



Vitamin D - Update



8. Wiler Symposium der SRFT

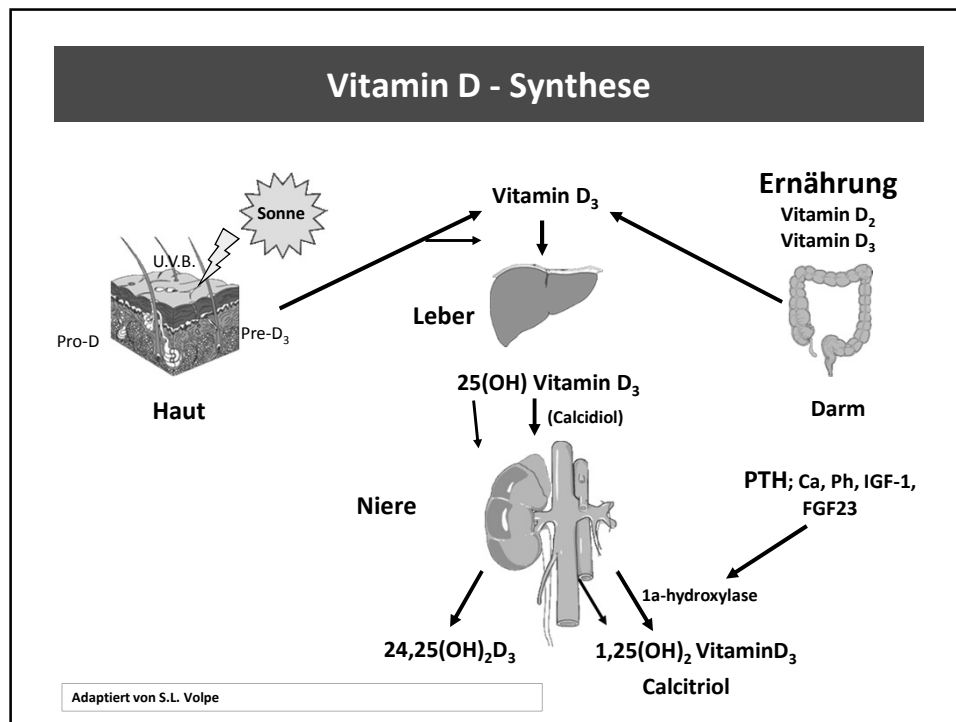
Querbeet II

23. November 2017

Prof. Dr. Michael Brändle, M.Sc.
Chefarzt Allgemeine Innere Medizin; Endokrinologie/Diabetologie, KSSG

Agenda

- **Vitamin-Stoffwechsel**
 - Synthese und Abbau
- **Vitamin D – Mangel**
 - Definition und Konsequenzen
 - Vitamin-D-Substitution
 - Effekte
 - Wie und wieviel?



Vitamin D – Mangel – Screening

- 1. 49-jähriger Unternehmer, Büro-Tätigkeit, viele Sitzungen; BMI 29 kg/m²;
- arterielle Hypertonie, Knie-Sz links**
- 2. 75-jährige Hausfrau, BMI 22 kg/m²;
Körpergröße um 4 cm abgenommen;
- neu LWK-4 und BWK 11-Fraktur**
- 3. 82-jähriger pensionierter Prokurist;
kognitive Einschränkung, Diabetes mellitus mit Polyneuropathie; lebt im Altersheim**

Wer soll gescreent werden?

- **Osteoporose inkl. Pathologische Frakturen - vor Beginn einer Osteoporosebehandlung**
- **Osteomalazie**
- **Ältere Patienten mit rezidivierenden Stürze**
- **Ambulante Betreuung von Nierentransplantationspatienten***
- **Chirurgische Behandlung von Adipositas***

Lamy O. et al., *Swiss Med Forum* 2015;15(48):1118–1121

Ursachen für Vitamin D-Mangel

- **Ungenügende Sonnenexposition**
 - Sonnencreme SPF $\geq$ 8; Dunkelpigmentierte Haut
 - Alter (> 65 Jahre)
 - Winter Saison
 - Pflege – und Altersheimbewohner
- **Verminderte Aufnahme**
 - Bariatrische Chirurgie / Magen-Bypass Operation
 - Morbus Crohn / Colitis ulcerosa
 - Sprue
 - Fett- bzw. Cholesterin-Aufnahme Hemmer

Andere Ursachen

- **Stillen**
- **Lebererkrankungen**
- **Chronische Niereninsuffizienz**
- **Primärer Hyperparathyreoidismus**
- **Medikamentös**
 - Glucocorticoide reduzieren die Wirkung des Vitamin D
 - Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin beschleunigen Vitamin D Abbau

Beurteilung des Vitamin D Status – Messung von 25(OH)-Vitamin D₃

- **Beste Beurteilung des Vit. D Status**
- **Halbwertszeit von drei Wochen**
 - 1,25(OH)D₃ nur wenige Stunden
- **Reflektiert Vitamin D-Einnahme & UVB Exposition**
- **Cave:**
 - Assay Variabilität
 - Verschiedene Assays
 - Keine internationale Standardisierung



Definition des Vitamin D Mangels

Vit 25(OH)D3 Konsequenz

	ng/ml	nmol/l	
Normal	>30	>75	
Vit D-Insuffizienz	20-30	50-75	Erhöhter PTH-Wert Knochenresorption erhöht
Vit D-Mangel	<20	<50	Erhöhter PTH-Wert Osteoporose, BMD↓
Schwerer Mangel	<6	<15	Osteomalazie

Definition der Vitamin-D-Insuffizienz

25(OH)-Vitamin D3 – Grenzwert, welcher vermehrte PTH-Sekretion stimuliert

Kein internationaler Konsens

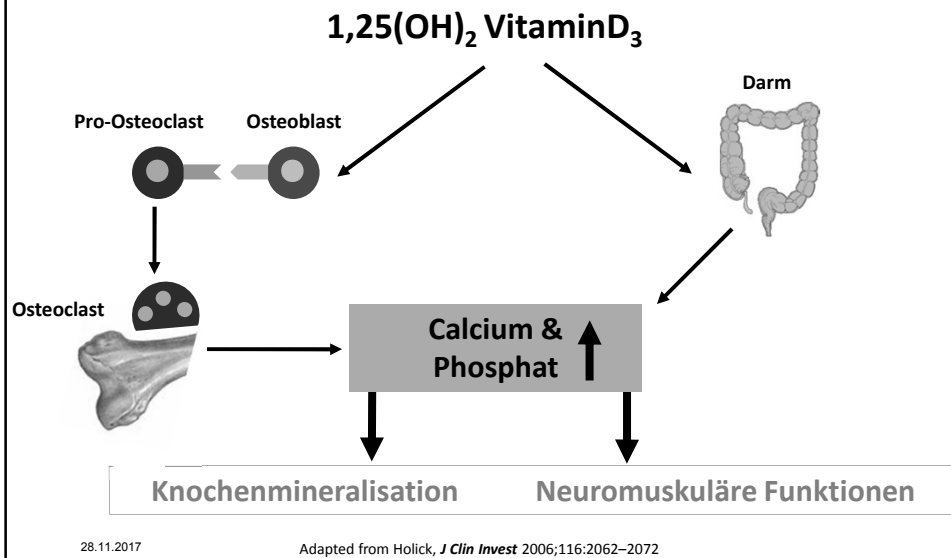
28.11.2017

Effekte des Vitamin D



28.11.2017

Wirkung auf Knochen- und Mineralstoffwechsel



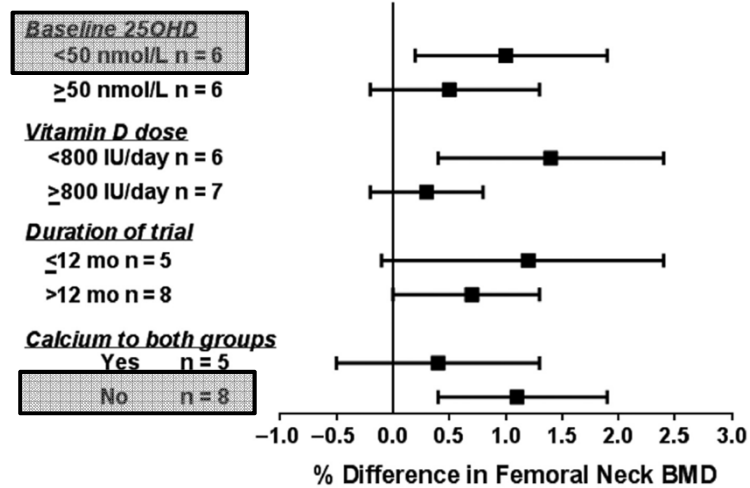
Rachitis (Osteomalazie) – Vitamin Mangel

- **Symptome**
 - Diffuse Knochenschmerzen
 - Muskelschwäche
- **Klinische Befunde**
 - Varus-Stellung der Beine ('O')
 - Carpopedal-Spasmen – Trousseau/Chvostek Zeichen
- **Radiologie**
 - Inadäquate Mineralisierung des Osteoids – Fischwirbelkörper
 - Looser Zonen



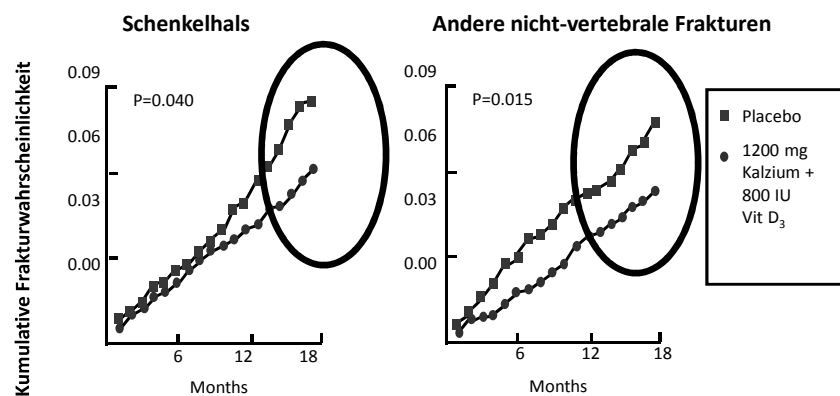
28.11.2017

25-OH-Vit D3 und Knochendichte



28.11.2017

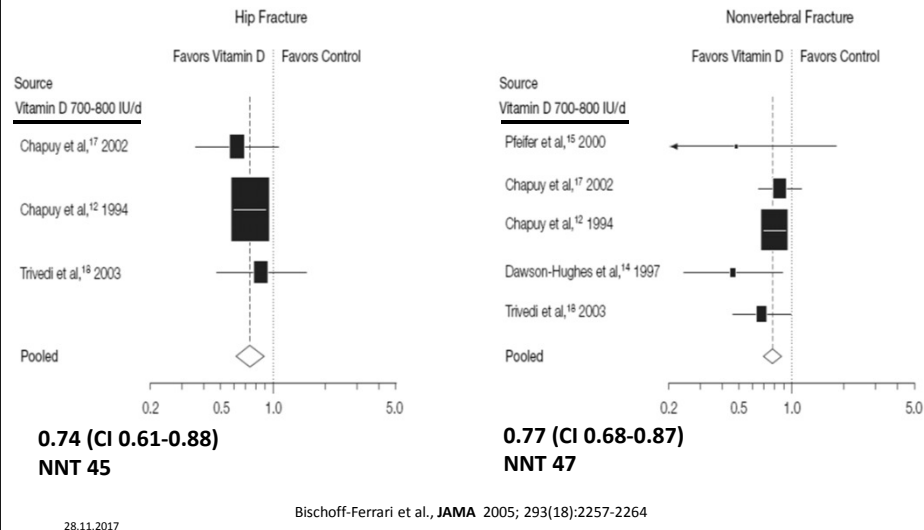
Frakturrate mit Kalzium & Vitamin D vs Placebo



28.11.2017

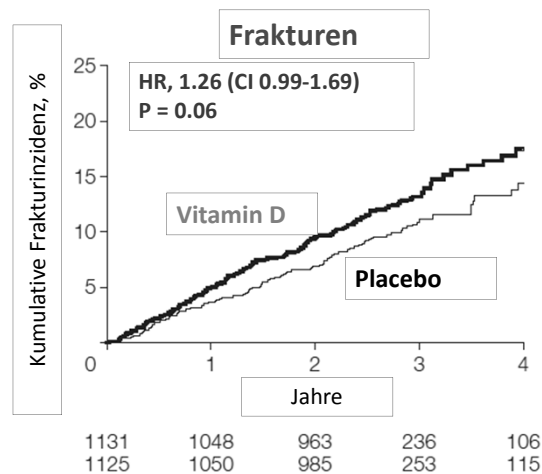
Chapuy M. et al., *NEJM*.1992; 327:1637-1642

25-OH-Vit D3 und Fraktur-Prävention



Effekt von Vitamin D alleine auf Frakturrate

500'000 U Vitamin D i.m. versus Placebo 1x/Jahr



Vitamin D und Muskulatur

Klinische Evidenz für Vitamin D-Myopathie

- **Proximale Muskelschwäche**
 - Mühe aus einem Stuhl aufzustehen
 - Treppensteigen nicht mehr möglich
 - Gangstörungen - Watschelgang
- **Diffuse Muskelschmerzen**

28.11.2017

Vitamin D & Muskel Morphologie

1000 U Vitamin D2 über 2 Jahre bei Frauen mit Schlaganfall

	Placebo Gruppe	Vitamin D2 Gruppe
25(OH)D ng/ml	9.8 $\pm$ 1.4 5.3 $\pm$ 1.1	9.8 $\pm$ 1.2 33.4 $\pm$ 3.3
Muskelkraft Score	4.6 $\pm$ 1.5 3.5 $\pm$ 1.1	4.7 $\pm$ 1.8 6.9 $\pm$ 1.1
Typ I Faser μ m	50.8 $\pm$ 3.6 49.2 $\pm$ 2.6	50.8 $\pm$ 3.3 49.3 $\pm$ 2.9
Typ II Faser μ m	12.7 $\pm$ 2.8 9.8 $\pm$ 2.3	12.6 $\pm$ 2.9 24.3 $\pm$ 4.4
% of Typ II Fasern	7.0 $\pm$ 1.9 5.3 $\pm$ 1.8	7.0 $\pm$ 1.9 20.4 $\pm$ 3.5

59% Reduktion der Stürze

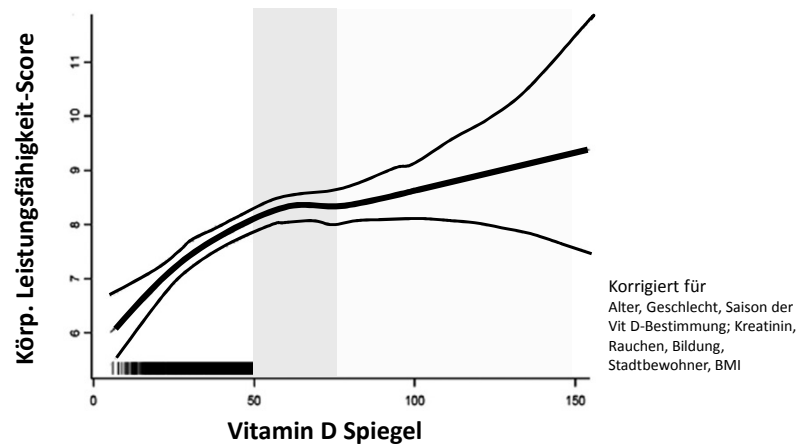
(95% CI, 28-81%; p = 0.003)

28.11.2017

Sato Y. et al; *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 187-192

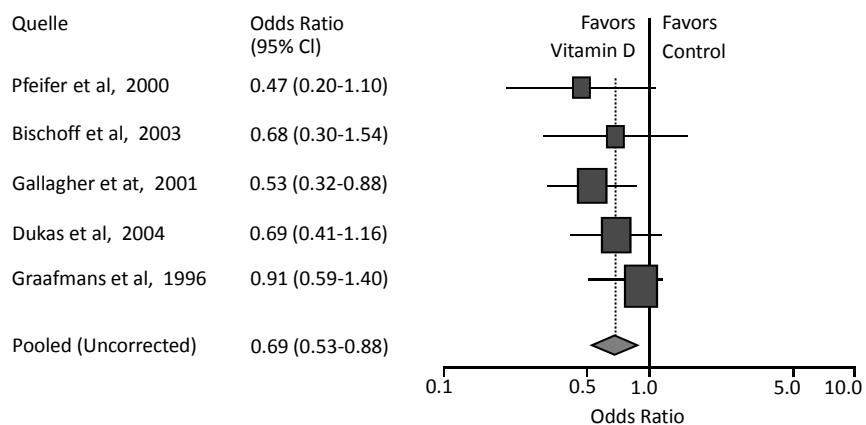
Vitamin D & körperliche Leistungsfähigkeit

Assoziation zwischen Vitamin D & Leistungsfähigkeit bei älteren Personen zwischen 65-88 Jahre



Kuchuck, N. O. et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1244-1250

Vitamin D verhindert Stürze - Metaanalyse



Bischoff-Ferrari H et al *JAMA.* 2004;291(16):1999-2006,

Vitamin D und Stürze - Review

- **The effects of vitamin D on falls remain to be confirmed in a large dose-ranging clinical trial.**
- **The effects of vitamin D on physical performance are inconsistent and may depend on the baseline serum 25OHD level.**

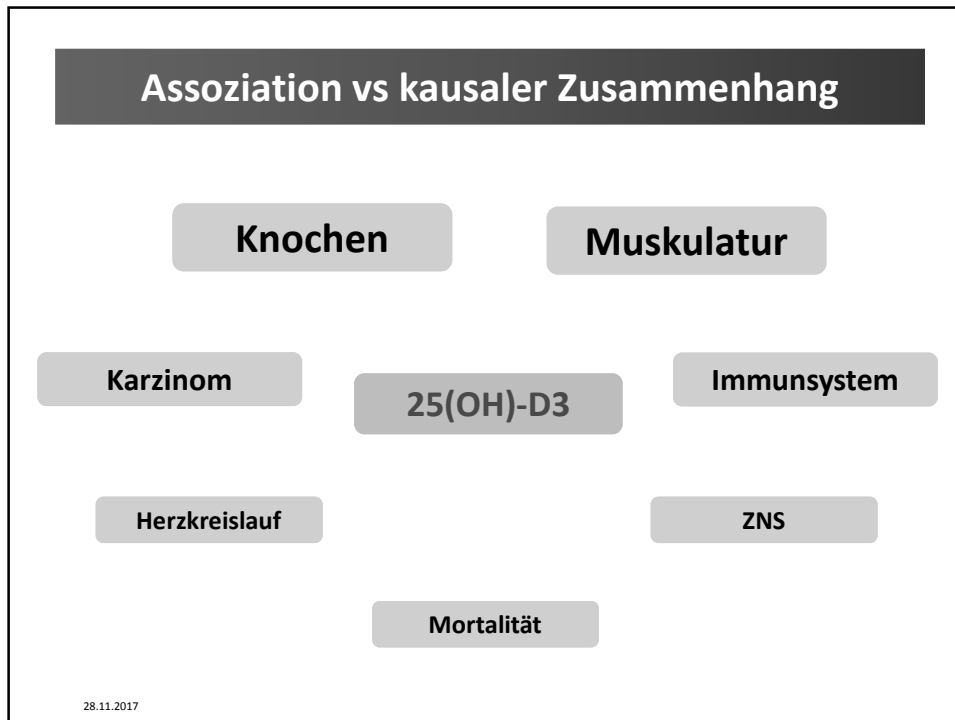
Dhaliwal R. et al *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2017; 46: 919–933

Vitamin D & Muskulatur / Stürze

Offene Fragen - Fazit

- **Welche Subgruppe von Patienten profitieren?**
- **Welches ist der optimale Vitamin D-Zielbereich?**
- **Mittlere und hochdosierte Vit-D Interventions-Studien mit Vit-D Baseline und präziser Messung von klaren Ergebnissen**
- **Lang anhaltender Vit-D Mangel ist schädlich für die Muskelfunktion**

28.11.2017



Vitamin D & Karzinomrisiko

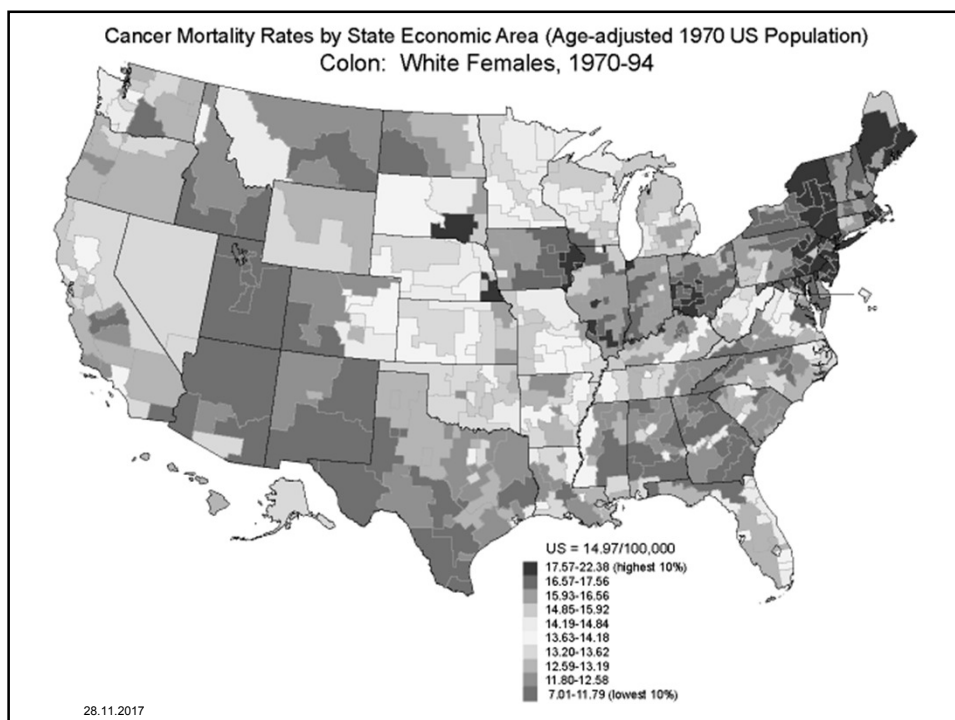
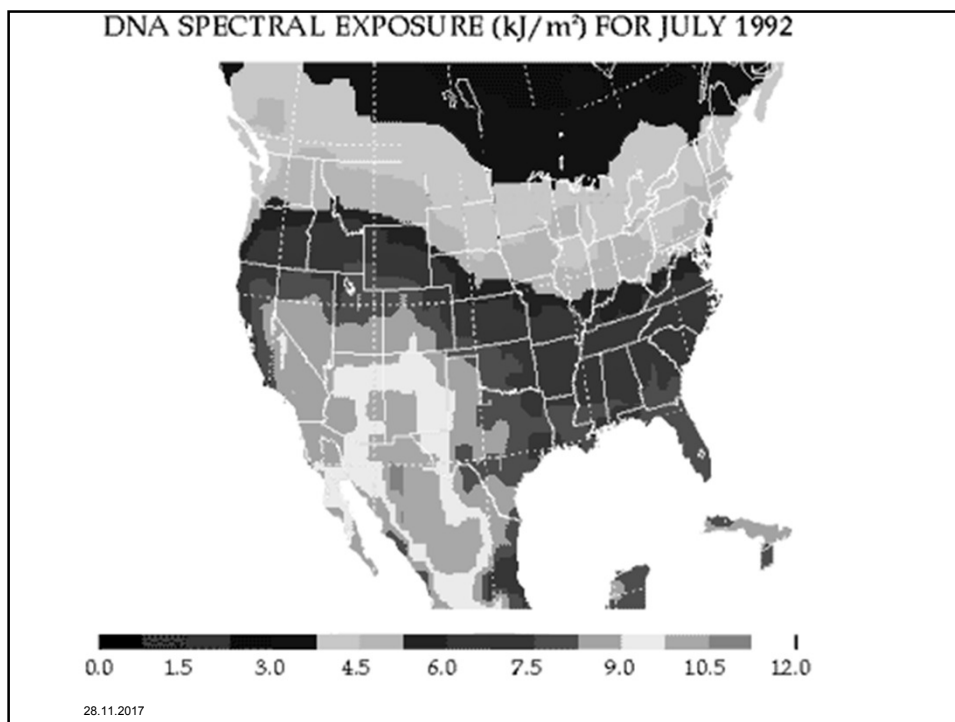
1,25 (OH)₂ Vitamin D₃

- Antiproliferative Effekte
- Fördert Zell-Differenzierung
- Induziert Apoptose
- Hemmt Telomerase Expression
- Unterdrückt Tumor-induzierte Angiogenese

25 (OH) Vitamin D₃

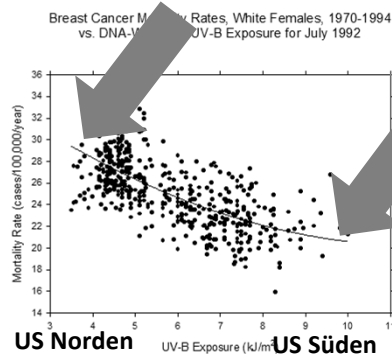
Assoziation zwischen Hypovitaminose D & Karzinom

28.11.2017

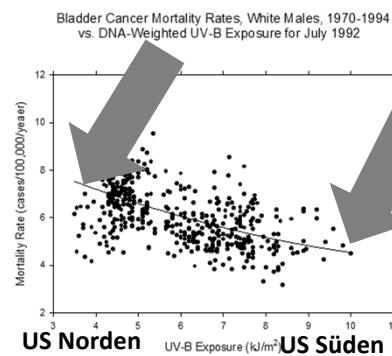


Vitamin D zur potentiellen Karzinom-Prävention – Evidenz aus UV-Exposition in den USA

Mortalität Mamma-Ca



Mortalität Urothel-Ca



X-Achse: Satelliten UVB Messung über den grossen US-Städten
Y-Achse: Jährliche Todesrate pro 100'000 Einwohner

28.11.2017

Grant W.B. Cancer, 2002. 94(6):1867-75

Vitamin D & Risiko für kolorektale Karzinome

Nested Case Control Studie bei Frauen in der Nurses Health Study

Quintile	25(OH)D (ng/mL)		Cases/ controls [†]	OR [‡]	Multivariate OR (95% CI) [§]
	Medians*				
	Lab 1	Lab 2			
1	14.9	17.4	53/77	1.00	1.00
2	19.6	24.8	47/79	0.87	0.93 (0.53–1.63)
3	24.1	29.6	35/75	0.70	0.79 (0.44–1.40)
4	27.9	34.5	29/77	0.52	0.58 (0.31–1.07)
5	35.3	44.5	29/75	0.53	0.53 (0.27–1.04)
<i>P</i> for trend				0.01	0.02

Vit D > 75 nmol/l ist mit 47% tieferen Risiko assoziiert im Vergleich zu Vit D < 40 nmol/l

28.11.2017

Feskanich D et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(9):1502-8

PD Dr. Michael Brändle, M.Sc.

Vitamin D & Karzinom - Schlussfolgerung

- **Vitamin D Mangel ist mit einem erhöhtem Karzinom-Risiko und Mortalität assoziiert.**
- **Vitamin D-Supplementation reduziert vielleicht das Karzinom-Risiko und Mortalität und verbessert evtl. das Überleben nach Karzinom.**
- **Ziel: 25(OH)Vitamin D3 > 75-100 nmol/l**
- **Bisher keine grossen randomisierten Studien, die mit einer Vitamin D-Supplementation eine Reduktion des Karzinom-Risikos erreichten.**

28.11.2017

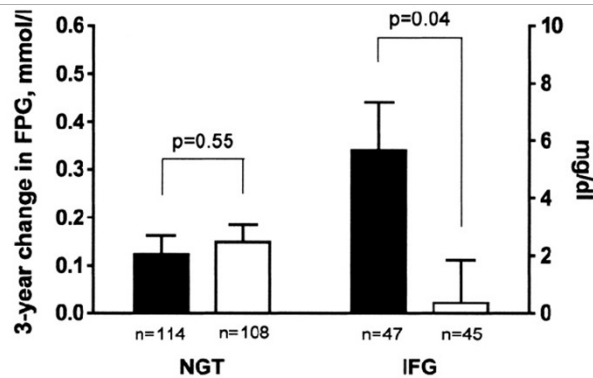
Vitamin D & Diabetes mellitus Typ 2

- **Vitamin D spielt eine wichtige Rolle bei der Insulinsekretion und der Insulinsensitivität**
 - **Vitamin D Receptor an der β -Zelle**
 - **Vit D-Mangel assoziiert mit verminderter Insulinsekretion**
 - **Verbesserte Insulinsekretion durch 1,25 Vit D3**
 - **Vit D beeinflusst positiv die Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel**
 - **Serum Vit D-Spiegel ist mit Insulinsensitivität assoziiert.**

28.11.2017

Vitamin D & Gestörte Glucosetoleranz

314 Personen mit NGT oder gestörter Nüchternglucose
500mg Ca & 700IU Vitamin D3 über 3 Jahre versus Placebo



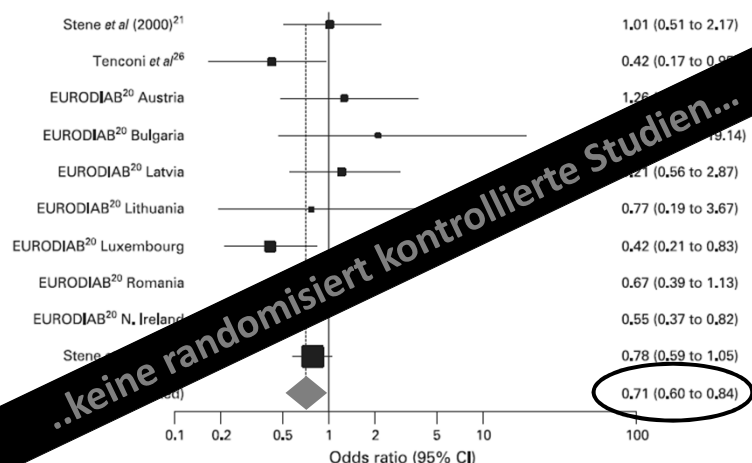
Kombinierte Kalzium-Vitamin D Gabe mit geringerem Anstieg der Nüchtern Plasmaglukose (0.02 ± 0.09 vs. 0.34 ± 0.11 mmol/l $p = 0.042$)

28.11.2017

Pittas A.G. et al., *Diabetes Care* 2007;30:980-986

Vitamin D & Typ 1 Diabetes

Meta-Analyse: Vitamin D im Frühkindesalter



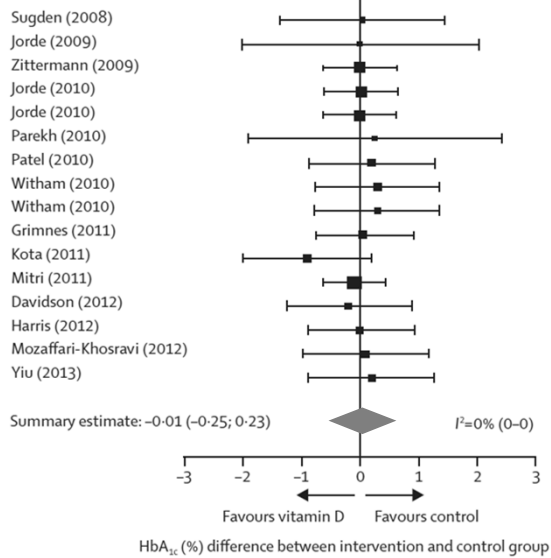
Risikoreduktion eines Typ 1 Diabetes um 29%

28.11.2017

Zipitis CS et al., *Arch Dis Child* 2008;93:512-517

Vitamin D & Blutzuckerkontrolle

Randomised trials



28.11.2017

Autier Ph. et al., *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 76-89

Assoziation versus kausaler Zusammenhang

Knochen

Muskulatur

Karzinom

25(OH)-D3

Immunsystem

HerzKreislauf

ZNS

Mortalität

28.11.2017

Vitamin D - Substitution

- **Welche Präparate?**
- **Wie? Ladedosis? Kontinuierlich?**
- **Dosis?**
- **Zielwerte**

Cave kein internationaler Konsens bezüglich Dosis und Zielwerte

Kalzium - Substitution

Empfehlung

- 1000mg Calcium tgl.

Primär nutritiv

- Mineralwasser (z.B. Farmer, Eptinger, Valser)
- Milchprodukte (Käse, Milch, Joghurt)

Faustregel:



- **Differenz mit Calcium-Tabletten ergänzen**

Vitamin-D haltige Nahrungsmittel

- **Leber**



- **Fisch**



- **Eier**



Vitamin-D3-Substitution

Vitamin-D3-Monotherapie

- Tropfen po
- Ampulle po, im

Kombinierte Vitamin-D- und Calciumpräparate

- Präparate mit halber Tagesdosis
- Präparate mit Tagesdosis = forte Präparate
- in Form von Tbl., Kautbl., Lutschtbl. Brausetbl, Pulver
- verschiedene Zusatz-/Hilfsstoffe

Vitamin-D3-Präparate

Vitamin-D3-Monotherapie

- Vi-De 3 Tropfen (1 Tropfen = 100 I.E.)
- Vitamin-D3 Streuli (1 Tropfen = 100 I.E.)
- Vitamin-D3 Wild ölige Lösung (1 Tropfen = 500 I.E.)
- Ampulle à 300'000 I.E.

Kombinierte Kalzium- / Vitamin D3-Präparate

- Dosis: mg Kalzium / I.E. Vitamin D3

Korrektur des Vitamin-D-Mangels

Vitamin D-Dosis abhängig von

- Ausgangswert des 25(OH) Vitamin D3
- Körpergewicht
- Adherence
- Genetische Faktoren
- Absorption

Tägliche Gabe versus intermittierende Gabe ?

- Kontroverse / keine Empfehlung
- Maximale Einmaldosis 300'000 – 600'000 I.E.

Korrektur des Vitamin-D-Mangels

Berechnung der initialen Ladedosis

$$\text{Dosis (U)} = 40 \times (75 - \text{Serum 25-OH-VitD3}) \times \text{KG}$$

Beispiele:

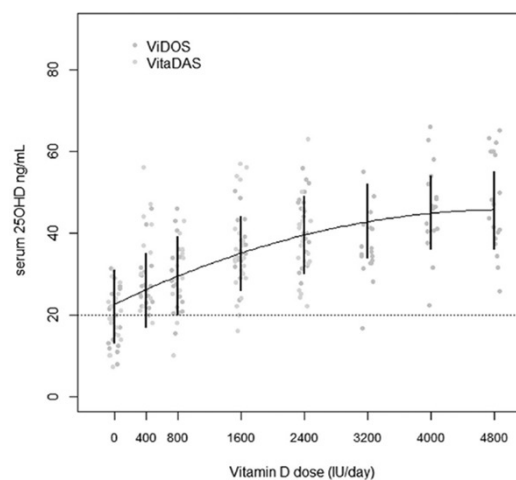
KG 80kg, 25OH-D3-Wert 25nmol/l → **160'000 I.E.**

KG 50kg, 25OH-D3-Wert 35nmol/l → **80'000 I.E.**

L. van Groningen et al. *European Journal of Endocrinology* 162 805–811; 2010

Korrektur des Vitamin-D-Mangels

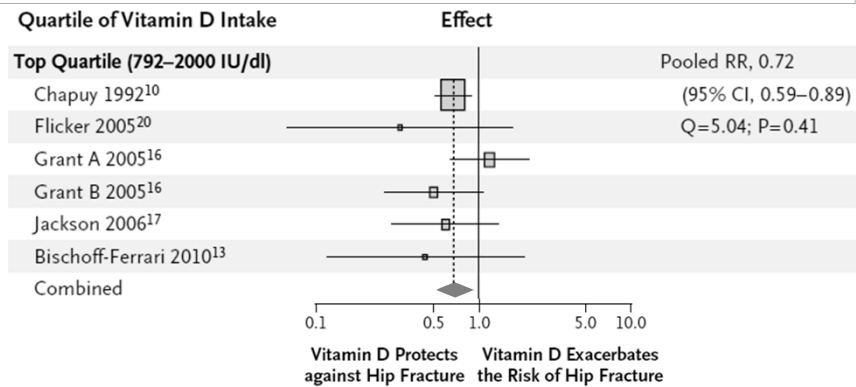
Anstieg des Vitamin D-Spiegels unter Vit D - Gabe



Smith L.M. et al *Endocrinol Metab Clin N Am*; 2017, 46:871–884

Wieviel Vitamin-D?

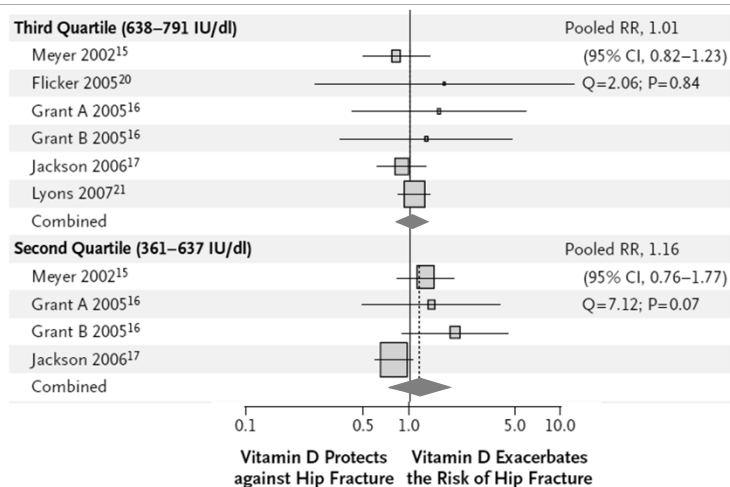
Risiko für Schenkelhals-Frakturen



Bischoff-Ferrari HA et al. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.

Wieviel Vitamin-D?

Risiko für Schenkelhals-Frakturen



Bischoff-Ferrari HA et al. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.

Vitamin-D3-Erhaltungsdosis

Nach Korrektur des Vitamin D-Mangels

- Erhaltungsdosis von 800 I.E. (–2000 I.E.) Vitamin D3 / Tag
- Individuell Dosis bis 4000 I.E. / Tag steigern
- Keine Nebenwirkungen bis 10'000 I.E. / Tag

Zielwert 25(OH) Vitamin D3

- (50) - 75 bis max. 160 nmol/l
- > 220 nmol/l Gefahr der Hyperkalzämie

Zusammenfassung Vitamin D

- Vitamin D-Mangel bei Osteoporose, Osteomalazie, rezidivierenden Stürzen und Risikofaktoren suchen.
- Vitamin D3 Substitution (25(OH) Vitamin D3 >50nmol/l) und Kalzium reduziert Frakturrate signifikant.
- Vitamin D3 Substitution reduziert vielleicht die Sturzhäufigkeit.
- Effekte auf andere chronische Erkrankungen sind bis jetzt nicht bewiesen und eher spekulativ.
- Erhaltungsdosis von 800 I.E. (–2000 I.E.) Vitamin D3 / Tag