



Neue Daten zu Vitamin D: Prävention und Behandlung ausgewählter chronischer Erkrankungen

Prof. Dr. Jakob Linseisen

Präsident der DGE

Universität Augsburg, LMU München, HelmholtzZentrum München

Vitamin D: Quellen – Stoffwechsel - Wirkungen



Ernährung

Fisch, Eier, Butter, Margarine,
Milchprodukte, Öle



UV-B-Exposition

7-Dehydrocholesterol
→ Cholecalciferol



Vitamin D

25-Hydroxylase
↓
Leber

25(OH)D

1- α -Hydroxylase
↓
- Niere und andere Gewebe/Organe (z.B. Dickdarm)
- Lokale Umwandlung in gesunden Zellen und Krebszellen

1,25(OH)₂D₃

endokrin

parakrin,
autokrin

Calcium-Homöostase

- ↑ intestinale Calcium-Absorption
- ↑ tubuläre Ca-Reabsorption (Niere)
- ↑ Einlagerung von Ca im Knochen

Lokale zelluläre Effekte

- Zellzyklus-Kinetik (Zellproliferation, -differenzierung, Apoptose)
- Regulation der Genexpression
- Etc.

Umbrella review

Systematische Literatursuche nach

Systematischen Reviews (SR) und Metaanalysen (MA)

zum Einfluss von

Vitamin D-Zufuhr (inklusive Supplementierung),

Vitamin D-Status (Plasma-25-OH-D als Biomarker)

auf das Risiko ausgewählter Krankheiten.

Ausgewählte Krankheiten

1. Neurodegenerative und psychische Erkrankungen

- Demenz und kognitive Einschränkungen
- Depression

2. Autoimmunerkrankungen

- Multiple Sklerose
- Typ 1-Diabetes

3. Atemwegserkrankungen

- Asthma
- Chronisch-obstructive Lungenerkrankung (COPD)
- Akute Atemwegsinfektionen

Ausgewählte Krankheiten

(73 eingeschlossene SR)

1. Neurodegenerative und psychische Erkrankungen

- Demenz und kognitive Einschränkungen (13)
- Depression (17)

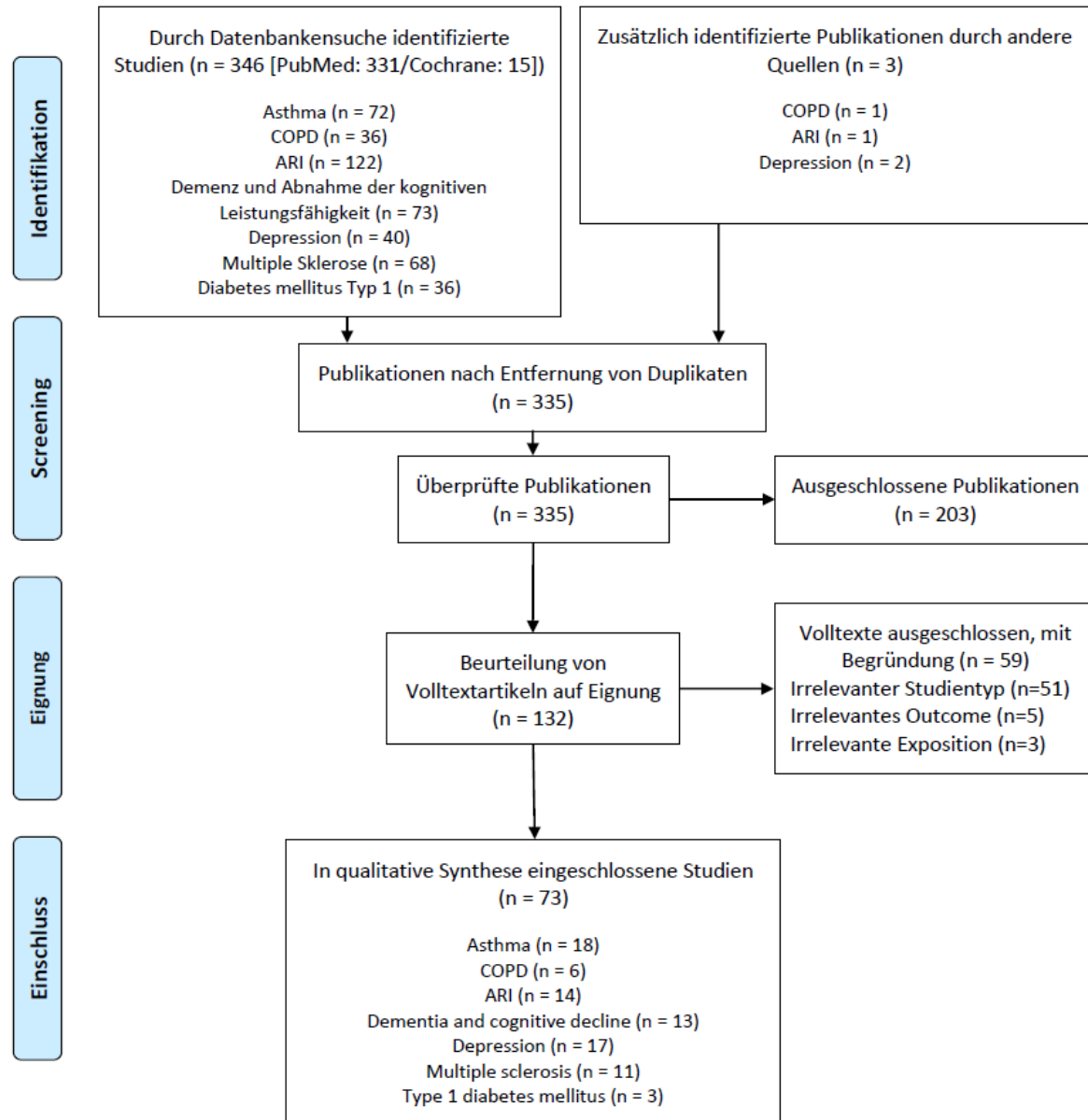
2. Autoimmunerkrankungen

- Multiple Sklerose (11)
- Typ 1-Diabetes (3)

3. Atemwegserkrankungen

- Asthma (18)
- Chronisch-obstructive Lungenerkrankung (COPD) (6)
- Akute Atemwegsinfektionen (14)

PRISMA Flussdiagramm



Beurteilung der Qualität der Studien

Die Bewertung der methodischen Qualität der abgerufenen SRs erfolgte mit einer modifizierten Version des Bewertungsinstruments

„Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews II“ (AMSTAR 2)

Diese Version enthält 13 Punkte, mit denen

- die Qualität der abgerufenen Literatur,
- die Beurteilung des Risikos einer Verzerrung (Bias),
- die Qualität der statistischen Analysen und der Darstellung der Ergebnisse sowie
- die Transparenz in Bezug auf mögliche Interessenskonflikte

für jede Studie evaluiert wird.

Die Studien wurden basierend auf dem Vorliegen von kritischen oder nicht kritischen methodischen Schwächen **auf einer Skala von hoher zu sehr geringer Qualität** eingeordnet.

Ziel: → diese Tabelle füllen



	SRs von	Vitamin D in der Primärprävention	Effekte von Vitamin D bei Patient*innen
Demenz, kogn.	Beobachtungsstudien		
Einschränkungen	RCTs		
Depression	Beobachtungsstudien		
	RCTs		
Multiple Sklerose	Beobachtungsstudien		
	RCTs		
Typ 1-Diabetes	Beobachtungsstudien		
	RCTs		
Asthma	Beobachtungsstudien		
	RCTs		
COPD	Beobachtungsstudien		
	RCTs		
Akute	Beobachtungsstudien		
Atemwegsinfektionen	RCTs		

Vitamin D und Demenz und kognitive Einschränkungen

Vitamin D zur Primärprävention von Demenz:

Die Auswertung der systematischen Übersichtsarbeiten von **Kohortenstudien** deutet auf ein erhöhtes Risiko für Demenz einschließlich Morbus Alzheimer und für die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit vor allem bei älteren Menschen (> 65 Jahren) mit niedrigen 25(OH)D-Konzentrationen hin, jedoch war sowohl die Effektstärke als auch die Qualität der Studien sehr heterogen.

Die vorliegenden Daten aus systematischen Übersichtsarbeiten von **wenigen RCTs** zum Einfluss von Vitamin D auf das Risiko für Demenz einschließlich Morbus Alzheimer und für die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit sind nicht eindeutig und von sehr heterogener Qualität, weshalb zum jetzigen Zeitpunkt keine eindeutige Aussage möglich ist.

Vitamin D-Gabe bei Patient*innen mit Depression: (keine Daten)

Vitamin D und Depression



Vitamin D zur Primärprävention von Depression:

Die Auswertung der SRs von **Kohortenstudien** in Bezug auf die Primärprävention weisen auf eine inverse Assoziation zwischen Vitamin-D-Status und dem Risiko für Depression hin, wohingegen die Ergebnisse der SRs von RCTs auf keine vorteilhaften Effekte hindeuten. Daher lassen sich aufgrund der Datenlage und der heterogenen Studienqualität keine eindeutigen Aussagen ableiten.

Die Datenlage aus SRs von Beobachtungsstudie und RCTs hinsichtlich der Primärprävention von postpartaler und präpartaler Depression ist widersprüchlich.

Drei MR-Studien zeigen keinen Zusammenhang.

Vitamin D-Gabe bei Patient*innen mit Depression:

Mehrere RCTs mit asiatischen Patient*innen mit schwerer Depression deuten darauf hin, dass Vitamin D eine Rolle bei der adjuvanten Behandlung von Depression spielen könnte. Die Datenlage wird als unzureichend eingestuft.

Biologische Plausibilität: Immunmodulation

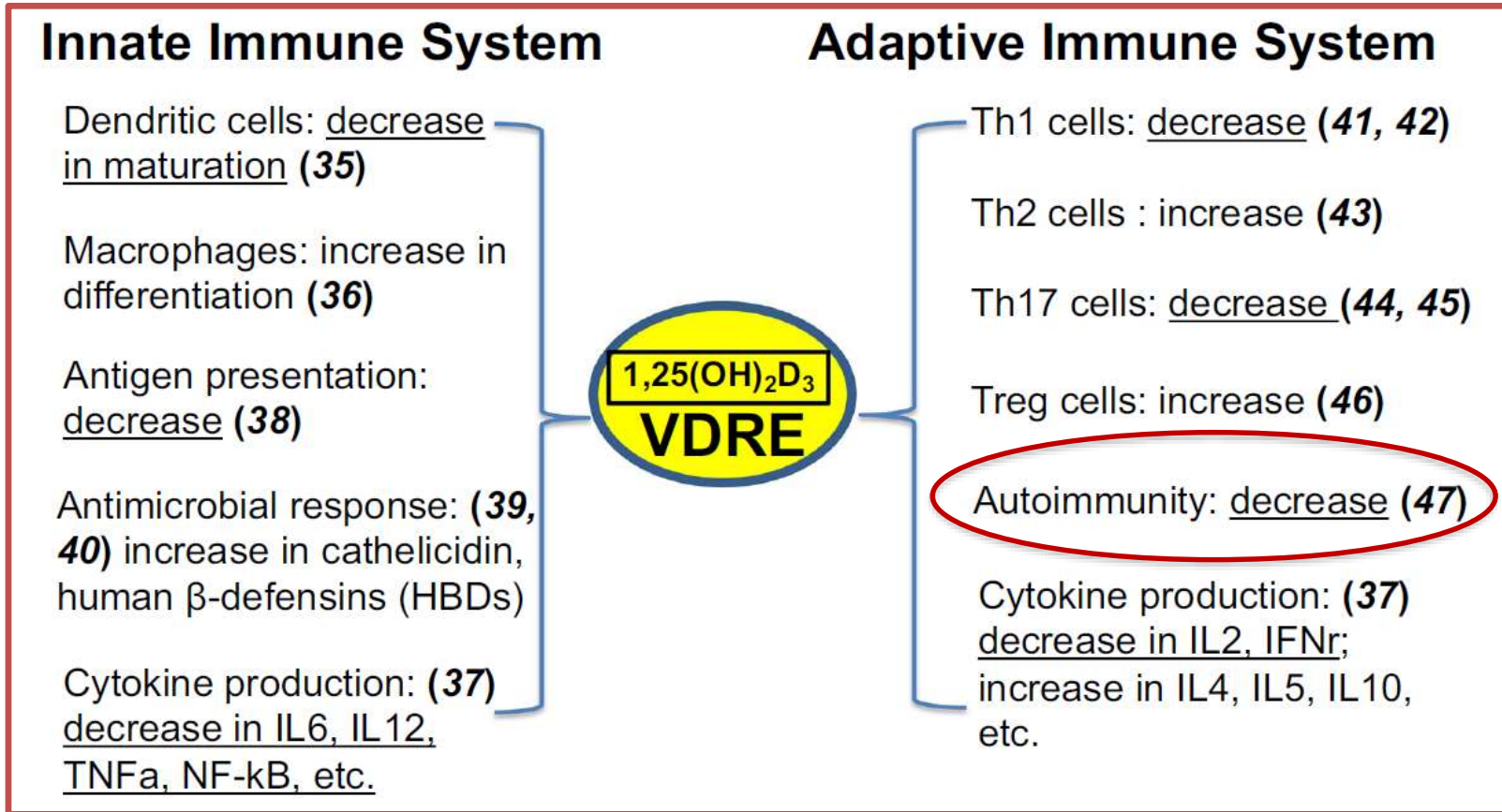


Figure 1 Overview of vitamin D's immunomodulation functions. Innate immune response: Vitamin D inhibits the maturation of dendritic cells and blocks their antigen presentation to T helper cells. Also, vitamin D induces the differentiation of macrophages and exerts direct antibacterial and antiviral actions through induction of cathelicidin and defensin peptides. Adaptive immun response: Vitamin D modulates the balance of T-helper subsets by inhibiting Th1 and Th17 effector cells, inducing Th2 cells, and enhancing the development of Treg cells. Vitamin D suppresses the release of pro-inflammatory cytokines including IL2, IL6, IL12, IFN γ , TNFa, NF-kB, etc., from both innate and adaptive immune responses

Vitamin D und Multiple Sklerose



Vitamin D zur Primärprävention von Multipler Sklerose :

Basierend auf der verfügbaren, heterogenen Studienlage, kann keine fundierte Schlussfolgerung in Bezug auf die Rolle des Vitamin-D-Status und das Risiko für MS bei Erwachsenen gezogen werden. Ergebnisse Mendelscher Randomisierungsstudien weisen jedoch auf eine kausale Rolle von Vitamin D hin.

Vitamin D-Gabe bei Patient*innen mit Multipler Sklerose :

Die vorliegenden Daten zum Zusammenhang zwischen einer Vitamin-D-Supplementierung und der Behandlung von MS sind sehr heterogen und von niedriger Qualität, so dass zum jetzigen Zeitpunkt keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden können. Es wird keine vorteilhafte Wirkung von Vitamin D vermutet.

Vitamin D und Typ 1-Diabetes mellitus



Vitamin D zur Primärprävention von Typ 1-Diabetes mellitus:

Aufgrund der heterogenen Studienqualität und unzureichender Daten, lassen sich aus den hier berücksichtigten Ergebnisse keine eindeutigen Aussagen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen einer Vitamin-D-Supplementierung und der Primärprävention von Diabetes mellitus Typ 1 ableiten.

Vitamin D-Gabe bei Patient*innen mit Typ 1-Diabetes mellitus:

Ein SR mit hoher Qualität (7 RCTs) konnte günstige Effekte bei Vitamin D-Gabe, nicht aber bei Calcitriol-Gabe nachweisen, so dass keine klare Schlussfolgerung gezogen werden kann.

Biologische Plausibilität: Atemwegserkrankungen

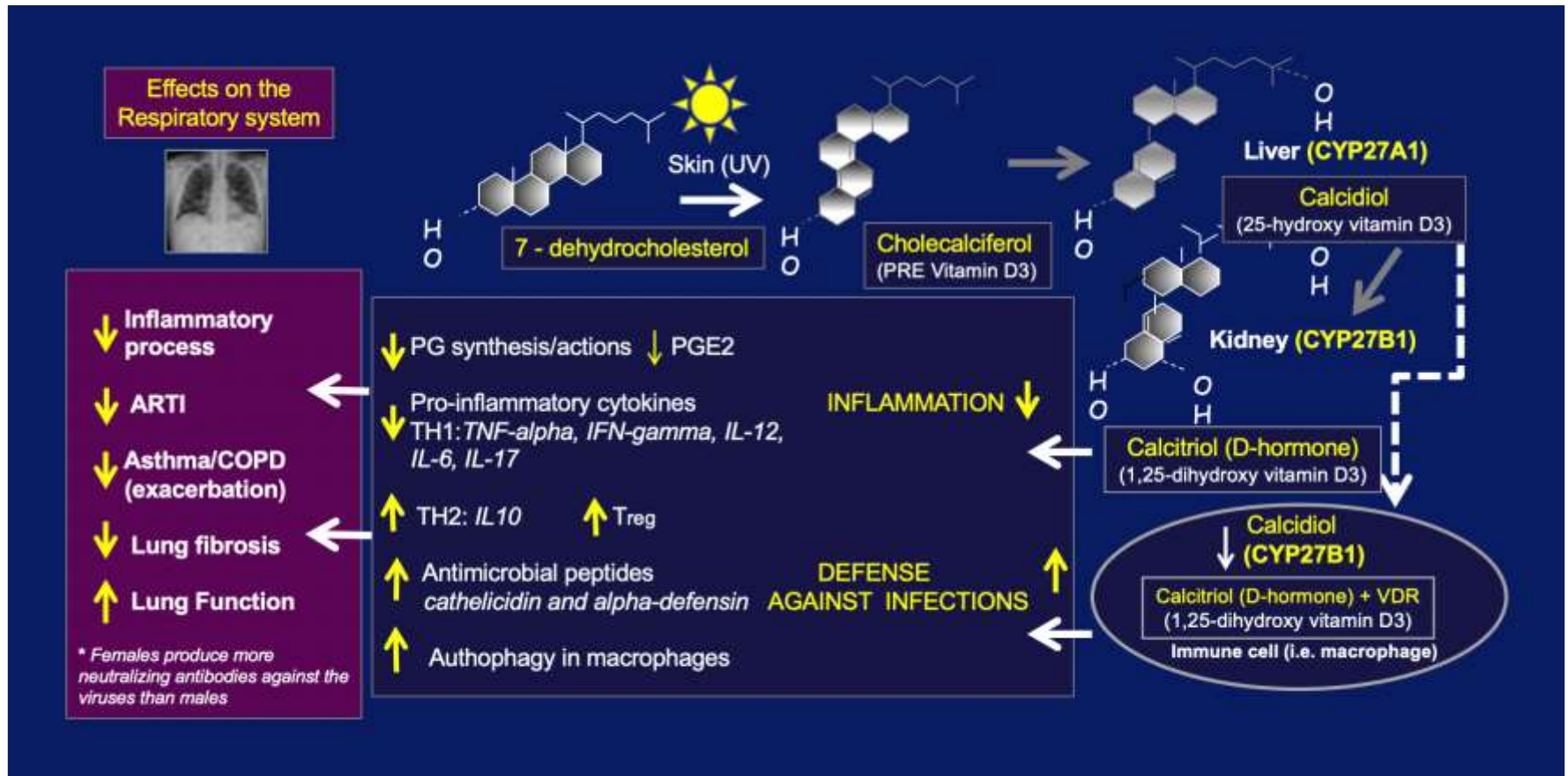


Figure 1 Proposed mechanism whereby 1,25(OH)₂D₃ (D-hormone) signalling acts on the respiratory system during the COVID-19 infection. 1,25(OH)₂D₃, 1,25-hydroxyvitamin D₃; ARTI, acute respiratory tract infection; IFN-gamma, interferon gamma; IL-6, interleukin 6; IL10, interleukin; IL-12, interleukin 12; IL-17, interleukin 17; Treg, T regulatory cells; TNF, tumour necrosis factor; UV, ultraviolet; VDR, vitamin D receptor.

Vitamin D und Asthma

Vitamin D zur Primärprävention von Asthma:

Die vorliegende Evidenz zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und einem verringerten Asthma-Risiko ist nicht eindeutig, weshalb zum jetzigen Zeitpunkt keine Handlungsempfehlung abgeleitet werden kann.

Vitamin D-Gabe bei Asthma-Patient*innen:

Hinsichtlich einer Vitamin-D-Supplementierung bei Asthma-Patient*innen lässt die aktuelle Datenlage eine vorteilhafte Wirkung vor allem oder ausschließlich bei Patient*innen mit zirkulierenden 25(OH)D-Konzentrationen < 25 nmol/l (10 ng/ml) vermuten; wobei die meisten Ergebnisse auf Studien mit Kindern basieren.

Vitamin D und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Vitamin D zur Primärprävention von COPD:

(Es liegen keine SR vor.)

Vitamin D-Gabe bei COPD-Patient*innen:

Hinsichtlich einer Vitamin-D-Supplementatierung bei COPD-Patient*innen lässt die aktuelle, qualitativ sehr heterogene Datenlage eine vorteilhafte Wirkung vor allem oder ausschließlich bei Patient*innen mit zirkulierenden 25(OH)D-Konzentrationen < 25 nmol/l (10 ng/ml) vermuten.

Vitamin D und akute Atemwegsinfektionen (ARI)



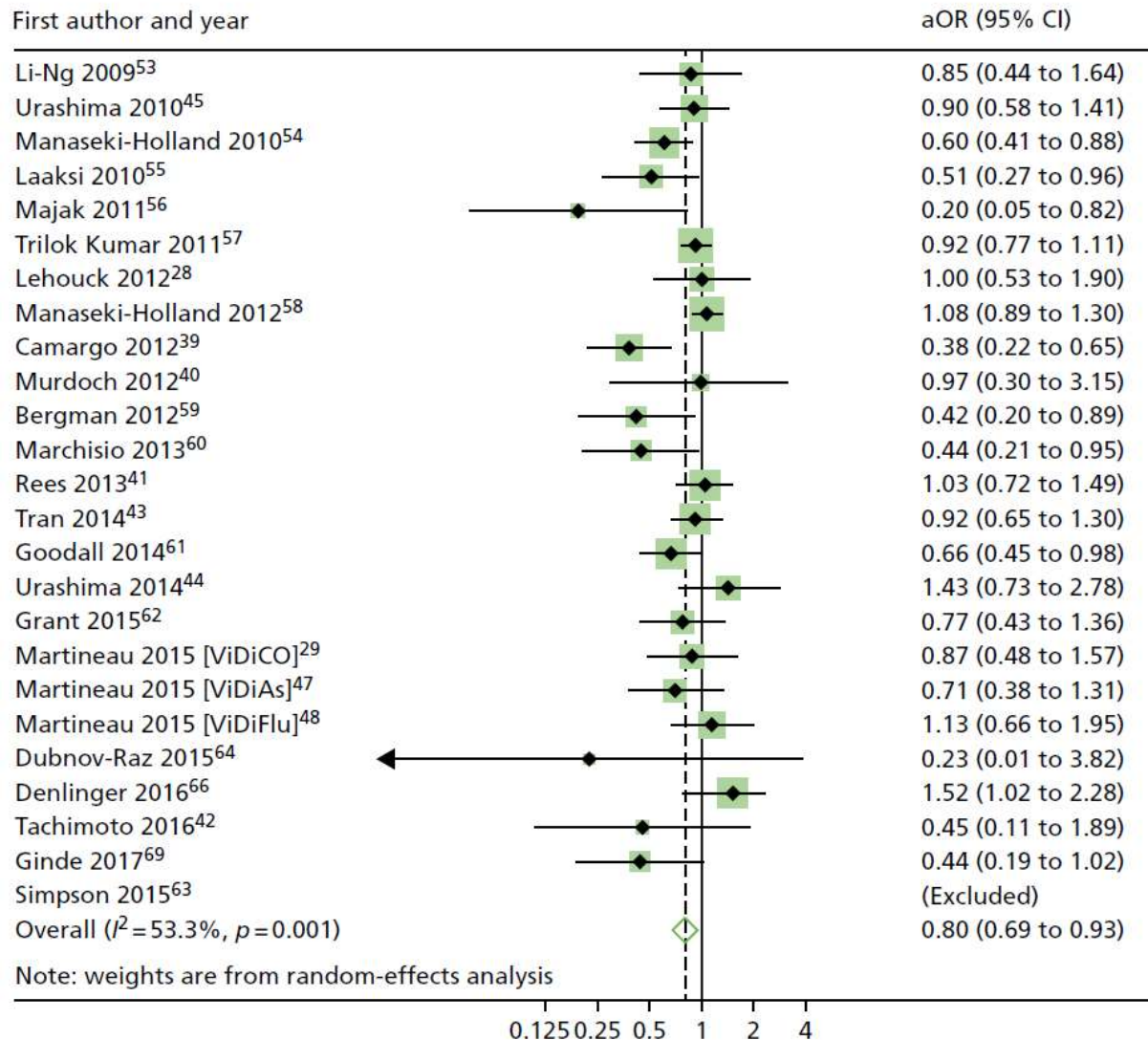
Vitamin D zur Primärprävention von ARI:

Die Auswertung der systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs und Beobachtungsstudien legen eine inverse Assoziation zwischen dem Vitamin-D-Status und dem Risiko für akute Atemwegsinfektionen nahe, wobei die Studienqualität als heterogen eingestuft wurde.

Vitamin D-Gabe bei Patient*innen mit ARI:

Die bisherigen Daten aus RCTs, einschließlich RCTs bei Kindern, deuten darauf hin, dass Vitamin-D-Supplementierung keine signifikante Auswirkung auf den Verlauf von ARIs hat.

Beispiel: Metaanalyse von 25 RCTs zur Primärprävention



Beispiel: Metaanalyse von 25 RCTs zur Primärprävention



TABLE 4 One-step IPD meta-analysis, ARI event rate: overall effect and subgroup analyses by baseline vitamin D status and dosing regimen

Subgroup	Number of trials	Number of individuals	Rate of ARI per participant-year, subgroup		aIRR (95% CI) ^a	p-value	p-value for Interaction
			Control	Intervention			
Overall	25	10,703	1.15	1.13	0.96 (0.92 to 0.997)	0.04	–
Baseline 25(OH)D (nmol/l)							
< 25	14	509	2.15	1.67	0.78 (0.66 to 0.93)	0.004	0.02
≥ 25	19	3458	2.12	1.91	0.95 (0.90 to 1.00)	0.04	
Dosing regimen type							
Bolus dose ≥ 30,000 IU given	10	5595	0.73	0.76	0.99 (0.94 to 1.05)	0.83	0.11
Bolus dose not given	15	5133	2.23	2.09	0.93 (0.88 to 0.98)	0.008	

^a Adjusted for age, sex and study duration.

Zusammenfassung der Ergebnisse



	SRs von	Vitamin D in der Primärprävention	Effekte von Vitamin D bei Patient*innen
Demenz, kogn.	Beobachtungsstudien	+ ^{1,4}	keine Daten
Einschränkungen	RCTs	~	keine Daten
Depression	Beobachtungsstudien	+ ^{1,4}	keine Daten
	RCTs	o (allgemein) ~ (postpartal)	~ (schwere Depression)
Multiple Sklerose	Beobachtungsstudien	~	keine Daten
	RCTs	keine Daten	o
Typ 1-Diabetes	Beobachtungsstudien	~	keine Daten
	RCTs	keine Daten	~
Asthma	Beobachtungsstudien	~	keine Daten
	RCTs	~	+ ^{1,2}
COPD	Beobachtungsstudien	keine Daten	~
	RCTs	keine Daten	+ ¹
Akute	Beobachtungsstudien	+ ³	keine Daten
Atemwegsinfektionen	RCTs	+ ¹	o

+ Vorteilhafte Wirkung vermutet ~ unzureichenden Daten o Keine vorteilhafte Wirkung vermutet

¹ Vor allem oder ausschließlich bei Patient*innen mit zirkulierenden 25(OH)D-Konzentrationen < 25 nmol/l (10 ng/ml)

² Die meisten Ergebnisse basieren auf SRs bei Kindern. ³ Die Ergebnisse basieren auf SRs bei Erwachsenen.

⁴ Die Effekte werden vor allem bei älteren Menschen beobachtet.

Zusammenfassung:

Primärprävention durch Vitamin D

Beobachtungsstudien und RCTs weisen auf einen günstigen Effekt von Vitamin D auf das Risiko für akute Atemwegsinfektionen hin, insbesondere bei Personen mit schlechtem Vitamin D-Status.

Daten aus Beobachtungsstudien legen nahe, dass eine inverse Assoziation zwischen dem Vitamin-D-Status und dem Risiko für Demenz und Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie Depressionen besteht; diese Ergebnisse werden nicht durch Daten aus RCTs unterstützt.

Die vorliegenden Daten aus Beobachtungsstudien in Bezug auf Asthma, Multiple Sklerose und Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) sind nicht eindeutig bzw. unzureichend.

Bezüglich der Prävention von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), MS und T1DM sind keine entsprechenden systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs verfügbar. -

Zusammenfassung:

Effekte einer Vitamin D-Gabe bei Patienten

Hinsichtlich der Behandlung von Krankheiten, weisen systematische Übersichtsarbeiten von RCTs auf förderliche therapeutische Effekte von Vitamin D bei Asthma- und COPD-Patient*innen mit einem Vitamin-D-Mangel hin.

Mögliche Effekte bei schweren Depressionen und T1DM müssen weiter untersucht werden müssen.

Die Ergebnisse bei Patient*innen mit ARI oder MS deuten auf keine positiven Effekte einer Vitamin-D-Supplementation hin.

Biologische Plausibilität: Virusinfektionen

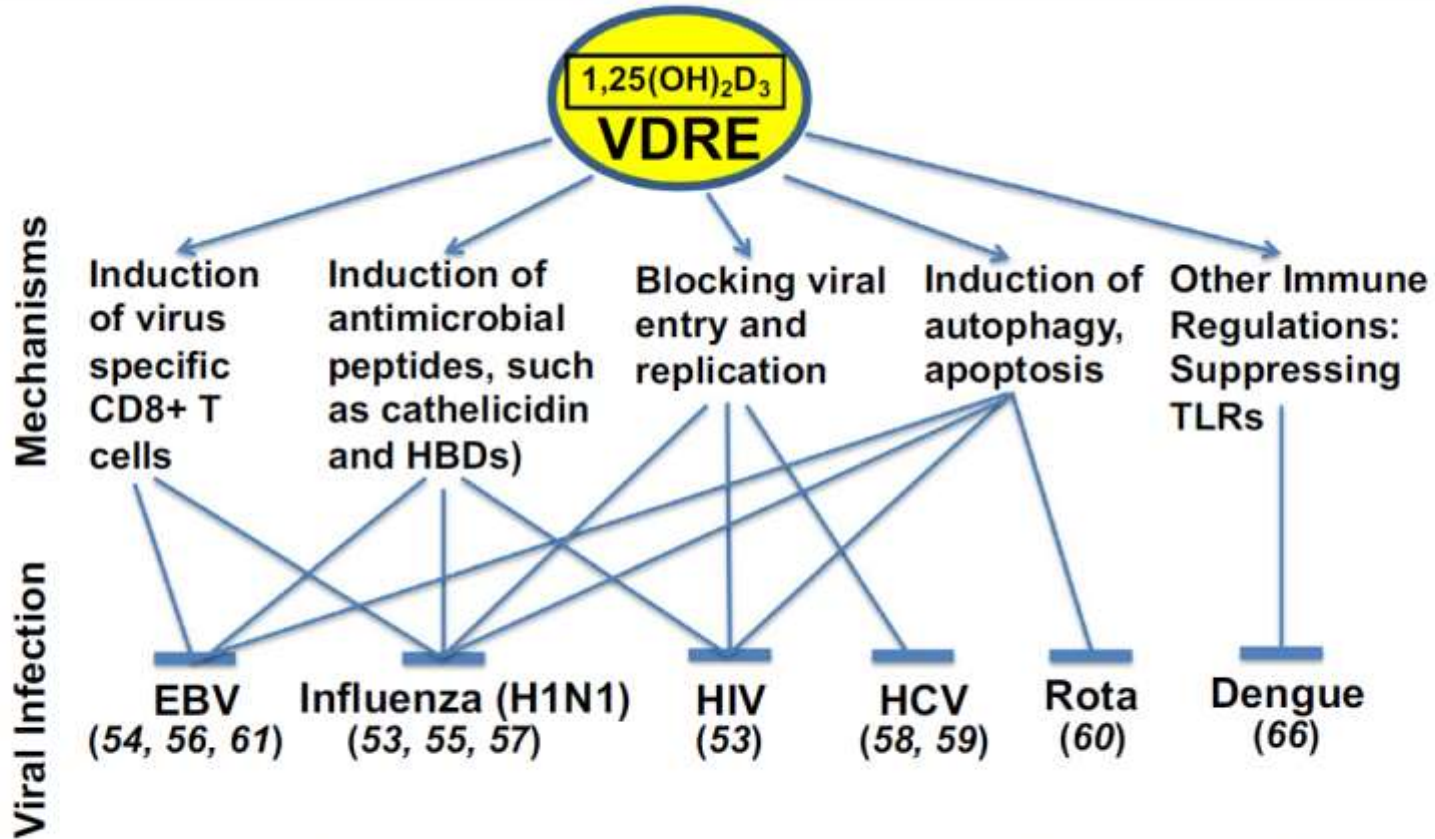


Fig. 3 Mechanism of vitamin D's Anti-Viral Functions. (1) Induction of virus-specific CD8 + T cells (EBV and Influenza). (2) Induction of cathelicidin and HBDs (EBV, Influenza, and HIV). (3) Blocking of viral entry and replication (Influenza, HIV, HCV). (4) Induction of autophagy and apoptosis (EBV, Influenza, HIV, Rota). (5) Suppression of Toll-like Receptors like TLR2, TLR7, and TLR9 (Dengue)



Vitamin D-Status

und

- das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion sowie
- die Schwere des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung

Vitamin D und das Risiko für SARS-CoV-2-Infektion und die Schwere des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung

Die derzeit vorliegenden Studien geben Hinweise auf eine mögliche Assoziation zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Status und einem erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. einen schwereren COVID-19-Verlauf, die Ergebnisse sind jedoch unzureichend, um eine Ursache-Wirkungs-Beziehung nachzuweisen.

Gründe sind Probleme in Studiendesign und -durchführung:
häufig querschnittliches sowie retrospektives Studiendesign, fehlende Adjustierung für wichtige Risikofaktoren (v. a. Diabetes mellitus oder Adipositas), ungleichmäßige Verteilung von Vorerkrankungen zwischen den Vergleichsgruppen, keine Messung des Vitamin-D-Status, und anderes mehr.

→ Insbesondere randomisierte kontrollierte Interventionsstudien (RCTs) sind notwendig.

MR-Analyse gibt keinen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang
(Amin & Drenos 2020)

Vitamin D und das Risiko für SARS-CoV-2-Infektion und die Schwere des Verlaufs von COVID-19



Insbesondere bei Personen mit adäquatem Vitamin-D-Status (25[OH]D ≥ 50 nmol/l im Plasma) ist bisher nicht nachgewiesen, dass eine zusätzliche Vitamin-D-Supplementierung einen diesbezüglichen Zusatznutzen hat.

Die Häufigkeit einer suboptimalen Vitamin D-Versorgung in Deutschland ist hoch.

Falls Vitamin D tatsächlich das Infektionsrisiko für SARS-CoV-2 und den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung beeinflussen sollte, würde eine Supplementierung (täglich, 20 $\mu\text{g}/\text{d}$) auch als kostengünstige Vorsorgemaßnahme in der Pandemie zu bewerten sein, insbesondere bei Personen mit einer unzureichenden Vitamin D-Versorgung.

Eine andauernde Überdosierung mit Vitamin-D-Präparaten (>100 $\mu\text{g}/\text{d}$ bei Erwachsenen) ist wegen unerwünschter Nebenwirkungen dringend zu vermeiden.



Eine aktuelle Literaturübersicht und Bewertung

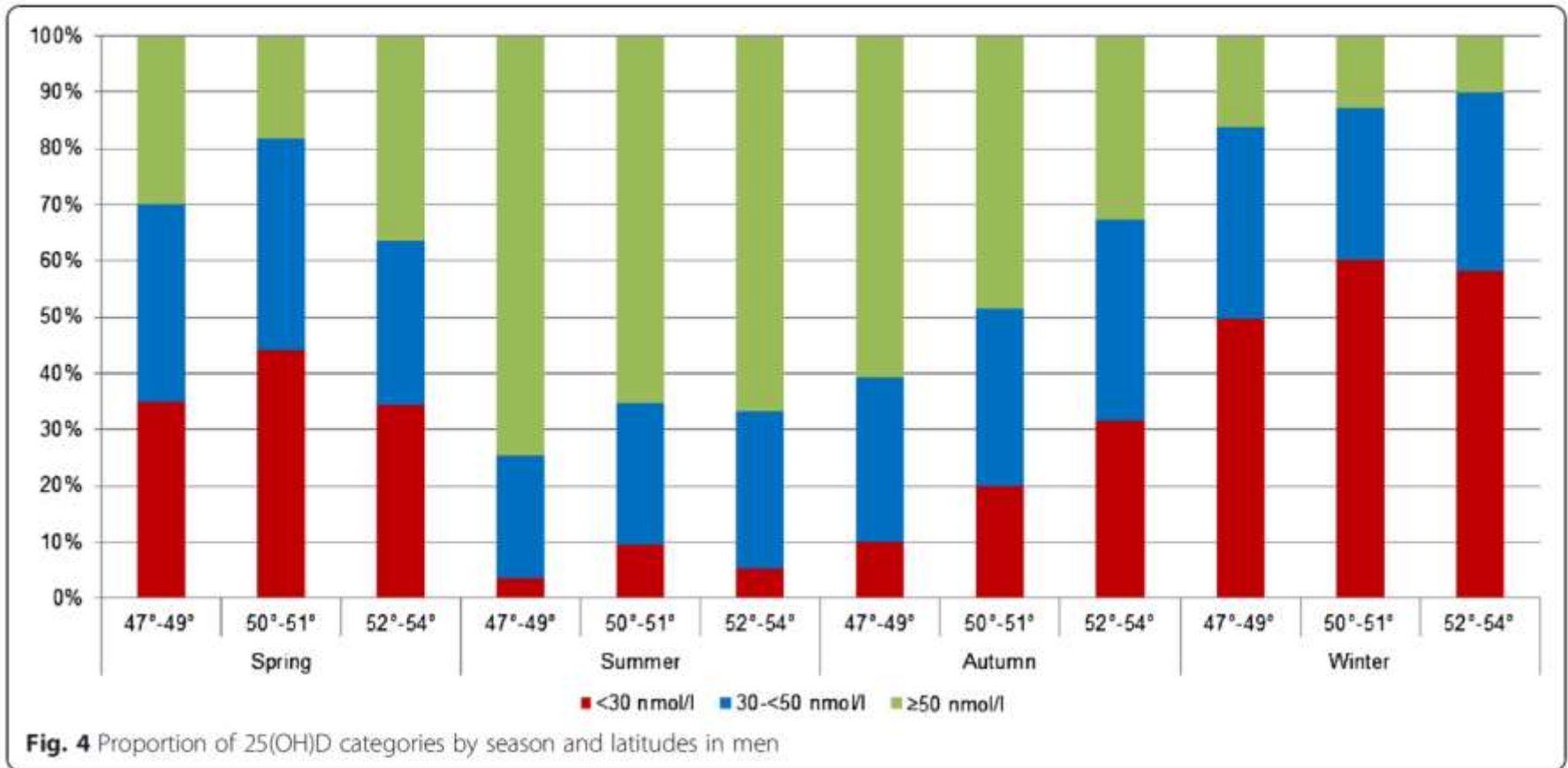
zum Thema

**Vitamin D und das Risiko für SARS-CoV-2-Infektion
und die Schwere des Verlaufs von COVID-19**

ist auf der Homepage der DGE (www.dge.de)

zu finden.

Vitamin D-Status Erwachsener [25(OH)D im Plasma] in Deutschland (DEGS1)



(Rabenberg et al., BMC Public Health 2015)

Vitamin D-Risikogruppen



Säuglinge

Vitamin D-Gehalt der Frauenmilch reicht nicht aus!

→ kontinuierliche Prophylaxe im 1. LJ.

Empfehlung: **10-12,5 µg/d** (Vitamin D-Tablette) zur Rachitis-Prophylaxe bis Ende 1. LJ. + 2. Winter

Ältere Menschen: oft eingeschränkte UVB-Exposition
+ verringerte Eigensyntheseleistung der Haut

Personen mit dunkler Hautfarbe
zu geringe Eigensynthese in der Haut (in unseren Breiten)

Personen ohne ausreichende Sonnenexposition
ohne Sonne keine Eigensynthese in der Haut!

Personen mit Adipositas

→ evtl. Einnahme von Vitamin D-Präparaten

DACH-Referenzwert für Vitamin D



Vitamin D (Calciferole):

Schätzwerte für eine angemessene Vitamin D-Zufuhr **bei fehlender endogener Synthese**

Alter	Vitamin D bei fehlender endogener Synthese $\mu\text{g}^1/\text{Tag}$
Säuglinge (0 bis unter 12 Monate)	10
Kinder (1 bis unter 15 Jahre),	20
Jugendliche und Erwachsene (15 bis unter 65 Jahre)	20
Senioren (65 Jahre und älter)	20
Schwangere	20
Stillende	20

Gemeinsame Basis für die Ableitung der Schätzwerte für die Zufuhr:

Wünschenswerte Serum-(25OH)D-Konzentration von $\geq 50 \text{ nmol/l}$



Vielen Dank!