beruht darauf, dass es Knochen bildende Zellen (Osteoblasten) zur Synthese von Proteinen anregt, die an der Knochenmineralisation und am Aufbau der Knochenmatrix beteiligt sind. Verstärkt wird dieser direkte Effekt durch die Hemmung der PTH-Sekretion. Bei einem Abfall des Blut-Kalziumspiegels bewirkt Calcitriol hingegen den gegenteiligen Effekt und steigert zusammen mit PTH die Aktivität und die Anzahl Knochen abbauender Zellen (Osteoklasten) – ein Vorgang, der die Auslagerung von Kalzium aus den Knochen zur Folge hat. Da Osteoklasten im Gegensatz zu Osteoblasten keine Vitamin-D-Rezeptoren besitzen, stimuliert Calcitriol die Osteoklastenbildung nur auf indirektem Weg.

„Neue“ Funktionen

Calcitriol übt auch auto- und parakrine Wirkungen aus. Diese Einsicht basiert auf dem Befund, dass zahlreiche Körperzellen (u. a. Darm-, Brust-, Prostata- und Endothelzellen) über die enzymatische Voraussetzung zur Synthese von Calcitriol aus seinem Vorläufer-Molekül Calcidiol verfügen (Dusso et al. 2005). Da Schätzungen zufolge mehr als 500 der etwa 20.488 Gene des Menschen unter der Kontrolle von Calcitriol stehen (Carlberg 2003) und auch die meisten Körperzellen Vitamin-D-Rezeptoren besitzen, entfaltet Vitamin D vielfältige extraskeletale Wirkungen. So ist Calcitriol zum Beispiel

- an der Insulinausschüttung aus den Beta-Zellen des endokrinen Pankreas beteiligt (Zeitze et al. 2003),
- ein Regulator der Muskelkontraktion und damit essenziell für Muskelkraft und neuromuskuläre Koordination (Ceglia 2008),
- in Zellwachstum und Zelldifferenzierung eingebunden, indem es zum Beispiel den Zellzyklus beeinflusst, antiproliferative Effekte vermittelt und bei Krebszellen den programmierten Zelltod, die Apoptose, einleitet (Samuel, Sitrin 2008),
- ein potenter Modulator der Immunfunktion (Ströhle et al. 2011).

Vitamin-D-Versorgung aus präventivmedizinischer Sicht

Da die meisten Körperzellen unter dem Einfluss von Calcitriol stehen, beeinflusst die Vitamin-D-Versorgung den Gesundheitszustand des Menschen in entscheidender Weise. Während die Bedeutung einer angemessenen Vitamin-D-Versorgung für die Gesunderhaltung des Skeletts seit Längerem gut dokumentiert ist (Bischoff-Ferrari et al. 2009a, 2004), ist die Relevanz von Vitamin D bei anderen Erkrankungen noch wenig bekannt. Tatsächlich mehrten sich die Studienergebnisse, die das Sonnenvitamin als potenziellen Schutzfaktor gegenüber verschiedenen Krankheiten ausweisen (Holick 2010). Zu den Erkrankungen, die mit der Vitamin-D-Versorgung in Zusammenhang stehen, zählen unter anderem (Ströhle 2011; Ströhle et al. 2011):

- Krebserkrankungen, insbesondere solche des Dickdarms und der Brust,
- Herz-Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck und koronare Ereignisse,
- Diabetes mellitus Typ 2,
- Infektionserkrankungen,
- Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1, multiple Sklerose und rheumatoide Arthritis (Übersicht 1).

Vitamin D und Infektabwehr

Eine für die unspezifische Infektabwehr wesentliche Funktion von Calcitriol besteht darin, dass es die Synthese antimikrobiell wirksamer Eiweißmoleküle, die Cathelicidine, induziert. Im Gegensatz zu anderen Säugern

produzieren menschliche Zellen wie Keratinozyten und Makrophagen nur ein bestimmtes Cathelicidin (LL-37), das nach erfolgter Infektion vermehrt entsteht. Dabei induziert die Antigenbindung die Calcitriol-vermittelte Synthese von LL-37. Letzteres ist in der Lage, bakterielle Membranen zu penetrieren, worauf die bakterizide Wirkung des Cathelicidins zurückzuführen ist. Aber auch über die Aktivierung des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) und über die intrazelluläre Kalzium-Mobilisation beeinflusst LL-37 die primäre Immunabwehr unter anderem an der Hautoberfläche (Ströhle et al. 2011). Besonders gut untersucht ist die Interaktion von Calcitriol mit dem LL-37-System im Rahmen der Immunabwehr von *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) durch Monozyten/Makrophagen. So führt die Infektion mit MTB nicht nur zur Hochregulation des Vitamin-D-Rezeptors, sondern auch zu einer vermehrten Expression des Enzyms 1-Alpha-Hydroxylase. Letzteres katalysiert die Synthese von Calcitriol aus seiner Vorstufe Calcidiol. Der Calcitriol-VDR-Komplex induziert dann als Transkriptionsfaktor die Cathelicidin-Expression (Abb. 2), so dass die MTB-Resistenz entscheidend von der Vitamin-D-Versorgung mitbestimmt wird.

Dieser biochemische Befund wirft auch neues Licht auf die seit Ende der 1890er Jahre in Mitteleuropa verbreitete physikalische Therapie der systemischen Tuberkulose. In umfangreichen Untersuchungen hatte Niels Ryberg Finsen (1860–1904) entdeckt, dass sich Sonnenlicht nicht nur zur Heilung von verschiedenen Hauterkrankungen (u. a. Lupus vulgaris) einsetzen lässt, sondern auch den Verlauf der pulmonalen Tuberkulose günstig beeinflusst. Die wissenschaftlich begründete Heliotherapie der TBC nahm damit ihren Ausgang.

Wenngleich ihr therapeutischer Stellenwert immer auch kritisch beurteilt worden war, lassen sich die bei TBC-Patienten unter Heliotherapie erzielten Erfolge heute sehr gut auf dem Boden der immunbiologischen Befunde zum Vitamin-D-Stoffwechsel erklären: Unter Sonnenexposition bildet der Organismus vermehrt Calcidiol, dieses gelangt in die Makrophagen, wird dort zu Calcitriol hydroxyliert und induziert die Bildung der mikrobiziden Cathelicidine (Müller 2009).

In diesem Zusammenhang sind auch neuere Befunde aus der Epidemiologie von Interesse. Hier ergab eine Metaanalyse aller relevanten Beobachtungsstudien, dass Personen mit adäquater Vitamin-D-Versorgung ein um 32 Prozent vermindertes TBC-Risiko aufwiesen, verglichen mit Personen, die mangelhaft mit Vitamin D versorgt waren (Relatives Risiko [RR]: 68 %; 95 % CI 0.43–0.93, Nnoaham und Clarke 2008). Zudem ist auch das Risiko, dass es nach einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* zum Ausbruch der Erkrankung kommt, abhängig von der Versorgung mit Vitamin D. Dabei gilt die Assoziation: Je besser die Vitamin-D-Versorgung, desto geringer das Risiko (Gibney et al. 2008).

Auch bei weniger dramatischen Infektionserkrankungen existiert eine inverse Beziehung zwischen dem Vitamin-D-Status und der Infektionsresistenz. So war in einer populationsbezogenen Querschnittsstudie mit 18.883 Teilnehmern (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III 1988–1994)

das Risiko für Atemwegsinfekte bei Personen (> 12 Jahre) mit unzureichender Vitamin-D-Versorgung (< 25 nmol/l Calcidiol) 36 Prozent höher, verglichen mit ausreichend versorgten Personen (> 75 nmol/l Calcidiol, Odds ratio [OR]: 1.36; 95 % - KI: 1.01–1.84, Ginde et al. 2009). Auch ältere Beobachtungsstudien bei Kindern belegen, dass eine mangelhafte Versorgung mit Vitamin D das Risiko für Atemwegsinfektionen erhöht (Wayse et al. 2004; Muhe et al. 1997).

Die Ergebnisse zweier placebokontrollierter Doppelblindstudien unterstreichen den Schutzeffekt von Vitamin D bei Infektionserkrankungen. Die erste Untersuchung wurde an postmenopausalen Afroamerikanerinnen (n=208) im Staat New York durchgeführt. Die Studienteilnehmerinnen erhielten für die Dauer von 36 Monaten entweder ein Vitamin-D-haltiges Supplement (20 µg/Tag Vitamin D während der ersten 2 Jahre, dann 50 µg/Tag bis Studienende) oder ein Placebo. Primärer Untersuchungsparameter war der Einfluss der Supplementierung auf die Knochendichte. Wie die Sekundäranalyse der Daten ergab, kam es unter der Vitamin-D-Supplementierung zu wesentlich weniger jahreszeitlich bedingten Atemwegsinfekten oder grippalen Infekten. Verglichen mit den Teilnehmerinnen der Placebogruppe wiesen Personen, die täglich 20 Mikrogramm Vitamin D zuführten, ein um 60 Prozent vermindertes Erkrankungsrisiko auf; bei jenen, die 50 Mikrogramm pro Tag supplementierten, verringerte sich das Erkältungsrisiko sogar um 90 Prozent (Aloia und Li-Ng 2007). Eine ähnliche Dosis-Wirkungsbeziehung wurde auch in einer zweiten randomisierten, doppelverblindeten Untersuchung an japanischen Kindern beobachtet. 334 Schulkinder erhielten während des Interventionszeitraums (Dezember 2008 bis März 2009) täglich 30 Mikrogramm Vitamin D oder ein Placebo. Unter der Vitamin-D-Substitution verminderte sich das Risiko, an Influenza A zu erkranken, um 62 Prozent (RR, 0.58; 95 % CI: 0.34, 0.99; P = 0.04). Besonders ausgeprägt war der protektive Effekt bei jenen Kindern, die keine anderen Vitamin-D-haltigen Präparate einnahmen (Relatives Risiko [RR]: 0.36; 95 % CI: 0.17, 0.79; P = 0.006, Ura-shima et al. 2010).

Ätiopathogenetische Relevanz bei Autoimmunerkrankungen

Ausgehend von der Beobachtung, dass Vitamin D einen potenten Modulator der erworbenen Immunität darstellt, die Immunbalance zwischen T-Helfer-1-(Th1) und T-Helfer-2-Zellen (Th2) zugunsten Letzterer verschiebt und damit die Autoimmuntoleranz zu regulieren vermag, wird Vitamin D als relevanter Faktor bei der Ätiopathogenese von verschiedenen Autoimmunerkrankungen diskutiert (Übersicht 1).

Beispielhaft sei hier das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose (MS) ausgeführt. Hier belegt eine wachsende Zahl an epidemiologischen und mechanistisch-experimentellen Befunden, dass eine inadäquate Vitamin-D-Versorgung das Erkrankungsrisiko erhöht. So steigt die Prävalenz der MS global betrachtet mit steigender Ent-

Die aktuellen Empfehlungen des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) für die Vitamin-D-Zufuhr – Eine kritische Würdigung

Nachdem in den letzten Jahren eine Flut an epidemiologischen und experimentellen Daten zum Einfluss der Vitamin-D-Versorgung auf das Erkrankungsrisiko publiziert worden waren, wurde die Aktualität der 1997 vom IOM erarbeiteten Empfehlungen für die Vitamin-D-Zufuhr (IOM 1997) immer mehr in Frage gestellt (Vieth et al. 2007; Vieth 2004; Weaver et al. 2004; Whiting, Calvo 2005). Dies nicht zuletzt deshalb, als die bis dato gültigen Werte primär an dem Zielparameter „Vermeidung von Rachitis und Osteomalazie“ ausgerichtet waren. Der Aspekt „umfassende Primärprävention“ spielte bei der Ableitung der Referenzwerte keine Rolle. Die offensichtliche Diskrepanz zwischen der wissenschaftlichen Datenlage und den antiquiert erscheinenden Vitamin-D-Empfehlungen veranlasste das IOM, eine Expertengruppe einzusetzen. Aufgabe der Experten sollte es sein, die Ergebnisse aller für den Humanbereich relevanten Vitamin-D-Studien zu sichten, systematisch aufzubereiten und zu bewerten. Basierend auf zwei von Mitarbeitern der Agency for Health Research and Quality (AHRQ) erstellten systematischen Übersichtsarbeiten (Chung et al. 2009; Cranney et al. 2007) sollte der Abschlussbericht der IOM-Experten schließlich mehrere hundert Druckseiten umfassen (IOM 2011). Für die Praxis enthält das Werk drei wichtige Kenngrößen:

1. Angaben zur wünschenswerten Vitamin-D-Versorgung, bemessen an der Serum-Konzentration an Calcidiol.
2. Angaben zum wünschenswerten RDA-Wert (Recommendet Dietary Allowance), das heißt der Tageszufuhr, bei der 97,5 Prozent aller Personen ausreichend mit Vitamin D versorgt sind.
3. Angaben zum UL-Wert (Upper Intake Level), also der Vitamin-D-Zufuhr, die langfristig nicht überschritten werden sollte.

Tabelle 1 fasst die einzelnen Angaben in Abhängigkeit vom Lebensalter und der Bevölkerungsgruppe zusammen.

Trotz der von der Mehrzahl der Vitamin-D-Forscher erwarteten Anhebung der Empfehlungen blieben die vom IOM abgeleiteten Werte hinter den Erwartungen zurück. Kritiker bemängeln unter anderem folgende Punkte:

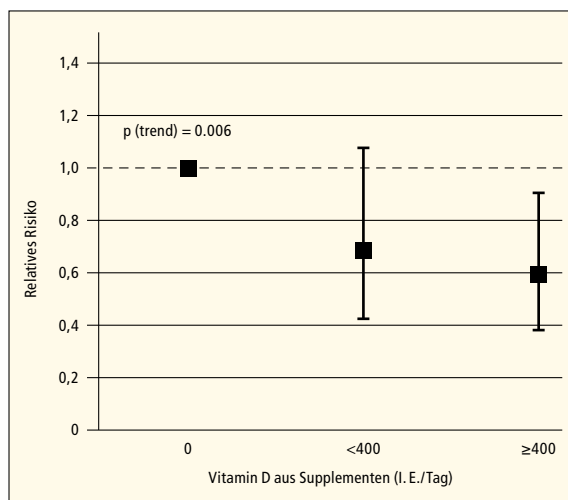
1. **Grenzwert für eine optimale Knochengesundheit.** Mit Blick auf eine Metaanalyse von Interventionsstudien zum Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf das Frakturrisiko (Bischoff-Ferrari et al. 2009a), weisen Bischoff-Ferrari und Willett (2011) darauf hin, dass der vom IOM abgeleitete Calcidiol-Serumwert von 50 Nanomol pro Liter nicht ausreicht, um das Frakturrisiko zu minimieren. Vielmehr legen Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung nahe, dass eine effiziente Frakturprävention erst bei Werten von mindestens 75 Nanomol pro Liter zu erwarten ist (Bischoff-Ferrari et al. 2009a). Auch bezüglich der Knochendichte dürfte der vom IOM gewählte Grenzwert von 50 Nanomol pro Liter zu niedrig bemessen sein, wie Daten der populationsbezogenen NHANES-Studie nahe legen (Bischoff-Ferrari et al. 2004). Im Gegensatz zum IOM haben sich verschiedene osteologische Fachgesellschaften für einen höheren Grenzwert ausgesprochen. Bei älteren Personen erachtet zum Beispiel die International Osteoporosis Foundation einen Calcidiol-Zielwert von 75 Nanomol pro Liter als wünschenswert (Dawson-Hughes et al. 2010).
2. **Vitamin-D-Zufuhrempfehlung.** Biokinetischen Befunden zufolge gilt die Regel: Die Zufuhr von 100 I.E. Vitamin D erhöht den Calcidiol-Spiegel um etwa 2,5 Nanomol pro Liter, wobei ein Anstieg um 1,7 Nanomol pro Liter realistischer sein dürfte. Eine Zufuhr von 600 I.E., wie sie für Personen zwischen dem 1. und 70. Lebensjahr empfohlen wird, würde den Calcidiol-Wert demnach um 10 bis 15 Nanomol pro Liter erhöhen. Es ist daher kritisch zu fragen, wie hierdurch ohne zusätzliche Sonnenexposition ein Zielwert von 50 Nanomol pro Liter zu erreichen ist. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, da ein Großteil der Bevölkerung übergewichtig oder adipös ist. Dadurch nimmt die Wirksamkeit des mit der Nahrung zugeführten Vitamin D deutlich ab (Heaney, Holick 2011).

Tabelle 1: Die aktuellen RDA- und UL-Werte sowie die korrespondierende wünschenswerte Calcidiol-Serum-Konzentration (Ross et al. 2011)

Personengruppe	Calcidiol-Serumwert (ng/ml)	RDA (I. E./Tag)	UL (I. E./Tag)
0–6 Monate alte Säuglinge	20	400	1.000
6–12 Monate alte Säuglinge	20	400	1.500
1–3 Jährige	20	600	2.500
4–8 Jährige	20	600	3.000
9–13 Jährige	20	600	4.000
14–18 Jährige	20	600	4.000
19–30 Jährige	20	600	4.000
31–50 Jährige	20	600	4.000
51–70 Jährige	20	600	4.000
>70 Jährige	20	800	4.000
Schwangere und Stillende	20	600	4.000

¹ I. E.: Internationale Einheiten. Dabei gilt: 1 µg Vitamin Ergo- oder Cholecalciferol = 40 I. E. Neuere Daten legen jedoch nahe, dass Cholecalciferol eine ungleich höhere Biopotenz aufweist als Ergocalciferol (Heaney et al. 2010), wengleich auch gegenteilige Befunde vorliegen (Biancuzzo et al. 2010; Holick et al. 2008).

Abbildung 3: Risiko von Frauen, an Multipler Sklerose (MS) zu erkranken, in Abhängigkeit von der Supplementierung unterschiedlich hoher Vitamin-D-Dosen (Ascherio, Munger 2007)



fernung vom Äquator und damit sinkender UV-B-Exposition. Andererseits findet sich ein ausgeprägter inverser Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Versorgung und dem Auftreten von MS (Ströhle et al. 2011).

Dass die UV-B-Exposition beziehungsweise die exogene Vitamin-D-Versorgung einen relevanten modifizierbaren Risikofaktor bei MS darstellt, unterstreicht auch der Umstand, dass Personen seltener erkranken, wenn sie

- in Bergregionen leben oder
- eine hohe Vitamin-D-Zufuhr über die Nahrung aufweisen (Ströhle et al. 2011) oder
- höher dosierte Vitamin-D-Supplemente einnehmen (Abb. 3).

Die Vitamin-D-Hypothese der MS wird auch durch die Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie untermauert. Hier war das MS-Risiko umso geringer, je

besser die Vitamin-D-Versorgung war (Odds ratio [OR] pro Zunahme um 50 Nanomol pro Liter Serum-Calcidiol: 0.59; 95 % CI 0.36–0.97). Auch eine kürzlich publizierte Fall-Kontroll-Studie konnte bei Frauen eine inverse Korrelation zwischen der mittleren Serum-Calcidiol-Konzentration und dem Erkrankungsrisiko nachweisen; für einen Anstieg des Calcidiol-Werts um zehn Nanomol pro Liter verminderte sich das MS-Risiko um 19 Prozent (Odds ratio [OR]: 0.81; 95 % CI 0.69–0.95, *Ströhle et al. 2011*). In Verein mit den in **Übersicht 1** aufgeführten biologisch-mechanistischen Befunden legen die umfangreichen epidemiologischen Daten die Vermutung nahe, dass Vitamin D tatsächlich in kausaler Weise das MS-Risiko zu modifizieren vermag (*Hanwell, Banwell 2011*). Biostatistischen Berechnungen zufolge ließen sich etwa 75 Prozent aller MS-Fälle durch eine adäquate Vitamin-D-Versorgung (Zielwert: > 100 nmol/l Serum-Calcidiol) vermeiden (*Ascherio, Munger 2007*). Dieser aus Beobachtungsstudien extrapolierte Wert ist allerdings bislang nicht durch Interventionsstudien abgesichert.

Vitamin D zur Prävention: Auf der Suche nach der optimalen Menge

Aufgrund der Tatsache, dass Vitamin D auch bei verschiedenen anderen Autoimmunerkrankungen als potenzieller Schutzfaktor gilt, wird die Frage nach der wünschenswerten Versorgung und Zufuhr gegenwärtig intensiv diskutiert. Während Konsens darüber herrscht, dass die Serumkonzentration von Calcidiol als aussagekräftigster Parameter der Vitamin-D-Versorgung anzusehen ist, wird die Frage nach dem wünschenswerten Serumwert unterschiedlich beantwortet. Basierend auf der Studienlage plädieren die meisten Vitamin-D-Forscher für eine präventive Calcidiol-Serumkonzentration von mindestens 75 Nanomol pro Liter (30 ng/ml). Bei dieser Konzentration scheint das Risiko für die oben genannten Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Multiple Sklerose deutlich reduziert zu sein (*Souberbielle et al. 2010*). Auch mit Blick auf die anderen skelettalen und extraskelettalen Effekte von Vitamin D wie Knochengesundheit, Darmkrebsrisiko und Muskelfunktion, ist bei diesem Grenzwert mit den günstigsten Wirkungen zu rechnen (*Dawson-Hughes 2010; Birschoff-Ferrari et al. 2006*). Im Unterschied dazu wurde vom US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) kürzlich ein deutlich niedrigerer wünschenswerter Blutspiegel von mindestens 50 Nanomol pro Liter Calcidiol (20 ng/ml) als Richtwert postuliert (*Ross et al. 2011; IOM 2011*). Anzumerken ist jedoch, dass dieser Wert lediglich auf die skelettalen Wirkungen von Vitamin D abzielt; sonstige Effekte auf die Gesundheit wie mögliche protektive immunologische Wirkungen blieben bei der Ableitung des Grenzwertes unberücksichtigt. Entsprechend wurden bereits kritische Stimmen laut, die den IOM-Zielwert als zu niedrig erachten (*Grant 2011; Heaney, Holick 2011, Tab. 1*).

Tabelle 2: Vitamin-D-Gehalte ausgewählter Lebensmittel (Wolters et al. 2005)

Lebensmittel	Vitamin D (µg/100 g)
Hering	26,0
Lachs	16,3
Sardinen	10,8
Steinpilze	3,1
Schmelzkäse (45 % Fett i. Tr.)	3,1
Champignons	1,9
Gouda (45 % Fett i. Tr.)	1,3
Butter	1,2
Sahne (30 % Fett)	1,1
Kalbsleber	0,3

Soll- versus Ist-Zustand

Die UV-B-abhängige, körpereigene Synthese stellt die wichtigste Vitamin-D-Quelle beim Menschen dar. Aufgrund ihres vergleichsweise geringen Vitamin-D-Gehalts (**Tabelle 2**) tragen Nahrungsmittel nur unwesentlich zur Versorgung bei. So weisen lediglich Lebertran, Sardinen, Hering und Lachs höhere Gehalte an Vitamin D auf; die Mengen in pflanzlichen Nahrungsmitteln spielen kaum eine Rolle.

Den unterschiedlichen Stellenwert der beiden Vitamin-Quellen „Sonnenlicht“ und „Nahrungsmittel“ verdeutlicht nicht zuletzt der folgende Vergleich:

Setzt eine hellhäutige, blonde Person ihre Hände, Arme und Gesicht in unseren Breiten während der Sommermonate am Vormittag für etwa zwölf Minuten der Sonne aus, so produziert sie rund 25 Mikrogramm Vitamin D (*Webb, Engelsen 2006*) – also die Menge, die in 100 Gramm Heringen oder in 800 Gramm Schmelzkäse (45 % Fett i. Tr.) enthalten sind (**Übersicht 2**). Daher ist die UV-B-abhängige Synthese für mindestens 90 Prozent des im Blut enthaltenen Vitamin Ds verantwortlich, während maximal zehn Prozent aus der Nahrung stammen (*Heaney 2005*). Allerdings ist das Sonnenlicht – speziell in unseren Breiten eine vergleichsweise unsichere Vitamin-D-Quelle (*Ströhle 2009*):

■ Geografische Lage

Deutschland liegt im Bereich des 48. bis 54. Breitengrades. Dort ist die für die Vitamin-D-Synthese notwendige UV-B-Strahlung zwischen Oktober und April sehr gering, so dass die Bildung des Sonnenvitamins in den Wintermonaten nicht sichergestellt ist.

■ Lebensalter

Im höheren Lebensalter ist die Fähigkeit der Haut zur Vitamin-D-Synthese deutlich reduziert. Zudem sind speziell ältere, hospitalisierte Personen in nur geringem Maße der Sonne ausgesetzt.

■ Soziokulturelle Faktoren

Der moderne Mensch verbringt den Großteil seiner Arbeits- und Freizeit in geschlossenen Räumen, so dass er

Übersicht 2: Notwendige Sonnenexpositionsdauer (in Minuten), um in Mitteleuropa (42,5° nördliche Breite) in Abhängigkeit von Hauttyp, Jahres- und Uhrzeit 25 µg Vitamin D zu bilden (Webb, Engelsen 2006)

Hauttyp nach Fitzpatrick	9.00 Uhr			10.30 Uhr			12.00 Uhr		
	21.12. (Min.)	21.3. (Min.)	21.6. (Min.)	21.12. (Min.)	21.3. (Min.)	21.6. (Min.)	21.12. (Min.)	21.3. (Min.)	21.6. (Min.)
Typ I (Keltischer Typ)	131	26	8	75	11	4	70	8	4
Typ II (Nordischer Typ)	148	31	10	91	14	6	94	10	5
Typ III (Mischtyp)	165	36	12	107	16	7	127	12	6
Typ IV (Mediterraner Typ)	213	49	17	161	24	10	999	19	8
Typ V (Dunkler Hauttyp)	214	60	22	999	31	13	999	25	11
Typ VI (Schwarzer Hauttyp)	999	86	35	999	49	21	999	41	19

Typ I: Sehr helle Hautfarbe; rötliches oder hellblondes Haar; blaue Augen; wird nicht braun, sondern bekommt Sommersprossen; hohe Sonnenbrandgefahr
 Typ II: Helle Hautfarbe; blonde oder hellbraune Haare; blaue, graue oder grüne Augen; oft Sommersprossen; langsame, geringfügige Bräunung; häufig Sonnenbrand
 Typ III: Mittlere Hautfarbe; dunkelbraunes, hellbraunes, manchmal auch blondes oder schwarzes Haar; braune, blaue, grüne oder graue Augen; kaum Sommersprossen; langsame, aber fortschreitende Bräunung; manchmal Sonnenbrand
 Typ IV: Bräunliche oder olivfarbene Haut; braune Augen; braunes oder schwarzes Haar; keine Sommersprossen; schnelle Bräunung; selten Sonnenbrand
 Typ V: Dunkle Haut; dunkle Augen; schwarzes Haar; keine Sommersprossen; schnelle Bräunung; kaum Sonnenbrand
 Typ VI: Dunkelbraune bis schwarze Haut; schwarze Augen; schwarzes Haar; keine Sommersprossen; praktisch nie Sonnenbrand

nur spärlich dem Sonnenlicht ausgesetzt ist. Zudem reduzieren Sonnencremes die Vitamin-D-Bildung in beträchtlichem Umfang: Um 90 Prozent bei einem Produkt mit dem Lichtschutzfaktor acht und um 100 Prozent bei einer Creme mit einem Lichtschutzfaktor 15.

Vor diesem Hintergrund ist das Ergebnis des vom Max-Rubner-Institut Karlsruhe in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut in Berlin durchgeführten Bundesgesundheits surveys aus dem Jahr 1998 verständlich. Danach waren im Sommerhalbjahr 58 Prozent der Männer und 57 Prozent der Frauen unzureichend mit Vitamin D versorgt (< 50 nmol/l); im Winterhalbjahr erhöhte sich dieser Anteil bei beiden Geschlechtern sogar auf etwa 65 Prozent (Hintzpeter et al. 2008a). Ähnlich prekär ist die Situation bei Kindern und Jugendlichen, wie die Daten des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) zeigen. Mit 36,8 Nanomol pro Liter bei Jungen (Alter 14–17 Jahre) und 35,7 Nanomol pro

Liter bei Mädchen (Alter 11–13 Jahre) lag die Calcidiol-Serumkonzentration in einem Bereich, der als defizitär einzustufen ist (Thierfelder et al. 2007). Ähnliche Befunde liegen auch aus anderen Studien vor. Besonders betroffen sind ältere Menschen (Hirani, Primatesta 2005), Personen mit Migrationshintergrund (Hintzpeter et al. 2008b) und Menschen, die kulturell bedingt ihre Haut weitgehend bedecken (Andersen et al. 2008). Insgesamt ist davon auszugehen, dass weltweit etwa eine Milliarde Personen unzureichend mit Vitamin D versorgt sind, so dass der Vitamin-D-Mangel pandemische Ausmaße annimmt (Holick, Chen 2008).

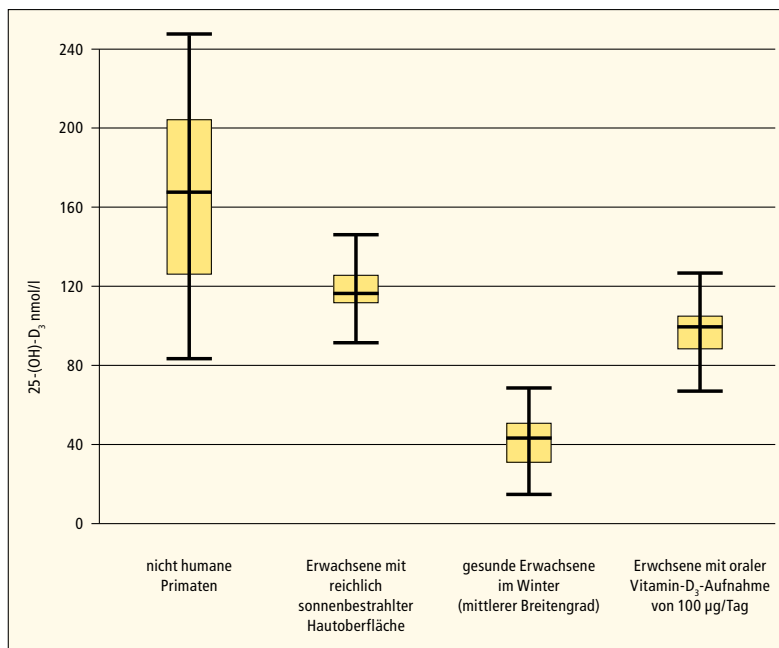
Vitamin-D-Quellen

Unabhängig von der Frage, ob der eher konservative IOM-Richtwert von mindestens 50 Nanomol pro Liter (20 ng/ml) oder der von der Mehrheit der Vitamin-D-Forscher favorisierte Serumspiegel von mindestens 75 Nanomol pro Liter (30 ng/ml) als wünschenswert erachtet wird, stellt sich die Frage, wie solche Werte in der Praxis zu erreichen sind.

Da die Zufuhr von einem Mikrogramm Vitamin D pro Tag aus der Nahrung die Ausgangsspiegel nur durchschnittlich um ein Nanomol pro Liter erhöhen (Cashman et al. 2009, 2008; Aloia et al. 2008), ist es ohne entsprechende Sonnenexposition nahezu unmöglich, eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung über die normale Ernährung sicherzustellen. So zeigen neuere Studien, dass während der Winterzeit eine tägliche Vitamin-D-Zufuhr von 20 bis 40 Mikrogramm notwendig ist, um bei der Mehrzahl der Erwachsenen einen präventiv sinnvollen Blutspiegel (≥ 75 nmol/l) zu erreichen (Nelson et al. 2009; Cashman et al. 2008). Auch für ältere Personen (> 64 Jahre) ohne Sonnenbestrahlung ist eine ähnlich hohe Zufuhr (43 µg/Tag) erforderlich (Cashman et al. 2009).

In Übereinstimmung mit diesen Befunden wurde bereits in der Vergangenheit empfohlen, täglich mindestens 17, besser aber 25 Mikrogramm (Bischoff-Ferrari

Abbildung 4: Serumwerte von Calcidiol bei Menschen und Primaten mit unterschiedlicher Sonnenexposition (Strähle 2009, in Anlehnung an Vieth 2004)



2007; Holick 2007; Bischoff-Ferrari et al. 2006) des Sonnenvitamins zuzuführen – ein Wert, der weit über den Empfehlungen der meisten nationalen und internationalen Ernährungsfachgesellschaften liegt. Manchen Institutionen allerdings reichen die vorliegenden Befunde zum Schutzeffekt von Vitamin D längst aus, um entsprechende Empfehlungen auszusprechen. So vertritt zum Beispiel die Osteoporosis Society of Canada die Meinung, dass Erwachsene 10 bis 25 Mikrogramm pro Tag Vitamin D zur Prophylaxe zuführen sollten (Hanley et al. 2010). Auch die American Academy of Pediatrics (AAP) hat ihre Zufuhrempfehlung für Säuglinge, Kinder und Jugendliche angepasst: zehn Mikrogramm pro Tag - das doppelte der bisherigen Empfehlung (Wagner et al. 2008). Das IOM hat seine Empfehlungen – wie oben aufgeführt – ebenfalls jüngst überarbeitet und die wünschenswerte tägliche Zufuhr auf 15 Mikrogramm für Personen bis zum 70. Lebensjahr und auf 20 Mikrogramm für Personen über 70 Jahre deutlich erhöht (Ross et al. 2011; IOM 2011).

Wie lassen sich derartige Werte erreichen? Im Grunde braucht es hierzu nicht viel: Ein schöner Sommertag in der freien Natur und mit leichter Bekleidung reichen aus, um die Vitamin-D-Batterie aufzuladen. Dabei reicht es für die meisten Mitteleuropäer aus, ihre Hände, Arme und ihr Gesicht am Vormittag für etwa 15 Minuten der Sonne auszusetzen (**Übersicht 2**).

Allerdings dürften die modernen Arbeitsbedingungen den meisten Menschen einen Strich durch die Vitamin-D-Rechnung machen, von den sonnenarmen Monaten des Winterhalbjahrs ganz zu schweigen. Aufgrund der vergleichsweise geringen Gehalte der meisten Lebensmittel, scheidet die Quelle „Nahrungsmittel“ unter praktischen Gesichtspunkten ebenfalls aus (**Tab. 2**).

So bleibt nur eine Alternative: die Supplementierung. Zumindest im Winterhalbjahr scheint es angebracht, eine Vitamin-D-Dosis von mindestens 20 Mikrogramm pro Tag aufzunehmen. Um die von der Mehrzahl der Vitamin-D-Experten favorisierten Serumwerte von mindestens 75 Nanomol pro Liter zu erreichen, dürfte ein nicht unerheblicher Teil der Bevölkerung jedoch Vitamin-Mengen von mindestens 45 Mikrogramm pro Tag benötigen (Dawson-Hughes et al. 2010).

Toxizität

Getreu dem Satz von Paracelsus „Dosis facit venenum – die Dosis macht das Gift“ stellt sich auch beim Vitamin D die Frage nach dessen Toxizität. Bislang wurde es als Mikronährstoff mit sehr enger therapeutischer Breite eingestuft. Entsprechend restriktiv lautet auch der Höchstmengenvorschlag des Bundesamts für Risikobewertung (BfR) mit Sitz in Berlin. Danach sollte die Vitamin-D-Zufuhr über Nahrungsergänzungspräparate sollte bei Erwachsenen die Dosis von fünf Mikrogramm pro Tag nicht überschreiten (Domke et al. 2004). Um die Frage der Toxizität zu beantworten, analysierten im Jahr 2007 mehrere Vitamin-D-Forscher alle bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten und relevanten Studien. Dabei kamen die Experten zu dem Schluss, dass eine Zu-

fuhr von bis zu 250 Mikrogramm Cholecalciferol pro Tag beim gesunden Erwachsenen als dauerhaft unbedenklich anzusehen ist (Hathcock et al. 2007). Tatsächlich sind Mengen von über 100 Mikrogramm Vitamin D pro Tag nötig, um Serumwerte zu erreichen, wie sie für Personen charakteristisch sind, die sich viel an der Sonne aufhalten – und dies ohne Nebenwirkungen (**Abb. 4**). Entsprechend hat auch das IOM (Ross et al. 2011; IOM 2011) seine frühere Auffassung revidiert und die für Erwachsene langfristig als sicher geltende Vitamin-Dosis von 50 auf 100 Mikrogramm Vitamin D pro Tag erhöht.

Fazit

Wurde Vitamin D lange Zeit lediglich im Hinblick auf seine Bedeutung für den Kalzium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsel untersucht, so zeigen die Forschungsarbeiten der vergangenen Jahre, dass Vitamin D zahlreiche weitere Prozesse reguliert, die für die Gesunderhaltung des Organismus von entscheidender Bedeutung sind. Während zahlreiche Beobachtungsstudien und mechanistische Untersuchungen die Hypothese untermauern, dass ein Vitamin-D-Defizit das Risiko für bestimmte Tumor-, Herz-Kreislauf- und Autoimmunerkrankungen sowie Diabetes mellitus Typ 2 erhöht, mangelt es an aussagekräftigen Interventionsstudien, die einen therapeutischen Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung bei diesen Erkrankungen hinreichend belegen. Aus primärpräventiver Sicht dürfte jedoch die Mehrzahl der Bevölkerung bei inadäquater Sonnenexposition von einer Vitamin-D-Zufuhr von 20 bis 45 Mikrogramm pro Tag profitieren (Cashman et al. 2009, 2008; Nelson et al. 2009). Angesichts der Tatsache, dass gegenwärtig über 500 klinische Studien mit Vitamin D durchgeführt werden, ist hier in den nächsten Jahren mit weiteren interessanten Ergebnissen zu rechnen. Dann wird sich zeigen, ob Vitamin D wirklich jener Stoff ist, aus dem die Hundertjährigen schöpfen.

Die Literaturliste finden Sie im Internet unter „Literaturverzeichnisse“ als kostenfreie pdf-Datei.

Der Autor

Dr. rer. nat. Alexander Ströhle studierte Ernährungswissenschaft an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Seit Oktober 2001 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Ernährungsphysiologie und Humanernährung des Instituts für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung der Leibniz Universität Hannover. Sein wissenschaftliches Interesse gilt der Evolutionsmedizin, wissenschaftsphilosophischen Fragen innerhalb der Ernährungswissenschaft und der präventiven Wirkung verschiedener Mikronährstoffe. Neben seiner universitären Tätigkeit ist er als freiberuflicher Autor tätig.

Dr. Alexander Ströhle
Hohenstaufenstr. 31
73312 Geilsingen/Stg.
E-Mail: stroehle@nutrition.uni-hannover.de