

Ein gesundes Immunsystem bildet die Grundlage für einen gesunden Allgemeinzustand und eine gute Immunabwehr. Individuelle Gewohnheiten, Ernährung und die Umwelt beeinflussen nachweislich unsere Gesundheit.¹ Insbesondere eine ausgewogene und gesunde Ernährung ist der Schlüsselfaktor für die Gesundheit des Körpers. Unausgewogene Ernährung kann schwere Folgen für das Immunsystem haben und damit das Risiko der chronischen Erkrankungen steigern.¹

Dr. Karl Ulrich Volz
[Infos zum Autor]



Dr. Sarah Al-Maawi
[Infos zur Autorin]



Vitamin D als Schlüsselement für Immunabwehr und Regeneration

Welche Evidenz gibt es für die Supplementierung?

Prof. Dr. Dr. Dr. Shahram Ghanaati, Dr. Karl Ulrich Volz, Dr. Sarah Al-Maawi

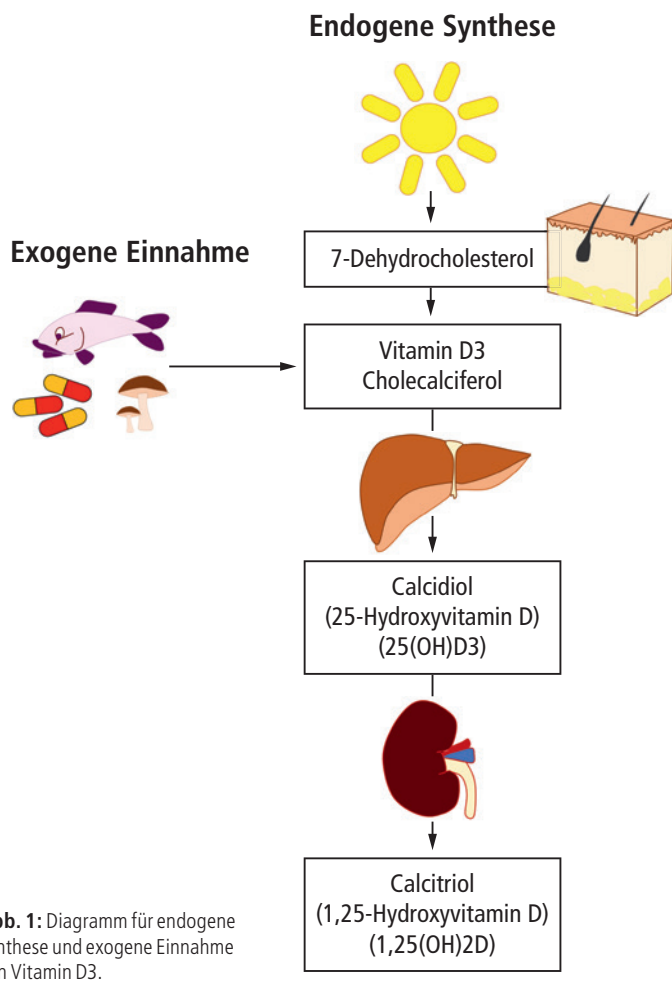


Abb. 1: Diagramm für endogene Synthese und exogene Einnahme von Vitamin D3.

Im letzten Jahrzehnt ist die Prävalenz der chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Übergewichtigkeit (Adipositas) sowie Herz- und Gefäßerkrankungen in unterschiedlichen Ländern stark gestiegen. Wichtige Gründe dafür sind die Umwelt und die Lebensgewohnheiten der Gesellschaft, insbesondere in den Industrieländern.² Die Rolle der Nahrungsbestandteile und insbesondere der Vitamine hat in unterschiedlichen Bereichen vermehrt an Bedeutung gewonnen. Kurz nach seiner Entdeckung im Jahr 1922 erhielt Adolf Windhaus im Jahr 1924 den Nobelpreis für Chemie für seine Arbeit über die Korrelation zwischen Sterolen und Vitaminen. Dieses Ereignis steigerte das Interesse der Forschung an Vitamin D.³

Vitamin D kann auf einer physiologischen Weise im Körper hergestellt werden. Dabei sind Sonnenstrahlen für diese endogene Synthese unverzichtbar. Die endogene Synthese findet primär in der Haut statt, wo 7-Dehydrocholesterol durch die UVB-Sonnenstrahlung in Cholecalciferol (Vitamin D3) umgewandelt wird. Um seine biologisch aktive Form zu erreichen, durchläuft Cholecalciferol weitere Umwandlungsschritte in der Leber (Calcidiol) und in der Niere (Calcitriol). Letzteres ist die biologisch aktive Form des Vitamin D und fungiert als Transkriptionsfaktor. Nach seiner Bindung an den Vitamin-D-Rezeptor reguliert Calcitriol die Expression unterschiedlicher Proteine in der Zelle. Die physiologische Wirkungsweise des Calcitriol gleicht also der eines Hormons und nicht der eines Vitamins. Deshalb ist Vitamin D als Vorstufe von Calcitriol eher als ein Prohormon zu betrachten (Abb. 1).^{4,5}

Der Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Parathormon (PTH) wurde kurz nach seiner Entdeckung erkannt.

Dabei wurde die regulatorische Wirkung des Vitamin D im Mineralhaushalt des Körpers und insbesondere die Regulation des Kalzium- und Phosphatspiegels hervorgehoben.⁶⁻⁸ Darüber hinaus wurde bereits sehr früh festgestellt, dass Vitamin D für die Mineralisation und Knochenneubildung einen wichtigen Stellenwert hat. Folglich fokussierten viele Studien vor allem auf den Einfluss, den Vitamin D auf die skeletale Gesundheit und die Behandlung von Erkrankungen wie Osteoporose hat. Diese Erkenntnisse haben dazu beigetragen, dass Vitamin D primär mit der Knochengesundheit assoziiert wurde. Allerdings zeigten einige Studien zunehmend die nachweislich positive Wirkung von Vitamin D für das Immunsystem und damit die allgemeine Körpergesundheit. Mittlerweile haben mehrere Studien nachgewiesen, dass Vitamin D eine vorbeugende Wirkung bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie sowie kardiovaskulären Erkrankungen hat.⁹ Darüber hinaus berichten Studien von seiner potenziellen antiinflammatorischen und antiviralen Wirkung.¹⁰ In diesem Zusammenhang wurde nachgewiesen, dass die Supplementierung von Vitamin D bei Schulkindern die Inzidenzrate einer Infektion mit dem Influenzavirus reduziert hat.¹¹ Diese relativ neuen Erkenntnisse und die immunmodulatorische Wirkung von Vitamin D zeigen, wie wichtig es ist,

einen gesunden Vitamin-D-Spiegel im Körper aufrechtzuhalten. Da die endogene Vitamin-D-Synthese durch die in den meisten Ländern eher kurze Einwirkungsdauer von Sonnenstrahlen limitiert ist, gewinnt die Notwendigkeit der exogenen Zufuhr zunehmend an Bedeutung. Allerdings scheint die Einnahme von Vitamin D durch die Nahrungsmittel in der Population nicht ausreichend zu sein, was zu einer Pandemie des Vitamin-D-Mangels weltweit geführt hat.¹² Diese Pandemie wurde in vielen Studien von unterschiedlichen Ländern bereits dokumentiert, und es wurde darüber berichtet.¹³ Dennoch wird ihre Bedeutung in den meisten Ländern eher unterschätzt. Die Supplementierung mit Vitamin-D-Präparaten wurde bereits in den Vierzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts erstmalig durchgeführt. Heute, achtzig Jahre später, existieren weiterhin keine einheitlichen Empfehlungen über die zu verabreichende Dosis. Einer der Gründe dafür ist, die historische Entwicklung und Assoziation des Vitamin D mit der Knochengesundheit und die neuen Erkenntnisse über seine weiteren umfangreichen Aufgaben. Obwohl es eine wachsende Datenlage über die nichtskeletale Wirkung von Vitamin D und seine präventive Rolle bei vielen chronischen Erkrankungen gibt, basieren aktuelle Dosisempfehlungen immer noch lediglich auf dem Knochenbedarf. Ein weiterer Punkt ist

die Schwierigkeit bei der Standardisierung von Bestimmungsverfahren für den Serum-Vitamin-D-Gehalt. Diese Übersichtsarbeit beschäftigt sich deshalb mit den nichtskeletalen Wirkungen von Vitamin D und dessen Supplementierungsdosis aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien. Dabei wird eine Übersicht über die neuen Erkenntnisse und die Behandlungsprotokolle verschafft.

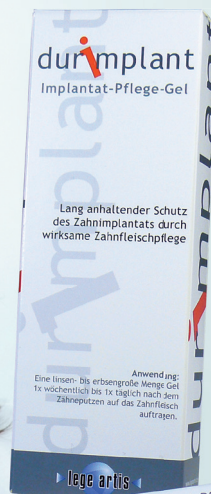
Booster des Immunsystems bei chronischen und infektiösen Erkrankungen

Zunehmendes Interesse wurde der Untersuchung der Immunsystem-unterstützenden Mechanismen des Vitamin D geschenkt. Interessanterweise exprimiert die Mehrheit der Körperzellen Vitamin-D-Rezeptoren auf ihren Oberflächen, was die multimodale Wirkung des Vitamin D näherbringt. Durch seine regulatorische Wirkung kann die aktive Form von Vitamin D als Hormon in die Synthese unterschiedlicher Zytokine eingreifen und diese je nach Zustand regulieren.¹⁴ Dabei wurde nachgewiesen, dass Vitamin D die Produktion proinflammatorischer Zytokine inhibiert, während es die Synthese antiinflammatorischer Signalmoleküle hochreguliert.⁵ Dadurch entfaltet es seine immunmodulatorische Wirkung und unterstützt die Differenzierung der Lymphozyten in Th2-Zellen und

ANZEIGE



Mehr Freude am Implantat...



Implantat-Pflege-Gel
durimplant

Zur Vorbeugung von Periimplantitis und Entzündungen rund um das Implantat.



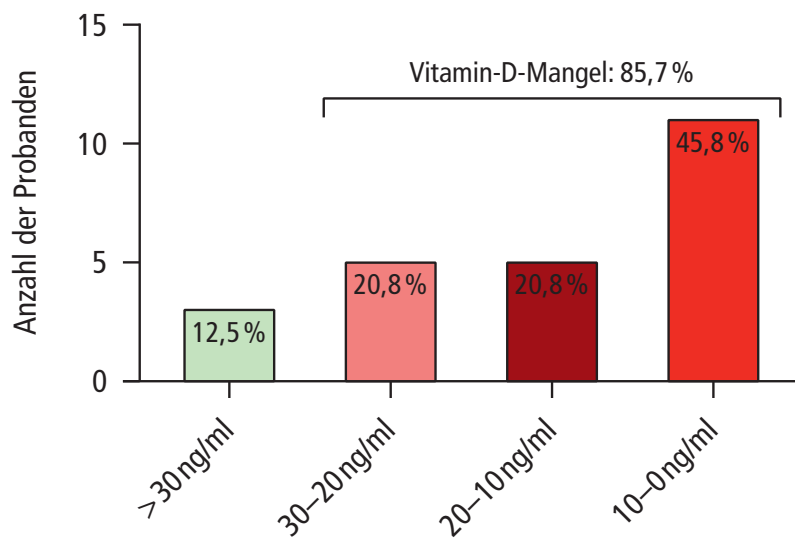


Abb. 2: Verteilung des Vitamin-D-Spiegels gemäß einer Pilotstudie der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

in regulatorische T-Zellen.¹⁴ Dadurch könnte sich sein potenziell präventiver Einfluss bei chronischen und infektiösen Erkrankungen erklären lassen. Allerdings sind diese Wirkungsmechanismen für die jeweiligen Indikationen bisher weitgehend ungeklärt.

Der Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Prävalenz unterschiedlicher chronischer Erkrankungen wurde in mehreren klinischen Studien gezeigt. Eine Metaanalyse von 25 prospektiven Kohortenstudien hat nachgewiesen, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen erhöht. Bei etwa 10.000 Patienten war das Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu erkranken etwa 44 Prozent höher als bei Personen mit gesundem Vitamin-D-Spiegel.¹⁵ Eine weitere Studie hat eine Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Entwicklung von Hypertonie hervorgehoben. Dabei wurden 8.155 Patienten, die an Bluthochdruck und Vitamin-D-Mangel leiden untersucht. Nach Aufhebung des Vitamin-D-Mangels hatten 71 Prozent der Patienten keine Symptome bzw. keinen messbaren Bluthochdruck mehr.¹⁶ Auch bei der Entwicklung von Diabetes mellitus II wurde ein positiver Einfluss von Vitamin D nachgewiesen. Dabei wurde gezeigt, dass die Anzahl der Patienten, die an einer Diabetesvorstufe und einem Vitamin-D-Mangel leiden, nach dem Aufheben des Man-

gels signifikant geringer ist als die der unbehandelten Gruppe.¹⁷

Des Weiteren wurde das Potenzial einer antiinfektiösen bzw. antiviralen Wirkung des Vitamin D in den letzten Jahren zunehmend untersucht. Dadurch gewann Vitamin D einen expandierenden Stellenwert als präventive bzw. adjuvante Therapie.^{11,18} Eine systematische Übersichtsarbeit hat gezeigt, dass ein Vitamin-D-Mangel mit einer höheren Viruslast bei Hepatitis-B-Patienten assoziiert ist.¹⁹ Des Weiteren wurde gezeigt, dass Vitamin D eine Herpesinfektion durch seine antiinflammatorische und unterstützende Abwehrwirkung inhibieren kann.²⁰ Darüber hinaus konnte in Studien gezeigt werden, dass die Supplementierung von Vitamin D bei Grippewellen die Prävalenz der Influenzainfektionen reduziert.²¹ Eine weitere Metaanalyse zeigte, dass bestimmte Vitamin-D-Rezeptor-Polymorphismen, die zur Verarbeitung von Vitamin D dienen, mit erhöhtem Risiko einer Infektion mit behüllten Viren einhergehen. Basierend auf der Vitamin-D-vermittelten Steigerung der Immunabwehr sowie seiner potenziellen Rolle als antivirales Mittel wurde seine Bedeutung für das Vorbeugen viraler Erkrankungen diskutiert. Vor allem in der aktuellen COVID-19-Pandemie kann die Supplementierung von Vitamin D eine wichtige Rolle bei der Prävention und Besiegung einer Infektion spielen.²²

Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels und die Definition einer Hypovitaminose

Vitamin D ist ein lipophiles Molekül, welches durch Carrier-Proteine im Blut transportiert wird. Etwa 80 Prozent sind dabei an das Vitamin D bindende Protein (DBP) gebunden. Weitere 10 bis 15 Prozent sind an Albumin gebunden und die restliche Minderheit zirkuliert frei im Blut. Bei der Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels wird in der klinischen Routineuntersuchung die Gesamtkonzentration aller Formen gemessen. Dabei ist die 25(OH)D-Serumkonzentration als reliabler Marker des Vitamin-D-Spiegels anerkannt.¹² Ähnlich wie andere Vitamine und Blutbestandteile wird die Vitamin-D-Konzentration üblicherweise in Nanogramm per Milliliter (ng/ml) oder in Nanomol per Liter (nmol/l) angegeben. Beide Einheiten werden je nach Untersuchungslabor verwendet. Dabei ist auf die Einheit zu achten (1 nmol/l gleichen 0,4 ng/ml).

Die Definition eines gesunden Vitamin-D-Spiegels und somit die Hypovitaminose wird umstritten diskutiert. In der Literatur wird ein Vitamin-D-Spiegel von unter 30 ng/ml (75 nmol/l) als Vitamin-D-Mangel (Hypovitaminose) angesehen.^{13,19,23,24} Viele Studien berichteten über einen allgemeinen Vitamin-D-Mangel in unterschiedlichen Ländern. Beobachtungsstudien haben dokumentiert, dass die Prävalenz eines Vitamin-D-Spiegels von unter 20 ng/ml (50 nmol/l) bis zu 24 Prozent in den USA, 37 Prozent in Kanada und 40 Prozent in Europa reichen.^{13,24} Das Robert Koch-Institut berichtete, dass 58 Prozent der 18- bis 79-Jährigen in Deutschland einen Wert von unter 20 ng/ml (50 nmol/l) haben.²⁵ Diese Vitamin-D-Mangel-Pandemie wurde bereits vor mehreren Jahren erkannt. Allerdings hat sich in der Supplementierung und der Definition einer ausreichenden Dosis nicht viel getan. Eine Pilotstudie hat den Vitamin-D-Spiegel des medizinischen Personals in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Goethe-Universität Frankfurt am Main untersucht. Von 24 teilnehmenden Personen hatten 85,7 Prozent einen Vitamin-D-

| Kategorie | Dosis | Verabreichungs-dauer | Initiale Konzentration | Erzielte Konzentration | Nebenwirkungen |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Prävention bei Schulkindern ²¹ | 1.200 IE/d | 12 Monate | nicht vermerkt | nicht vermerkt | keine |
| Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen ³⁰ | 2.000 IE/d | 12 Monate | 29,8 ng/ml | 41,8 ng/ml | keine |
| Diabetes mellitus ¹⁷ | 4.000 IE/d | 12 Monate | 28,0 ng/ml | 52,3 ng/ml | keine |
| | 4.000 IE/d | 24 Monate | 28,0 ng/ml | 54,3 ng/ml | keine |
| Beatmete Patienten einer Intensivstation ³¹ | 50.000 IE/d | 5 Tage | 23,2 ng/ml | 45 ± 20 ng/ml | keine |
| | 100.000 IE/d | 5 Tage | 20,0 ng/ml | 55 ± 14 ng/ml | keine |
| Probanden mit Vitamin-D-Mangel ³² | 25.000 IE alle zwei Wochen | 2 Monate | 7,6 ng/ml | 19 ng/ml | keine |
| | 25.000 IE/Woche | 1,5 Monate | 8 ng/ml | 25 ng/ml | keine |
| | 25.000 IE/Woche | 2 Monate | 8,4 ng/ml | 35,6 ng/ml | keine |
| Probanden mit Vitamin-D-Mangel ³³ | 1.000 IE/d | 5 Monate | 28,8 ng/ml | 33,6 ng/ml | keine |
| | 5.000 IE/d | | 27 ng/ml | 64 ng/ml | keine |
| | 10.000 IE/d | | 26 ng/ml | 89,6 ng/ml | keine |
| Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen ³⁴ | 7.000 IE/d | 4 Monate | < 20 ng/ml | nicht vermerkt | keine |
| Psychiatrische Klinik ^{24,35} | 5.000 IE/d | 12 Monate | 24 ng/ml | 68 ng/ml | keine |
| | 10.000 IE/d | 12 Monate | 25 ng/ml | 96 ng/ml | keine |
| Probanden mit Vitamin-D-Mangel ³⁶ | 100.000 IE/Monat (3.000 IE/d) | 36 Monate | 24,4 ng/ml | 54 ng/ml | keine |
| Multiple Sklerose ³⁷ | 20.000 IE/d | 12 Monate | 21,6 ng/ml | 44 ng/ml | keine |
| Multiple Sklerose ³⁸ | 50.000 IE/Wochen (7.142 IE/d) | 6 Monate | 15,3 ng/ml | 33,7 ng/ml | keine |
| Asthma, rheumatische Arthritis, Rachitis, Tuberkulose in den 1930er- und 1940er-Jahren ^{24,39} | 60.000 bis 600.000 IE/d | nicht vermerkt | nicht vermerkt | nicht vermerkt | Hyperkaliämie, assoziiert mit einer überphysiologischen Vitamin-D-Konzentration |

Tab. 1: Übersicht der verabreichten Vitamin-D-Dosen in ausgewählten randomisierten kontrollierten klinischen Studien.

Mangel mit einem Wert von unter 30 ng/ml, wobei 45,8 Prozent sogar einen Wert von unter 10 ng/ml hatten (Abb. 2). An dieser Stelle ist es wichtig hervorzuheben, dass ein angestrebter gesunder Vitamin-D-Wert in einem Bereich von 40 bis 60 ng/ml liegen sollte.

Aktuelle Richtlinien der Vitamin-D-Supplementierung

Da die endogene Vitamin-D-Synthese in den meisten Fällen aufgrund der Limitation durch die Sonnenstrahlung unzureichend ist, sollte der Vitamin-D-Bedarf des Körpers aus exogener Zufuhr in Form von Nahrung oder Nahrungsergänzungsmitteln erfolgen. Die Menge des aufgenommenen Vitamin D kann in zwei Einheiten ausgedrückt werden: Mikrogramm (µg) und internationale

Einheiten (IE). Ein Mikrogramm ist äquivalent zu 40 internationalen Einheiten (1 µg entsprechen 40 IE). Auf diese Einheiten ist bei der Verabreichung von Vitamin D unbedingt zu achten. Da in den meisten Fällen die Nahrungszufuhr den Bedarf des Körpers nicht abdeckt, ist eine Supplementierung durch Nahrungsergänzungsmitteln unbedingt notwendig.

Die aktuellen Empfehlungen der zu verabreichenden Dosen sind in der Literatur weitgehend inkonsistent und basieren hauptsächlich auf dem eingeschätzten Bedarf der Knochengesundheit. Die Empfehlungen liegen im Bereich von 400 bis 4.000 IE/d. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit empfiehlt eine tägliche Dosis von 600 IE/d für gesunde Erwachsene.²² Eine ähnliche Empfehlung

wurde durch das Wissenschaftliche Komitee der Verbraucher- und Ernährung des Vereinigten Königreichs von Großbritannien mit einer täglichen Dosis von 400 IE/d veröffentlicht.²⁶ Das Institute of Medicine (IOM) empfiehlt eine tägliche Dosis von 600 IE/d für Erwachsene unter 70 Jahren und eine Dosis von 800 IE/d für Personen mit einem Alter von über 70 Jahren.²⁷ Die amerikanische Gesellschaft für Endokrinologie empfiehlt eine tägliche Dosis von 1.000–4.000 IE/d.²⁸ Die zuletzt aktualisierten Referenzwerte der deutschen Gesellschaft für Ernährung von 2012 schätzen den Bedarf mit 400 IE/d für Kinder, 800 IE/d für Erwachsene ein.²⁵ Das US-amerikanische Forschungsinstitut GrassrootsHealth sammelte Daten über die Unbedenklichkeit einer täglichen Dosis von 10.000 IE/d, ohne

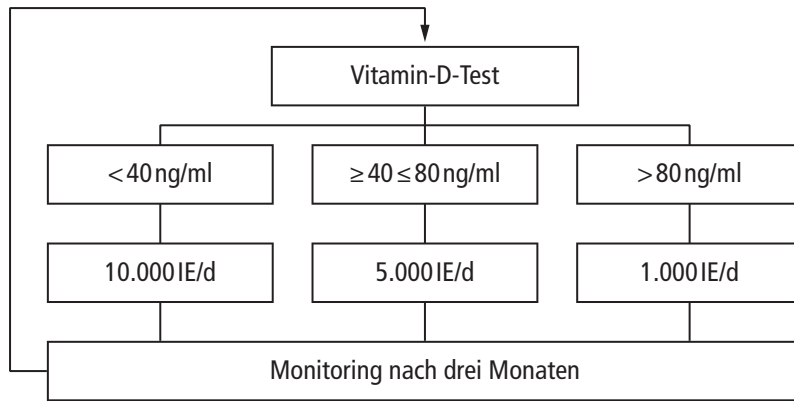


Abb. 3: Dosisempfehlung der Autoren für gesunde Erwachsene nach Vitamin-D-Test.

unerwünschte Nebenwirkungen zu beobachten.^{24,29} Auch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit ordnet eine tägliche Dosis von 10.000 IE/d als unbedenklich ein, empfiehlt aber, die 4.000 IE/d nicht zu überschreiten.²²

Klinische Supplementierungsprotokolle in randomisierten kontrollierten klinischen Studien

Anders als bei den Empfehlungen unterschiedlicher Behörden und Institutionen, wurden bei randomisierten kontrollierten klinischen Studien relativ hohe Vitamin-D-Dosen verabreicht, die in den meisten Fällen zur Unterstützung der Therapie geführt haben. Es wurden unterschiedliche klinische Supplementierungsprotokolle angewendet, die sich über einen Bereich von 1.000 IE/d bis 100.000 IE/d befanden. Es wurden zwei unterschiedliche Strategien verfolgt. Eine Möglichkeit ist die Verabreichung einer relativ hohen Dosis, z. B. 100.000 IE, einmal im Monat zur Anhebung und Aufrechterhaltung des Vitamin-D-Spiegels. Eine weitere Variante ist die Supplementierung mit einer adäquaten Tagesdosis (zwischen 5.000 und 10.000 IE/d), um den täglichen Bedarf des Körpers abzudecken. Die meisten Studien haben eine Beobachtungsdauer von bis zu einem Jahr dokumentiert und dabei insbesondere die befürchtete Nebenwirkung im Sinne von Vitamin-D-Intoxikation analysiert. Bei den oben beschriebenen Dosen wurden bei keiner der Studien Vitamin-D-Intoxikationen beobachtet. Eine detaillierte Übersicht

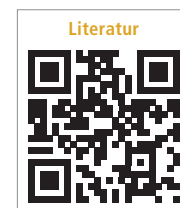
der jeweiligen Studien ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Kurz nach der Entdeckung des Vitamin D und der Erkennung seiner Rolle bei dem Aufrechterhalten des Mineralhaushalts wurden in den 30er- und 40er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts viele Erkrankungen wie Asthma, Rachitis und Tuberkulose mit extrem hohen täglichen Dosen von Vitamin D (zwischen 60.000 und 600.000 IE/d) behandelt. Diese Studien haben in diesem Bereich Hyperkalziämie als Folge der überphysiologischen Vitamin-D-Konzentration berichtet, was die Sorgen hinsichtlich einer Vitamin-D-Supplementierung geprägt hat. An dieser Stelle ist es wichtig zu betonen, dass sich diese Studien in einem weit höheren Dosisbereich bewegt haben als die aktuell verabreichten Dosen.

Dosisempfehlung der Autoren für gesunde Erwachsene

Mittlerweile ist die Wichtigkeit des Vitamin D für die allgemeine Gesundheit des Körpers und des Immunsystems gut belegt. Dabei sollte ein Vitamin-D-Wert zwischen 40 und 80 ng/ml angestrebt werden. Im Gegensatz zu den durch die Gesellschaften empfohlenen Dosen belegt die aktuelle Studienlage mit zunehmender Evidenz, dass eine relativ hohe Tagesdosis notwendig ist, um diese Werte zu erreichen. Allerdings besteht bisher keine einheitliche Angabe. Basierend auf den untersuchten Daten empfehlen wir eine auf den Bedarf des Patienten angepasste tägliche Dosis. Bei einem Vitamin-D-Mangel (weniger

als 40 ng/ml) sollte eine tägliche Dosis von 10.000 IE/d für drei Monate verabreicht werden, um den Mangel aufzuheben. Als eine Erhaltungsdosis für einen Vitamin-D-Wert im Bereich von 40 bis 80 ng/ml eignet sich eine tägliche Dosis von 5.000 IE/d. Wenn es zu einer Überschreitung dieses Bereiches kommen sollte (> 80 ng/ml), empfiehlt es sich, die Dosis auf 1.000 IE zu reduzieren. Der Vitamin-D-Wert sollte alle drei Monate kontrolliert werden, um die Dosis auf den individuellen Bedarf des Patienten anpassen zu können (Abb. 3). Bei der Supplementierung von Vitamin D ist es gleichermaßen wichtig, die Anamnese des Patienten zu beachten und im Falle von eingeschränkten Organfunktionen oder metabolischen Erkrankungen die Dosis entsprechend zu individualisieren.



Kontakt



Prof. Dr. Dr. Dr. Shahram Ghanaati
 Universitätsklinikum Frankfurt
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt am Main
 shahram.ghanaati@kgu.de