

Wissen



teilen
vermitteln
lernen
fördern

Vitamin D oder Wozu die Sonne? – CME-Fortbildung zur Labordiagnostik und Therapie

Dr. med. Rainer Burkhardt
Beratender Arzt der Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen
Bezirksstelle Oldenburg

Einleitung

In den letzten Jahren hat das Interesse an Vitamin D deutlich zugenommen. Eine Fülle von wissenschaftlichen und populärwissenschaftlichen Publikationen sowie Gesundheitsratgebern ist zu dem Thema erschienen. Neben den bekannten Wirkungen auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel werden dem Vitamin D weitere gesundheitsförderliche Wirkungen bis hin zu einer Hemmung des Alterns¹ zugeschrieben. Ohne dass die Häufigkeit der klassischen Vitamin-D-Mangel-Krankheiten Rachitis und Osteomalazie zunimmt, wird unter Bezugnahme auf sogenannte Optimalwerte ein weit verbreiteter Vitamin-D-Mangel konstatiert und ein mehr oder weniger gezieltes laborchemisches Screening propagiert.²

Das Screening wird teilweise als Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten. Aber auch die Erbringung der entsprechenden Laborleistungen zu Lasten der GKV ist stark (exponentiell) angestiegen. Die jährliche Steigerungsrate beträgt im Mittel 34 Prozent (Abbildung 1). Der überwiegende Teil der Vitamin-D-Supplemente wird privat gekauft, da sie als rezeptfreie Medikamente Erwachsenen nur für die in der Anlage I der Arzneimittel-Richtlinien genannten Ausnahmeindikationen auf Kassenrezepten verordnet werden dürfen.

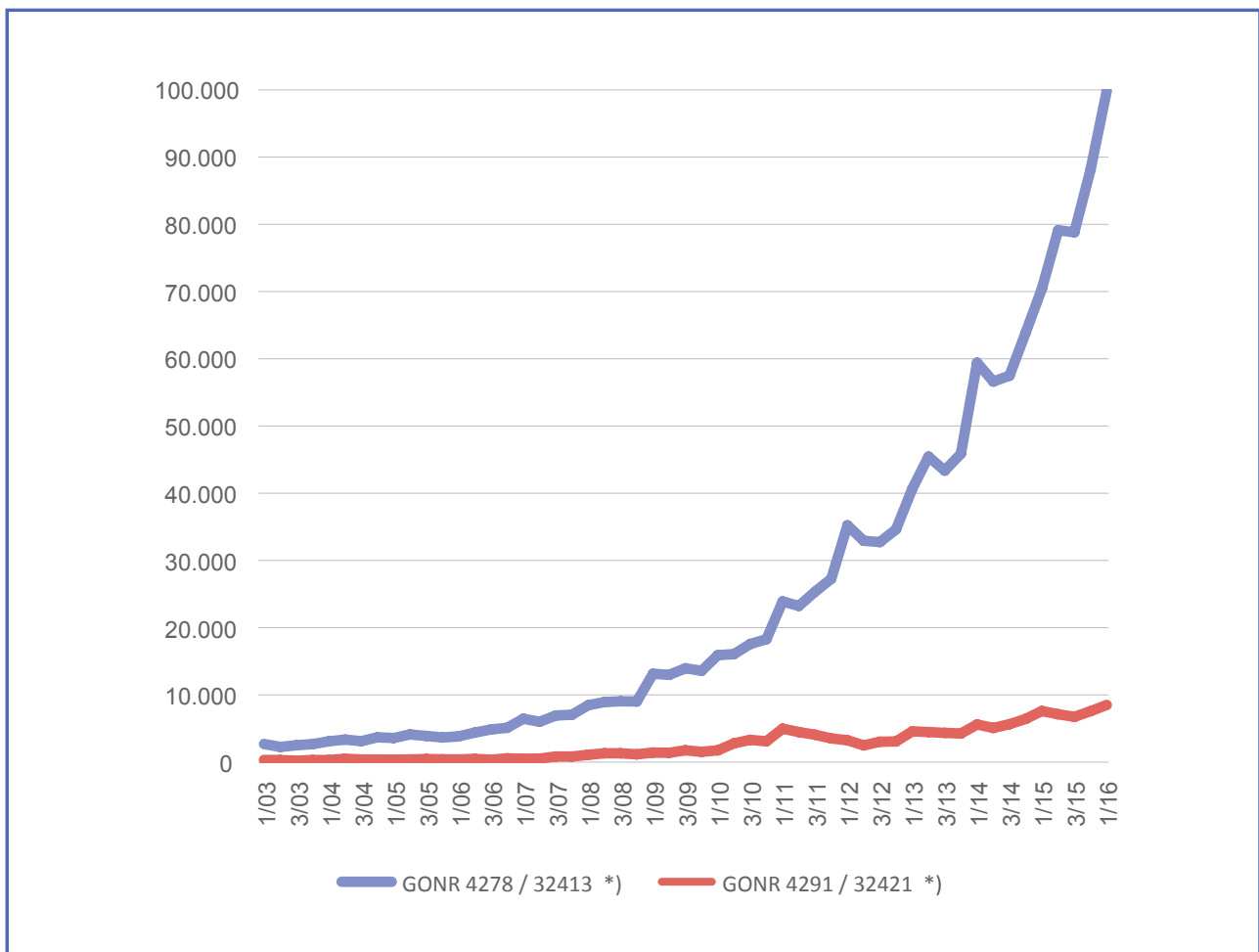


Abbildung 1: Anzahl der über die Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen abgerechneten ambulanten Laborleistungen zur Bestimmung von 25-Hydroxy-Cholecalciferol (blau) und 1,25 Dihydroxy-Cholecalciferol (rot) je Quartal von 2003 bis zum 1. Quartal 2016. *) 1/03 bis 1/05 GONR 4278 / 4291

Die Entwicklung in anderen Ländern ist ähnlich.^{3,4} Sie wird von kritischen Stimmen begleitet.⁵ Für einen großen Teil der mit einem Vitamin-D-Mangel oder einer „Vitamin-D-Insuffizienz“ in Verbindung gebrachten Erkrankungen liegen nur Daten über Assoziationen in Beobachtungsstudien vor. Diese haben oft widersprüchliche Ergebnisse. Es ist nicht möglich, alle wichtigen Einflussfaktoren zu antizipieren und zu berücksichtigen. Selbst bei der Assoziation zu osteoporotischen Frakturen gibt es offene Fragen. Die Frage nach dem Nutzen einer mehr oder weniger hoch dosierten Vitamin-D-Supplementation lässt sich mit Hilfe der Beobachtungsstudien nicht klären.

Dieser Fortbildungsartikel ist eine Aktualisierung einer 2013 im Niedersächsischen Ärzteblatt erschienenen Arbeit.⁶ Aus dem riesigen Informationsangebot zu Vitamin D soll Nützliches und Gesichertes herausgefiltert werden. Die Thematik reicht von der Biochemie über die Physiologie, Pathophysiologie, Laborchemie und Epidemiologie bis hin zu klinischen Studien. Die Besonderheiten, die sich für die pharmakologische Beeinflussung des Calcium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsels im Zusammenhang mit Nierenerkrankungen ergeben, können hier nicht erörtert werden.

Biochemie

Vitamin D ist eigentlich kein Vitamin, sondern ein Prohormon, das im menschlichen Körper gebildet werden kann. Im Allgemeinen wird der Vitamin-D-Bedarf überwiegend endogen durch die Bildung in der Haut gedeckt (80–85%) und nur zu einem kleinen Teil aus der Nahrung. Nur wenige Nahrungsmittel enthalten von Natur aus in nennenswertem Umfang Vitamin D, vor allem Leber, Fisch, Eigelb, Butter und Käse und Shiitake-Pilze.

Für die Bildung von Vitamin D in der Haut aus 7-Dehydrocholesterin, dem letzten Zwischenprodukt der Cholesterinbiosynthese, wird die UV-B-Strahlung des Sonnenlichts benötigt.⁷ Durch Photolyse des B-Rings entsteht nicht-enzymatisch ein Secosteroid, Vitamin D₃ (Abbildung 2). Das in Pilzen vorkommende Vitamin D₂ wird trotz der Unterschiede in der Seitenkette im Körper wie Vitamin D₃ metabolisiert. Im Folgenden werden mit „Vitamin D“ jeweils beide Komponenten angesprochen. Vitamin D und seine Metaboliten einschließlich der hormonell aktiven Form sind stark lipophil. Sie liegen im Blutplasma fast vollständig proteingebunden vor, überwiegend an das Vitamin D bindende Protein (DBP), daneben mit geringerer Affinität auch an Albumin. Die Aufnahme des in der Haut gebildeten Vitamin D₃ in die Zirkulation hält nach einer kurzen Sonnenexposition mehrere Stunden an.

Die Verteilung von Vitamin D im Organismus und ihre Kinetik sind nicht restlos aufgeklärt. Neu gebildetes und mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin D wird teilweise unverändert mit der Galle ausgeschieden.⁸ Ein weiterer Anteil wird im Fettgewebe, der Leber und der Muskulatur gespeichert⁹ und bei sinkenden Plasmakonzentrationen wieder abgegeben.

Vitamin D hat selber keine biologischen Wirkungen. Es ist die Vorstufe des Hormons 1 α ,25-Dihydroxy-Vitamin D (1 α ,25(OH)₂D). Für die Aktivierung sind zwei durch Enzyme des Cytochrom P450 (CYP) Systems katalysierte Hydroxylierungsschritte erforderlich.¹⁰ Zunächst erfolgt in der Leber die Hydroxylierung an der Position 25 durch die mikrosomale CYP2R1. Es entsteht 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D).

25(OH)D ist der wichtigste zirkulierende Vitamin-D-Metabolit. Er wird in der Niere durch die 1 α -Hydroxylase (CYP27B1) in die hormonell aktive Form 1 α ,25(OH)₂D umgewandelt. Dieser Schritt unterliegt einer Regulierung durch Parathormon, Calcium, Phosphat und FGF-23 (fibroblast growth factor 23 – ein in Knochenzellen gebildetes Peptidhormon, das bei der Regelung des Phosphathaushaltes beteiligt ist). Parathormon steigert die Synthese von 1 α ,25(OH)₂D. Calcium, Phosphat, und FGF-23 wirken hemmend.¹⁰

Das $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ abbauende Enzym ist CYP24A1. CYP24A1 wird unter anderem durch Calcitonin, aber auch durch $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ selber induziert. Das scheint ein zusätzlicher Schutzmechanismus vor einem übermäßigen Anstieg des $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegels bei erhöhter Verfügbarkeit der Vorstufe $25(\text{OH})\text{D}$ zu sein. Die Inaktivierung beginnt mit einer Hydroxylierung in Position 24. In vier sequentiellen durch dasselbe Enzym katalysierten Oxidati-

onsschritten entsteht aus $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ die stärker wasserlösliche, biliär ausgeschiedene Calcitroinsäure.¹¹ CYP24A1 katalysiert auch den Abbau von $25(\text{OH})\text{D}$ zu 1-Desoxycalcitroinsäure. Somit induziert $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ nicht nur seinen eigenen Abbau, sondern begrenzt auch die Verfügbarkeit seiner Vorstufe¹² und reduziert auf diese Weise das Risiko einer Vitamin-D-Intoxikation.

Physiologie

Die wesentliche physiologische Funktion der hormonell aktiven Form von Vitamin D ist die Regelung der Konzentrationen des ionisierten Calciums und des anorganischen Phosphats in der extrazellulären Flüssigkeit. Eine hohe Präzision der Regelung des extrazellulären Calciumspiegels ist für die Funktion von Calcium als intrazellulärem Botenstoff in fast allen Zellen erforderlich. Abweichungen machen sich besonders in Nerven- und Muskelzellen als Übererregbarkeit bei Hypocalciämie und reduzierte Erregbarkeit bei Hypercalciämie bemerkbar. Auch für extrazellulär ablaufende enzymatische Reaktionen wie die Blutgerinnungskaskade wird Calcium als Cofaktor in einem definierten Konzentrationsbereich benötigt.

Darüber hinaus muss das Produkt aus den Konzentrationen von Calcium und Phosphat nahe an der Sättigungsgrenze gehalten werden. Das ermöglicht die Mineralisation von neu gebildetem Knochengewebe durch die Anlagerung an die Knochengrundsubstanz sowie die Bildung und das Wachstum von Hydroxylapatitkristallen. Das Konzentrationsprodukt muss in dem Rahmen bleiben, der die Verhinderung von ektopen Verkalkungen durch Kristallisationsinhibitoren (Citrat, ATP, Pyrophosphat, Glycosaminoglykane und spezielle Proteine) zulässt.¹³

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ reguliert die Calciumbilanz des Organismus durch eine Steigerung der Absorption des mit der Nahrung zugeführten Calciums aus dem Darm und der tubulären Rückresorption von Calcium in der Niere. Die obligaten Calciumverluste über

die Haut (Haare, Nägel, Schweiß und abschilfernde Zellen), den Darm (Sekrete und abgeschilferte Zellen) und die Niere betragen 240 bis 300 mg pro Tag. Sie müssen durch eine nutritive Calciumzufuhr ausgeglichen werden. Das mit der Nahrung aufgenommene Calcium wird normalerweise zu 25 bis 30 Prozent absorbiert. Die Absorption kann auf maximal 60 Prozent gesteigert werden.

Bei niedriger Calciumzufuhr kommt es zu einer verstärkten Ausschüttung von Parathormon, einem Abfall des Phosphatspiegels und einer Aktivierung von Vitamin D. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ induziert in Verbindung mit dem reduzierten Phosphatspiegel die Knochenresorption. Knochensubstanz dient bei negativer Calciumbilanz als Reserve zur Aufrechterhaltung des Calciumspiegels in der extrazellulären Flüssigkeit/dem Blutplasma.

Die hormonale Wirkung von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ wird über einen nukleären Rezeptor (VDR) vermittelt. VDR kommt in verschiedenen Organen vor und kann die Expression zahlreicher Gene regulieren, die nur zu einem kleinen Teil in Bezug zur Calciumhomöostase stehen. Da viele Organe auch über die Möglichkeit der Aktivierung von $25(\text{OH})\text{D}$ durch 1α -Hydroxylasen verfügen wird eine parakrine Funktion von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ vermutet. Dazu gehört beispielsweise die proliferationshemmende und differenzierungsfördernde Wirkung auf Keratinozyten, die bei der topischen Behandlung der Psoriasis mit dem Vitamin-D-Analog Calcipotriol genutzt wird.¹⁴

Pathophysiologie

Ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel führt zum Versagen der Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts. Mangels Substrat kann in der Niere nicht ausreichend $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ gebildet werden. Die klassischen Krankheitsbilder des Vitamin-D-Mangels sind Rachitis und Osteomalazie. Es handelt sich um Störungen der Mineralisation der im Rahmen des Knochenwachstums bzw. der physiologischen Knochenumbauprozesse neugebildeten Knochengrundsubstanz (Osteoid). Zunächst kann bei Vitamin-D-Mangel der Plasma-Calcium-Spiegel bei erniedrigtem Phosphat aufrechterhalten werden. Das Calcium-Phosphat-Produkt liegt jedoch so weit im löslichen Bereich, dass auch die Anlagerung an Hydroxylapatit-Kristallisationskeime verzögert ist. In schweren Fällen mit weitgehendem Fehlen des Vitamin-D-Hormons $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ wird die Calcium-Reserve des Knochens nicht ausreichend mobilisiert. Das Plasmacalcium sinkt unter das für die Aufrechterhaltung neuromuskulärer Funktionen erforderliche Minimum und es kommt zur hypocalciämischen Tetanie (typisch: Carpopedalspasmen).¹⁵

Zum Krankheitsbild der Rachitis gehören eine motorische Entwicklungsverzögerung, muskuläre Hypotonie und Deformierungen des wachsenden Skeletts, typischerweise eine Verdickung der Handgelenke und Verkrümmungen der langen Extremitätenknochen. Die radiologischen Charakteristika sind verbreiterte Epiphysenfugen und becherförmig aufgetriebene Metaphysen mit unregelmäßigen Konturen.¹⁶ Bei Säuglingen kann primär eine hypocalciämische Symptomatik mit Krampfanfällen, Tetanien, apnoischen Episoden und cardiogenem Schock auftreten.^{17,18}

Zur Osteomalazie kommt es in Folge eines Vitamin-D-Mangels nach Abschluss des Skelettwachstums. Eine Osteomalazie macht sich mit Knochenschmerzen und einer proximalen Muskelschwäche bemerkbar. Radiologisch finden sich in fortgeschrittenen Fällen ein reduzierter Mineralgehalt des Knochens und Pseudofrakturen (Loosersche Umbauzonen – vor allem im Schenkelhals, Schambein und den Rippen).¹⁶

Sonne oder Supplement

Der Vitamin-D-Bedarf wird bei Säuglingen und Kleinkindern nicht mit ausreichender Sicherheit über die Sonnenexposition und die Ernährung abgedeckt. Daher wird eine generelle Vitamin-D-Supplementation mit 400–500 Einheiten Vitamin D3 pro Tag bis zum zweiten erlebten Frühsommer empfohlen.¹⁹ Der Rückgang der Rachitis jenseits der von der Supplementation erfassten Altersgruppe wird der vermehrten UV-Exposition im Zusammenhang mit der Abnahme der Luftverschmutzung zugeschrieben.²⁰

Die hierzulande von April bis September vorherrschende Intensität der Sonneneinstrahlung und die üblichen Sonnenexpositionsgewohnheiten (Exposition eines Viertels der Körperoberfläche, das



Abbildung 2: Die Sonne (Quelle: de.fotolia.com)

entspricht Gesicht, Händen und Teilen von Armen und Beinen für 5 bis 25 Minuten täglich ohne Sonnenschutzmittel) gelten für die Vitamin-D-Versorgung der übrigen Bevölkerung als ausreichend.²¹ Eine Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin D ist in Deutschland rechtlich nicht zulässig (Ausnahme: Margarine). Der Bedarf in den Wintermonaten wird durch das im Körper gespeicherte Vitamin D gedeckt. Für die Auffüllung der Speicher ist die Zahl der Tage mit Sonnenexposition wichtiger als die Zeitdauer der einzelnen Episoden. Die wichtigsten Einflüsse sind die Bekleidungsgehnheiten und die häufig mit einem bewegungsarmen Lebensstil oder Behinderungen einhergehende Vermeidung von Aufenthalten im Freien. In nördlicheren Ländern wird für die aus-

reichende Vitamin-D-Versorgung der Bevölkerung eine Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Vitamin D praktiziert.

Die potentielle Kanzerogenität der für eine ausreichende Vitamin-D-Bildung erforderlichen UV-B-Exposition gilt als vernachlässigbar.²² Die zur Hautkrebsvorbeugung empfohlenen Beschränkungen der Sonnenexposition müssen die ausreichende Vitamin-D-Bildung nicht beeinträchtigen.²³ Empfehlungen für die Vitamin-D-Zufuhr mit der Nahrung gehen grundsätzlich von einer minimalen Sonnenexposition und daher einer rein exogenen Versorgung aus, beispielsweise die Referenzwerte (Dietary Reference Intakes) des Institute of Medicine (IOM, jetzt National Academy of Medicine – NAM).²⁴

Der Vitamin-D-Bedarf

Das IOM hat in seinem 2010 veröffentlichten Bericht für alle Altersgruppen den durchschnittlichen Bedarf (EAR – Estimated Average Requirement) auf 400 E pro Tag geschätzt. Die empfohlene tägliche Zufuhr (Recommended Dietary Allowance = RDA) beinhaltet darüber hinaus eine altersabhängige Marge, die die Bedarfsdeckung für 97,5 Prozent der Bevölkerung bei adäquater Calciumzufuhr sichern würde. Die RDA beträgt 600 E pro Tag bis zum Alter von 70 Jahren, 800 E pro Tag ab 71 (wegen der höheren Streubreite des individuellen Bedarfs im Alter). Der mit einer Vitamin-D-Zufuhr in Höhe der RDA im Mittel in der Bevölkerung erreichte 25(OH)D Serumspiegel beträgt 20 ng/ml (= 50 nmol/l, Umrechnungsfaktor: ng/ml x 2,5 = nmol/l). Dieser Wert ist somit nicht die Untergrenze eines Normalbereiches, sondern eine Hilfe für die Kalkulation der täglichen Vitamin-D-Zufuhr, die auf Bevölkerungsebene als ausreichend anzusehen ist. Für die Ermittlung des Bedarfs wurden Daten zur Verhütung einer Osteomalazie, Veränderungen der Knochendichte und das Frakturrisiko herangezogen. Parathormonwerte wurden nicht als ausreichend validierte Surrogatparameter für die Vitamin-D-Wirkung angesehen.

Nur ein 25(OH)D-Spiegel unter 12 ng/ml ist laut IOM als Hinweis auf einen Vitamin-D-Mangel zu interpretieren. Aufgrund von Fehlinterpretationen wird häufig der Wert von 20 ng/ml als Untergrenze der wünschenswerten oder optimalen Vitamin-D-Versorgung angesehen. Ein 25(OH)D-Spiegel über 20 ng/ml bei 97,5 % der Bevölkerung wäre aber nur zu erreichen, wenn die empfohlene Zufuhr an die Grenze des potentiell toxischen Bereiches gesteigert würde.²⁵

Für die Festlegung einer Obergrenze der täglichen Vitamin-D-Zufuhr wurden durch das IOM über die klassische Toxizität hinaus Daten zu unerwünschten Ereignissen unter hochdosierter Supplementation herangezogen. Mehr als 4000 E pro Tag (ab 10. Lebensjahr) sollten demnach allenfalls in Studien mit entsprechender klinischer Überwachung verabreicht werden. Eine gesteigerte Inzidenz von Nierensteinen (0,35 vs. 0,30 pro 100 Patientenjahre) wurde in der randomisierten und kontrollierten WHI-Studie unter 400 E Vitamin D plus 1000 mg Calcium pro Tag als Sicherheitsparameter erfasst.²⁶

Zu viel des Guten?

Die sichere Dosierungsbreite von Vitamin D ist recht groß. Das beruht zum einen darauf, dass der Organismus über eine große Kapazität zur Abpufferung einer gesteigerten Zufuhr (hohe Vitamin-D-Bindungskapazität im Plasma und Speicherung im Fett- und in anderen Geweben) verfügt. Außerdem handelt es sich um eine inaktive Vorstufe. Sowohl die Umwandlung in das hormonell aktive $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ als auch dessen Abbau unterliegen einer Steuerung, die einer Vitamin-D-Intoxikation entgegenwirkt. Durch sehr hohe Zufuhr von Vita-

min D kann es dennoch zu Intoxikationen mit ausgeprägten und lang anhaltenden Hypercalciämien kommen.²⁷ Über Vitamin-D-Intoxikationen durch Herstellungsfehler und irreführende Beschriftung von Supplementen wurde berichtet.²⁸ Bei der Anwendung 1α -hydroxylierter Vitamin-D-Analoga wird die physiologische Kontrolle umgangen. Daher sind zur Vermeidung von Hypercalciämien Kontrollen des Calciumspiegels und Dosisanpassungen erforderlich.

Das Labor

Für die labormedizinische Erfassung eines Vitamin-D-Mangels oder einer Vitamin-D-Intoxikation wird im allgemeinen die $25(\text{OH})\text{D}$ -Bestimmung genutzt, da dieses Zwischenprodukt in 500 bis 1000-fach höherer Konzentration als $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ vorliegt. Außerdem unterliegt der $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel nicht der Feinjustierung zur Regulierung des Calciumhaushalts und zeigt aufgrund der längeren Halbwertszeit weniger Schwankungen. Laut EBM ist die Abrechnung der „ 25 -Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D)“-Bestimmung mittels Immunoassay möglich. In Deutschland findet sich Vitamin D2

in wenigen Arzneimitteln (z. B. Frubiase® Calcium forte 500 Trinkampullen), Vitamin-Supplementen für die parenterale Ernährung (Frekavit® fettlöslich und Vitalipid®) und Nahrungsergänzungsmitteln. Daher ist eine Messung wünschenswert, die $25(\text{OH})\text{D}_3$ und $25(\text{OH})\text{D}_2$ gleichermaßen erfasst. Störungen der Testergebnisse durch zirkulierende inaktive Vitamin-D-Isomere und -Metaboliten sowie durch die unterschiedliche Affinität der genetischen Varianten des Vitamin D bindenden Proteins (DBP) sind bekannt.²⁹

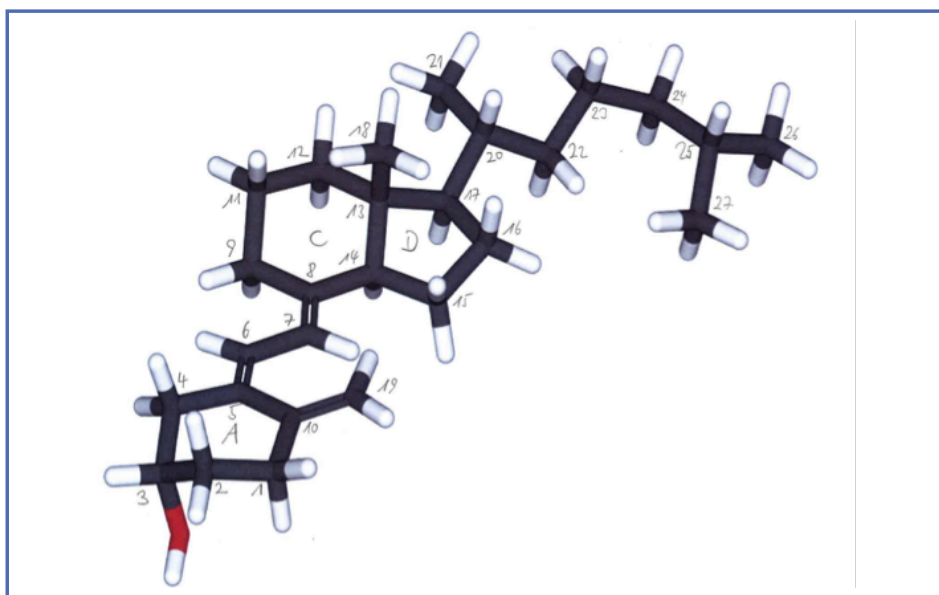


Abbildung 3:

Stabmodell der räumlichen Struktur von Vitamin D3 (Colecalciferol), planare Form, A-Ring in der β -Sessel-Konformation, erstellt von SBrool, Wiedergabe nach Wikimedia Commons mit Ergänzung der Ringbezeichnungen und der Kohlenstoff-Nummerierung entsprechend der Trime-thylsteroid-Nomenklatur; Kohlenstoff ist dunkelgrau, Wasserstoff weiß und Sauerstoff rot dargestellt.

In Vergleichsstudien der verfügbaren Messmethoden fallen erhebliche Abweichungen der Messergebnisse vom Zielwert auf.^{30,31} Diese Abweichungen beruhen zum Teil auf einer fehlenden Kalibrierung der Messmethoden. Aber auch bei Verwendung methodenspezifischer Referenzwerte kommt es häufig zu Fehlklassifikationen der Proben.

In Deutschland werden freiwillige Ringversuche für die Bestimmung von 25(OH)D₃ und 1 α ,25(OH)₂D₃ angeboten. Als Beispiel wird hier die Auswertung des Ringversuchs VT2/16 des Referenzinstituts für Bioanalytik referiert: Die Teilnehmer erhielten 2 Serumproben. Aus Probe A wurden 25(OH)D₃-Werte (bei Ausschluss von 4 Ausreißern) von 16 bis 34 ng/ml, aus Probe B (bei Ausschluss eines Ausreißers) Werte von 32 bis 98 ng/ml ermittelt. Als maximale zulässig gelten Abweichungen von 30 % vom methodenspezifischen Medianwert nach unten oder oben (<http://www.dgkl-rfb.de/cgi/surveys>). Je nach Labor und zugrundegelegtem Referenzbereich kann die Probe A bei Messergebnissen im Toleranzbereich als „Vitamin-D-Mangel“, „Vitamin-D-Insuffizienz“ oder „optimaler Bereich“ gewertet werden. Die Ringversuchsergebnisse für 1 α ,25(OH)₂D₃ zeigen eine vergleichbare Streuung.

Bei der labormedizinischen Abklärung von Symptomen, die auf Rachitis, Osteomalazie oder Hypocalciämie hinweisen, stehen Bestimmungen von Calcium, Phosphat, alkalischer Phosphatase

und Parathormon im Vordergrund. Die typische Laborkonstellation des manifesten Vitamin-D-Mangels ist der sekundäre Hyperparathyreoidismus mit einem Abfall des Serumphosphats. In ausgeprägteren Fällen kommt es zu einem Anstieg der alkalischen Phosphatase und schließlich zum Abfall des Calciums. Bei derartigen Konstellationen ist eine Bestimmung von 25(OH)D zur Sicherung oder zum Ausschluss eines ursächlichen Vitamin-D-Mangels angezeigt. Bei der Abklärung eines rachitischen Krankheitsbildes mit normwertigem oder hohem 25(OH)D ermöglicht die ergänzende Bestimmung von 1 α ,25(OH)₂D die Diagnose einer Vitamin-D-abhängigen Rachitis (1 α -Hydroxylase-Mangel mit niedrigem 1 α ,25(OH)₂D) oder einer Vitamin-D-resistenten Rachitis (Vitamin-D-Rezeptordefekt mit hohem 1 α ,25(OH)₂D).

Eine weitere Indikation für die differenzierte Vitamin-D-Labordiagnostik ist die Abklärung einer Hypercalciämie nach Ausschluss der weitaus häufigeren Ursachen – primärer Hyperparathyreoidismus und paraneoplastische Hypercalciämie. Bei normalem oder niedrigem 25(OH)D kann ein erhöhtes 1 α ,25(OH)₂D beispielsweise auf die Verursachung der Hypercalciämie durch eine granulomatöse Erkrankung (Sarkoidose und andere) hinweisen.³² Die mögliche Verursachung einer Hypercalciämie durch die Einnahme von 1 α -hydroxylierten Vitamin-D-Derivaten (z. B. Alfacalcidol) lässt sich am ehesten durch die Anamnese klären.

Was ist eigentlich normal?

Einem sinnvollen laborchemischen Screening auf latenten Vitamin-D-Mangel bei asymptomatischen Personen steht neben den Schwierigkeiten einer exakten Messung die fehlende Festlegung eines aussagefähigen Normbereiches entgegen.²⁵ Bei 25(OH)D handelt es sich um ein für die stringent geregelte Bildung eines Hormons erforderliches Substrat. Der wünschenswerte Bereich wäre somit derjenige, der jederzeit die Bildung der erforderlichen Menge 1 α ,25(OH)₂D ermöglicht. Die Steuerung der enteralen Calciumresorption als Parameter der Wirkung von 1 α ,25(OH)₂D bleibt bis zu 25(OH)D-Spiegeln von 20 nmol/l (8 ng/ml) erhalten.³³ Bei manifester Rachitis liegen die Spiegel im Allgemeinen unter 10 nmol/l.⁸

25(OH)D hat eine Plasmahalbwertszeit von 2 Wochen. Bei Berücksichtigung der Wiederauffüllung

aus gespeichertem Vitamin D beträgt die funktionelle Ganzkörperhalbwertszeit 2 bis 3 Monate,⁸ so dass Schwankungen im Tagesverlauf, beispielsweise durch Sonnenexposition, eher gering sind. Im Jahresverlauf ist mit einem Anstieg im Verlauf des Sommers³⁴ zu rechnen. Der sommerliche Normalbereich müsste so hoch angesetzt sein, dass die Bildung eines ausreichenden Vitamin-D-Speichers für den Winter wahrscheinlich ist, dürfte dann aber nicht für die Beurteilung der im Winter gemessenen Werte herangezogen werden.

Auch individuelle Faktoren spielen eine Rolle. An erster Stelle steht das durch den Lebensstil (und den Wohnort) bedingte unterschiedliche Ausmaß der Sonnenexposition. Außerdem wird beobachtet, dass Adipöse im Durchschnitt niedrigere 25(OH)D-Spiegel (21 ng/ml im Vergleich zu 23,9 ng/ml³⁵) haben, ohne dass sich daraus direkt negative gesundheitliche Konsequenzen ableiten lassen.³⁶ Osteoporotische Frakturen sind bei

Adipösen eher seltener. Nach Gewichtsabnahme steigt 25(OH)D im Blut vorübergehend an.³⁷ Nach bariatrisch-chirurgischen Eingriffen wurde andererseits eine erhöhte Frakturrate beobachtet.³⁸

Die physiologische Relevanz niedrigerer 25(OH)D-Spiegel bei ethnisch dunkelhäutigen Personen ist bislang nicht geklärt. Afroamerikaner haben trotz niedrigerer 25(OH)D-Spiegel eine bessere Calciumbilanz, eine höhere Knochendichte und weniger Hüftfrakturen als Weiße.³⁹

Normvarianten (Polymorphismen) in verschiedenen Genen beeinflussen über ihre Genprodukte den 25(OH)D-Spiegel: Am stärksten ist der Einfluss des Vitamin-D-bindenden Plasmaproteins (DBP), der 25-Hydroxylase CYP2R1 und der 7-Dehydrocholesterol-Reduktase.⁴⁰ Bislang lässt sich für die deutsche Bevölkerung im Alter von 35 bis 65 nur ein Drittel der individuellen Varianz der 25(OH)D-Spiegel aus den bekannten Einflussfaktoren erklären.⁴¹

Gesunde Knochen

Die Bedeutung von Vitamin D für die Knochengesundheit ist unumstritten. Sie beruht in erster Linie auf der Regulierung der Calciumhomöostase des Organismus. Fraglich ist, ob Vitamin D über die Vermeidung von Rachitis und Osteomalazie hinaus einen Beitrag zur Verhütung osteoporotischer Frakturen leisten kann. In epidemiologischen Untersuchungen und Beobachtungsstudien wurde wiederholt eine Assoziation von niedrigen 25(OH)D-Spiegeln mit Hüftfrakturen berichtet und durch Metaanalysen bestätigt. In randomisierten kontrollierten Studien konnte eine alleinige Vitamin-D-Supplementation die Frakturraten jedoch nicht senken.⁴² Möglicherweise ist ein niedriger 25(OH)D-Spiegel ein unspezifischer Marker für einen reduzierten allgemeinen Gesundheitszustand („frailty“), der auch als Komponente des Frakturrisikos angesehen werden kann. Stationär im Krankenhaus behandelte Patienten haben unabhängig

vom Grund der Aufnahme im Mittel niedrigere 25(OH)D-Spiegel als ambulant behandelte.⁴³

Die kombinierte Vitamin D und Calcium-Supplementation senkte nur bei gehfähigen Alten- oder Pflegeheimbewohnerinnen eindeutig das Risiko von Hüft- und anderen nichtvertebralen Frakturen.^{44,45} Für jüngere Personen und zu Hause lebende postmenopausale Frauen ohne vorangegangene Frakturen wurde 2013 von der amerikanischen Preventive Services Task Force, nach einer Auswertung der aktuellen Datenlage im Hinblick auf die Frakturprävention, keine generelle Empfehlung gegeben.⁴⁶ Die Notwendigkeit einer optimierten Versorgung mit Vitamin D (und Calcium) für Patienten, deren Osteoporose medikamentös (beispielsweise mit Bisphosphonaten) behandelt wird, oder die durch eine Glucocorticoid- oder antiepileptische Therapie frakturgefährdet sind, ist davon nicht berührt.

Sturzvermeidung

Der unsicheren Datenlage bezüglich der Frakturprävention durch Vitamin D wird häufig der vermeintlich besser gesicherte Nutzen zur Sturzprophylaxe gegenübergestellt. Die kanadische Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) hat 2016 in einer Übersicht die Evidenz bezüglich der Sturzprävention durch Vitamin-D-Supplemente bei älteren Heimbewohnern in Frage gestellt.⁴⁷ Eine sequentielle Metaanalyse fand keinen Einfluss von Vitamin-D-Supplementen mit oder ohne Calcium auf das Sturzrisiko bei in Heimen oder zu Hause lebenden Personen.⁴⁸ Von zukünftigen Studien kann angesichts der bereits vorliegenden umfangreichen Daten kaum eine Änderung dieser

Schlussfolgerung erwartet werden. Neuere Studien zeigen einen Trend zur Erhöhung des Sturzrisikos durch Strategien, die auf eine Anhebung des 25(OH)D-Spiegels auf über 30 ng/ml abzielen, insbesondere bei intermittierender hochdosierter Verabreichung.^{49–51} Die Datenlage für die Sturzprävention durch andere Maßnahmen ist wesentlich besser.⁵² Diese reichen von körperlichem Training, Beseitigung von Stolperfallen, verbesserter Beleuchtung, Reduzierung zentralnervös und orthostatisch beeinträchtigender Medikation bis zur gegebenenfalls auch operativen Verbesserung des Sehvermögens oder einer Schrittmacherimplantation bei vorliegender Indikation.⁵³

Nur Gutes?

In den letzten Jahren wurden dem Vitamin D auf der Grundlage von Assoziationen in Beobachtungsstudien zahlreiche gesundheitsförderliche Effekte zugeschrieben, die über seine Rolle für die Calcium- und Phosphathomöostase sowie die Knochengesundheit hinausgehen. Als Wirkmechanismus wird die lokale Bildung von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ mit parakriner Wirkung in zahlreichen Organen diskutiert. Da diese Effekte keiner der $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Bildung in der Niere vergleichbaren Feinregulierung unterliegen, sondern substratgesteuert zu sein scheinen, wird postuliert, dass sie eher bei höheren 25(OH)D-Spiegeln zum Tragen kommen. Das würde auch für die bislang nur in vitro und tierexperimentell nachweisbare knochenanabole Vitamin-D-Wirkung⁵⁴ gelten. Der Normalbereich oder der optimale Bereich des 25(OH)D-Spiegels wird dementsprechend nach oben verschoben. Die Evidenz für einen klinischen Nutzen einer an diesem Zielbereich orientierten Vitamin-D-Versorgung ist jedoch nach wie vor unzureichend. Im Folgenden wird insbesondere auf aktuelle Publikationen zu kardiovaskulären Erkrankungen und zur Krebsprävention eingegangen.

Eine Metaanalyse prospektiver Beobachtungsstudien zum Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Spiegeln und kardiovaskulären Erkrankungen fand für den Konzentrationsbereich zwischen 20 und 60 nmol/l (8 bis 24 ng/ml) eine annähernd lineare negative Korrelation mit Herzinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulären Todesfällen, die einer Zunahme zwischen 3 und 5 Prozent bei einem Unterschied des 25(OH)D-Spiegels von 25 nmol/l (10 ng/ml) entsprach.⁵⁵ Diese Assoziation wurde in einer aktuellen Übersichtsarbeit bestätigt.⁵⁶ Metaanalysen randomisierter Studien zu einer Vitamin-D-Supplementation unabhängig vom Bestehen eines Vitamin-D-Mangels, in denen kardiovaskuläre Erkrankungen als sekundäre oder Sicherheitsendpunkte erfasst wurden, fanden jedoch keine signifikante Senkung des Risikos durch Vitamin D.⁵⁶ Eine Metaanalyse individueller Patientendaten aus randomisierten Studien fand keine Senkung des Blutdrucks durch Vitamin D.⁵⁷

Für die Inzidenz von Malignomen insgesamt zeigen epidemiologische Studien keine durchgängige Assoziation zum 25(OH)D-Spiegel. Am ehesten wurden kolorektale Karzinome mit Vitamin-D-In-

suffizienz in Verbindung gebracht.⁵⁸ In einer aktuellen gepoolten Analyse dreier Längsschnittstudien mit Daten aus 7 europäischen Ländern (n = 15 486, Altersgruppe 50–84, 4–16 Jahre Verlauf) wurde keine klare Assoziation diverser Malignome mit den vor Diagnosestellung gemessenen 25(OH)D-Spiegeln festgestellt.⁵⁹

Kontrollierte Supplementationsstudien haben bisher keine konsistenten Hinweise auf eine Senkung der als sekundärer Endpunkt oder Sicherheitsparameter erfassten Inzidenz der Malignome insgesamt⁶⁰ oder der kolorektalen Karzinome erbracht.⁶¹ Eine neuere Studie fand unabhängig vom 25(OH)D-Spiegel zu Studienbeginn keine signifikante Senkung der Rezidive endoskopisch entfernter kolorektaler Adenome nach 3–5 jähriger Behandlung mit 1000 E Vitamin D täglich mit oder ohne Calcium.⁶² Nach einer systematischen Übersichtsarbeit (2 Studien, n = 5372) hat Vitamin D auch in der Prävention von Mammakarzinomen keinen gesicherten Stellenwert.⁶³

Durch epidemiologische Assoziationen nahegelegte Zusammenhänge beweisen keine Kausalitäten. Zur Überprüfung der Kausalität dienen randomisierte kontrollierte Studien. Vor allem wenn aus der Assoziation eine therapeutische Konsequenz abgeleitet werden soll, ist es hilfreich, den dem Wirkstoff zugeschriebenen Effekt vorab durch klinische Studien überprüft zu haben. Daher werden im Folgenden ohne Anspruch auf Vollständigkeit die Ergebnisse kontrollierter Studien einer Vitamin-D-Supplementation bei weiteren möglicherweise Vitamin D abhängigen Erkrankungen tabellarisch aufgeführt:

Erkrankung	Studienlage
Diabetes mellitus Typ 1	Eine nicht-randomisierte kontrollierte Interventionsstudie zeigte lediglich in Abhängigkeit vom erzielten 25(OH)D-Spiegel eine Besserung der BZ-Kontrolle. ⁶⁴ Eine intention to treat Analyse wurde nicht publiziert.
Glucosetoleranzstörung	Eine Metaanalyse von 10 randomisierten kontrollierten Studien mit zusammen 1093 Patienten fand keine Verbesserung der Glucosetoleranz. ⁶⁵ In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie mit 511 Personen mit einem pathologischen Glucosetoleranztest verminderten 20 000 E Vitamin D3 pro Woche über 5 Jahre nicht die Progression zu einem manifesten Typ 2 Diabetes. ⁶⁶
Diabetes mellitus Typ 2	Eine systematische Übersicht zu 23 randomisierten kontrollierten Studien mit 1797 Patienten mit Typ 2 Diabetes zeigte keine Verbesserung der Stoffwechsellage durch Vitamin-D-Supplementation ⁶⁷ mit der möglichen Ausnahme einer leichten Absenkung des Nüchtern-Blutzuckers bei Patienten mit HBA1c \geq 8.
Multiple Sklerose	Eine systematische Übersicht der Canadian Agency for Drugs and Technology in Health fand 2016 fünf Plazebo kontrollierte randomisierte Studien. Lediglich eine Studie bei schwangeren MS-Patientinnen (n = 15) zeigte eine reduzierte Schubrate. ⁶⁸
Depression	Aktuelle Übersichtsarbeiten finden keine ausreichenden Belege in kontrollierten Studien für einen therapeutischen Effekt von Vitamin D. ^{69–71}
Kognitiver Abbau	WHI-Memory Studie (4143 Frauen, 65–80 J., 7,8 J. follow-up): Kein Effekt von 400 E Vitamin D + Calcium auf die Inzidenz von Demenz und leichter kognitiver Beeinträchtigung. ⁷² Ein aktuelles Review findet nur eine Studie, in der 8 neu diagnostizierte Alzheimer-Patienten mit einer Kombination aus Memantine und Vitamin D nach 6 Monaten ein besseres Ergebnis in der mini mental state examination (MMSE) erzielten als mit den entsprechenden Monotherapien. ⁷³
Muskelkraft	Systematische Übersicht: Keine Verbesserung durch Vitamin D mit oder ohne Calcium. ⁷⁴
Atemwegsinfektionen	Metaanalyse (15 Studien, n = 7053): Präventiver Effekt bei sonst Gesunden nicht bestätigt. ⁷⁵
Tuberkulose	Das 2016 aktualisierte Cochrane Review (9 Studien) ⁷⁶ und eine Metaanalyse (8 Studien) ⁷⁷ fanden keine Auswirkung auf den Verlauf.
Rheumatoide Arthritis	Keine präventive Wirkung von Vitamin D + Calcium in der WHI. ⁷⁸ 3 Therapiestudien (n = 288) ohne eindeutige Effekte. ⁷⁹
Asthma	Ein Cochrane Review ⁸⁰ erschließt aus 9 Studien (n = 1093) einen positiven Effekt auf die Vermeidung von Anfällen, obwohl die beiden Studien mit dem größten Gewicht (n = 658) jeweils keine signifikanten Effekte auf ihre primären Endpunkte fanden. ^{81,82}
COPD	2 Studien fanden eine Verminderung von Exazerbationen durch hochdosierte intermittierende Vitamin D Gabe in den jeweiligen Subgruppen mit niedrigen 25(OH)D Ausgangswerten. ^{83,84} Aufgrund der geringen Patientenzahlen kann daraus zur Zeit keine Therapieempfehlung abgeleitet werden. ⁸⁵

Aus Gründen des Umfanges wird der Stellenwert einer Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft hier nicht erörtert.

Insgesamt ergibt sich somit außer den erwähnten Störungen des Knochenstoffwechsels und Calciumhaushaltes keine Indikation, bei der einer Vitamin-D-Supplementation ein gesicherter Stellenwert in der Therapie zukommt. Studien mit Vitamin-D-Metaboliten wurden aus Platzgründen und wegen des höheren Nebenwirkungsrisikos (das zusätzliche Abwägungen von Nutzen und Risiko erfordert) nicht aufgeführt.

Die Assoziation niedriger 25(OH)D Serumspiegel mit erhöhter Mortalität hat sich nicht in allen epidemiologischen Untersuchungen bestätigt.^{86–88} Auswertungen kontrollierter Supplementationsstudien

sind nur begrenzt möglich, da teilweise die Mortalitätsdaten nicht publiziert wurden.^{89,90} Untersuchungen der Genvarianten mit Einfluss auf den 25(OH)D-Serumspiegel und ihrer Assoziation mit der Mortalität konnten bisher eine Verursachung von Exzess-Mortalität durch Vitamin-D-Mangel nicht konsistent bestätigen.^{91–93}

Die am besten gesicherten Indikationen für eine Vitamin-D-Therapie oder -Supplementation sind die folgenden (ohne Anspruch auf Vollständigkeit und ohne Berücksichtigung von Vitamin-D-Analoga; bei Nr. 1 ist aufgrund von § 23 Absatz 1 Nr. 3 SGB V, bei Nr. 2 für Kinder bis 12 nach § 12 Absatz 12 der Arzneimittel-Richtlinie und bei Nr. 4 bis 6 nach Anlage I bzw. (Nr. 6) § 12 Absatz 7 der Arzneimittel-Richtlinie eine Verordnung rezeptfreier Präparate auf Kassenrezept möglich):

1	Rachitisprophylaxe
2	Rachitis
3	Osteomalazie
4	manifeste Osteoporose, d. h. mit Fraktur(en) (falls erforderlich kombiniert mit Calcium)
5	Cortisondauertherapie, mindestens 1/2 Jahr ab 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag (falls erforderlich kombiniert mit Calcium)
6	Bisphosphonattherapie oder andere antiresorptive Therapie einer Osteoporose (falls erforderlich kombiniert mit Calcium)
7	Personen mit weitgehend fehlender Sonnenexposition
8	Gehfähige Heimbewohnerinnen (möglichst kombiniert mit Calcium)

Der Dachverband Osteologie (DVO) empfiehlt in der Osteoporose-Leitlinie 2014 Vitamin D (falls erforderlich kombiniert mit Calcium) als Basistherapie unabhängig von vorangegangenen Frakturen für alle Osteoporosepatienten ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie (http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014).

Die Zukunft

Vielfach wird eingewandt, dass die bisher in randomisierten Studien eingesetzten Vitamin-D-Dosierungen zu niedrig waren, um den 25(OH)D-Spiegel in den „optimalen“ Bereich anzuheben, von dem positive Effekte auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignome und andere Erkrankungen erhofft werden. Mindestens 4 Studien mit höheren Dosierungen (1600 E täglich bis 100 000 E monatlich) und jeweils mindestens 10 000 Teilnehmern, einer vorgesehenen mittleren Behandlungsdauer von 5 Jahren und kar-

diovaskulären Ereignissen, Krebserkrankungen und/oder Mortalität als primären Endpunkten werden zur Zeit durchgeführt.⁹⁴ Mit großen Effekten ist aufgrund der bisherigen Datenlage nicht zu rechnen. Die Ergebnisse der als erste gestarteten VITAL-Studie⁹⁵ werden 2018 erwartet. Laufend aktualisierte Informationen zu neuen Forschungsergebnissen sind unter <http://blog.endokrinologie.net/> mit dem Suchbegriff „Vitamin D“ zu finden.

Fazit

Nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse sind die vielfältigen Assoziationen „niedriger“ 25(OH)D-Spiegel mit Krankheiten nicht als Kausalitäten zu interpretieren. Eher handelt es sich bei dem „Vitamin-D-Status“ um einen Marker für einen ungesunden Lebensstil bzw. der Einschränkungen von Aktivitäten mit Sonnenexposition aufgrund von bereits bestehenden Erkrankungen oder Behinderungen.

Solange besser gesicherte Daten zur Verursachung von Krankheiten durch „suboptimale“ 25(OH)D-Spiegel und zum Nutzen einer erhöhten Vitamin-D-Zufuhr nicht vorliegen, ist ein ungezieltes Screening asymptomatischer Personen durch 25(OH)D-Bestimmung nicht sinnvoll.⁹⁶ Die Unwägbarkeiten bei der Befundinterpretation reichen von der Ungenauigkeit der Messmethode über die individuelle Variabilität ohne pathogenetische Bedeutung (aufgrund genetischer, lebensstilbezogener und regionaler Faktoren sowie durch Komorbiditäten) bis zur Willkür bei der Festlegung des Norm- oder Zielbereiches. Die propagierten erhöhten Zielbereiche werden sich mit den zur Vorbeugung eines Vitamin-D-Mangels zugelassenen Dosierungen in vielen Fällen nicht erreichen lassen. Eine breite off label Anwendung von höher dosierten Vitamin-D-Präparaten ist bei der gegebenen Datenlage nicht zu rechtfertigen.

Ohne nachvollziehbare und belegbare Aufklärung über ihren potentiellen gesundheitlichen Nutzen sind als IGeL angebotene 25(OH)D-Bestimmungen fragwürdig. Sie stellen am ehesten einen Beitrag zur Epidemie der Überdiagnostik⁹⁷ dar. In der Praxis werden die existierenden Unsicherheiten in der Regel nicht kommuniziert.⁹⁸ Aus den Befunden können keine schlüssig begründbaren gesundheitsbezogenen Konsequenzen abgeleitet werden.

Auch ohne Laboruntersuchungen ist es in der Regel möglich, durch eine anamnestische Erfassung des Lebensstils das Risiko eines der Knochengesundheit abträglichen Vitamin-D-Mangels zu erfassen und daraus individuelle Empfehlungen für die prophylaktische Einnahme von Supplementen abzuleiten. Älteren Heimbewohnerinnen kann im Hinblick auf den Beitrag zur Frakturprävention generell die Vitamin-D- und Calcium-Supplementation empfohlen werden.

Literaturangaben

- Lutteroti, N. von Vitamin D - Vitamin fürs Anti-Aging? *Frankfurter Allgemeine Zeitung* 12.11.2016 (2016).
- Holick, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 1911–1930 (2011).
- Ferrari, R. & Prosser, C. Testing vitamin D levels and choosing wisely. *JAMA Intern Med* 176, 1019–1020 (2016).
- Sattar, N., Welsh, P., Panarelli, M. & Forouhi, N. G. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *Lancet* 379, 95–96 (2012).
- Schatz, H. Keine Evidenz, dass Vitamin-D-Einnahme Gesunden nützt. *Z Orthop Unfall* 152, 105–106 (2014).
- Burkhardt, R. Vitamin D oder Wozu die Sonne? – cme-Fortbildung zur Labordiagnostik und Therapie. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 86 (10), A25 – A32 (2013).
- Holick, M. F. Photobiology of vitamin D. In D. Feldman et al. (ed.): *Vitamin D*. 3rd edition. Amsterdam 2011. 13–22
- Vieth, R. The pharmacology of vitamin D. In D. Feldman et al. (ed.): *Vitamin D*. 3rd edition. Amsterdam 2011. 1041–1066
- Carrelli, A. et al. Vitamin D storage in adipose tissue of obese and normal weight women. *J Bone Min Res* (2016).doi:10.1002/jbmr.2979
- Jones, G. & Prosser, D. E. The activating enzymes of vitamin D metabolism (25- and 1-alpha-hydroxylases). In D. Feldman et al. (ed.): *Vitamin D*. 3rd edition. Amsterdam 2011. 23–42
- Sakaki, T., Kagawa, N., Yamaomoto, K. & Inouye, K. Metabolism of vitamin D3 by cytochromes P450. *Front Biosci* 10, 119–134 (2005).
- Dusso, A. S., Gomez-Alonso, C. & Cannata-Andia, J. B. The hypercalcaemia of CYP24A1 inactivation: new ways to improve diagnosis and treatment. *Clin Kidney J* 8, 456–458 (2015).
- Donnelly, E. & Boskey, A. L. Mineralization. In D. Feldman et al. (ed.): *Vitamin D*. 3rd edition. Amsterdam 2011. 381–401
- Leyssens, C., Verlinden, L. & Verstuyf, A. The future of vitamin D analogs. *Front Physiol* 5, 122 (2014).
- Whyte, M. P. Approach to the patient with metabolic bone disease. In D. Feldman et al. (ed.): *Vitamin D*. 3rd edition. Amsterdam 2011. 807–822
- Adams, J. E. Radiology of rickets and osteomalacia. In D. Feldman et al. (ed.): *Vitamin D*. 3rd edition. Amsterdam 2011. 861–889
- Pedrosa, C., Ferraria, N., Limbert, C. & Lopes, L. Hypovitaminosis D and severe hypocalcaemia: the rebirth of an old disease. *BMJ Case Reports* 2013, bcr2012007406 (2013).
- Pettifor, J. M. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. In D. Feldman et al. (ed.): *Vitamin D*. 3rd edition. Amsterdam 2011. 1107–1128
- Wabitsch, M., Koletzko, B. & Moß, A. Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 159, 766–774 (2011).
- Elder, C. J. & Bishop, N. J. Rickets. *Lancet* 383, 1665–1676 (2014).
- Bundesinstitut für Risikobewertung, Deutsche Gesellschaft für Ernährung und Max-Rubner-Institut. *Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D*. (2014).at <http://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte_fragen_und_antworten_zu_vitamin_d-131898.html>
- Zeeb, H. & Greinert, R. Bedeutung von Vitamin D in der Krebsprävention. *Dtsch Aerztebl* 107, 638–643 (2010).
- Leccia, M.-T. Peau, soleil et vitamines D: réalités et controverses. *Ann Derm Vener* 140, 176–182 (2013).
- Institute of Medicine. *Dietary reference intakes: calcium, vitamin D*. (2010).at <<https://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>>
- Manson, J. E., Brannon, P. M., Rosen, C. J. & Taylor, C. L. Vitamin D deficiency – is there really a pandemic? *N Engl J Med* 375, 1817–1820 (2016).
- Wactawski-Wende, J. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 354, 684–696 (2006).
- Cusano, N. E., Thys-Jacobs, S. & Bilezikian, J. P. Hypercalcemia due to vitamin D toxicity. In D. Feldman et al. (ed.): *Vitamin D*. 3rd edition. Amsterdam 2011. 1381–1402
- Araki, T. et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 3603–3608 (2011).
- Davey, R. X. Vitamin D-binding protein as it is understood in 2016: is it a critical key with which to help to solve the calcitriol conundrum? *Ann Clin Biochem* (2016). doi:10.1177/0004563216677100
- El-Hajj Fuleihan, G. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Min Res* 30, 1119–1133 (2015).
- Ong, L. et al. Current 25-hydroxyvitamin D assays: do they pass the test? *Clin Chim Acta* 413, 1127–1134 (2012).
- Endres, D. B. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem* 45, 954–963 (2012).
- Anderson, P. H., Turner, A. G. & Morris, H. A. Vitamin D actions to regulate calcium and skeletal homeostasis. *Clin Biochem* 45, 880–886 (2012).
- O'Neill, C. M. et al. Seasonal changes in vitamin D-effective UVB availability in Europe and associations with population serum 25-hydroxyvitamin D. *Nutrients* 8, 533 (2016).

35. Samuel, L. & Borrell, L. N. The effect of body mass index on optimal vitamin D status in U.S. adults: The National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2006. *Ann Epidemiol* 23, 409–414 (2013).
36. Rosen, C. J. et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 1146–1152 (2012).
37. Gangloff, A., Bergeron, J., Lemieux, I. & Després, J. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 19, 464–470 (2016).
38. Rousseau, C. et al. Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study. *BMJ* 354, i3794 (2016).
39. Gutierrez, O. M., Farwell, W. R., Kermah, D. & Taylor, E. N. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int* 22, 1745–1753 (2011).
40. Jolliffe, D. A., Walton, R. T., Griffiths, C. J. & Martineau, A. R. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 164, 18–29 (2016).
41. Kühn, T. et al. Dietary, lifestyle, and genetic determinants of vitamin D status: a cross-sectional analysis from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. *Eur J Nutr* 53, 731–741 (2014).
42. Theodoratou, E., Tzoulaki, I., Zgaga, L. & Ioannidis, J. P. A. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 348, (2014).
43. Genzen, J. R., Gosselin, J. T., Wilson, T. C., Racila, E. & Krasowski, M. D. Analysis of vitamin D status at two academic medical centers and a national reference laboratory: result patterns vary by age, gender, season, and patient location. *BMC Endocr Disord* 13, 52 (2013).
44. Chapuy, M. C. et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327, 1637–1642 (1992).
45. Lips, P. & Schoor, E. G. N. M. van Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. *Bonekey Rep* 3, 512 (2014).
46. Moyer, V. A. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 158, 691–696 (2013).
47. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Vitamin D supplementation for the prevention of falls and fractures in residents in long-term care facilities: a review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, or guidelines. (2016).at <<http://130.14.29.110/books/NBK362233/>>
48. Bolland, M. J., Grey, A., Gamble, G. D. & Reid, I. R. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diab Endocrinol* 2, 573–580 (2014).
49. Bischoff-Ferrari, H., Dawson-Hughes, B., Orav, E. & al, et Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 176, 175–183 (2016).
50. Cummings, S., Kiel, D. & Black, D. Vitamin D supplementation and increased risk of falling: A cautionary tale of vitamin supplements retold. *JAMA Intern Med* 176, 171–172 (2016).
51. Zheng, Y. T., Cui, Q. Q., Hong, Y. M. & Yao, W. G. A meta-analysis of high dose, intermittent vitamin D supplementation among older adults. *PLoS One* 10, e0115850 (2015).
52. Stubbs, B., Brefka, S. & Denking, M. D. What works to prevent falls in community-dwelling older adults? Umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Phys Ther* 95, 1095–1110 (2015).
53. Karlsson, M. K., Magnusson, H., Schewelov, T. & Rosengren, B. E. Prevention of falls in the elderly.– a review. *Osteoporos Int* 24, 747–762 (2013).
54. Turner, A., Anderson, P. & Morris, H. Vitamin D and bone health. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 72 (Suppl 243), 65–72 (2012).
55. Wang, L. et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5, 819–829 (2012).
56. Pilz, S., Verheyen, N., Grübler, M. R. & März, A. T. W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol* 14, 404–417 (2016).
57. Beveridge, L., Struthers, A., Khan, F. & al, et Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med* 175, 745–754 (2015).
58. Bandera Merchan, B., Morcillo, S., Martin-Nuñez, G., Tinahones, F. J. & Macías-González, M. The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: Through epidemiology and basic sciences. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2016). doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.11.020>
59. Ordóñez-Mena, J. M. et al. Pre-diagnostic vitamin D concentrations and cancer risks in older individuals: an analysis of cohorts participating in the CHANCES consortium. *Eur J Epidemiol* 31, 311–323 (2016).
60. Bjelakovic, G. et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochr Datab Syst Rev* 6, CD007469 (2014).

61. Manson, J. E., Mayne, S. T. & Clinton, S. K. Vitamin D and prevention of cancer – ready for prime time? *N Engl J Med* 364, 1385–1387 (2011).
62. Baron, J. A. et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 373, 1519–1530 (2015).
63. Sperati, F. et al. Vitamin D supplementation and breast cancer prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 8, e69269 (2013).
64. Aljabri, K. S., Bokhari, S. A. & Khan, M. J. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med* 30, 454–458 (2010).
65. Poolsup, N., Suksomboon, N. & Plordplong, N. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycaemic control in prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diab Med* 33, 290–299 (2016).
66. Jorde, R. et al. Vitamin D 20 000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Met* 101, 1647–1655 (2016).
67. Krul-Poel, Y. H. M., Wee, M. M. ter, Lips, P. & Simsek, S. Management of endocrine disease: the effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 176, R1–R14 (2017).
68. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Vitamin D for the treatment or prevention of multiple sclerosis: a review of the clinical effectiveness. (2016).at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0086484/>>
69. Gowda, U., Mutowo, M. P., Smith, B. J., Wluka, A. E. & Renzaho, A. M. N. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 31, 421–429 (2015).
70. Li, G. et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Met* 99, 757–767 (2014).
71. Parker, G. B., Brotchie, H. & Graham, R. K. Vitamin D and depression. *J Aff Dis* 208, 56–61 (2017).
72. Rossom, R. C. et al. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. *J Am Ger Soc* 60, 2197–2205 (2012).
73. Landel, V., Annweiler, C., Millet, P., Morello, M. & F, F. Vitamin D, cognition and Alzheimer's disease: the therapeutic benefit is in the D-tails. *J Alzheimers Dis* 11, 419–444 (2016).
74. Rosendahl-Riise, H., Spielau, U., Ranhoff, A. H., Gudbrandsen, O. A. & Dierkes, J. Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 30, 3–15 (2017).
75. Vuichard Gysin, D., Dao, D., Gysin, C. M., Lytvyn, L. & Loeb, M. Effect of vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 11, e0162996 (2016).
76. Grobler, L., Nagpal, S., Sudarsanam, T. & Sinclair, D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochr Datab Syst Rev* 6, CD006086 (2016).
77. Wallis, R. S. & Zumla, A. Vitamin D as adjunctive host-directed therapy in tuberculosis: a systematic review. *Open Forum Infect Dis* 3, ofw151 (2016).
78. Racovan, M. et al. Calcium and vitamin D supplementation and incident rheumatoid arthritis: the Women's Health Initiative Calcium plus Vitamin D trial. *Rheumatol Int* 32, 3823–3830 (2012).
79. Allan, G. M. et al. Vitamin D: a narrative review examining the evidence for ten beliefs. *J Gen Int Med* 31, 780–791 (2016).
80. Martineau, A. et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochr Datab Syst Rev* 9, CD011511 (2016).
81. Castro, M., King, T., Kunselman, S. & al, et Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: The VIDA randomized clinical trial. *JAMA* 311, 2083–2091 (2014).
82. Martineau, A. R. et al. Double-blind randomised placebo-controlled trial of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (ViDiAs). *Thorax* 70, 451–457 (2015).
83. Lehouck, A., Mathieu, C., Carremans, C. & al, et High doses of vitamin d to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 156, 105–114 (2012).
84. Martineau, A. R. et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 3, 120–130 (2015).
85. Pollard, S. L., Lima, J. J. & Checkley, W. Vitamin D and COPD: who benefits from supplementation? *Lancet Respir Med* 3, 89–91 (2015).
86. Durup, D. et al. A Reverse J-Shaped Association of All-Cause Mortality with Serum 25-Hydroxyvitamin D in General Practice: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Met* 97, 2644–2652 (2012).
87. Schöttker, B. et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 348, g3656 (2014).
88. Zittermann, A. et al. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 95, 91–100 (2012).
89. Bjelakovic, G. et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochr Datab Syst Rev* 1, CD007470 (2014).

90. Rejnmark, L. et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 2670–2681 (2012).
91. Afzal, S., Brøndum-Jacobsen, P., Bojesen, S. E. & Nordestgaard, B. G. Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: mendelian randomisation analysis in three large cohorts. *BMJ* 349, (2014).
92. Noordam, R. et al. Levels of 25-hydroxyvitamin D in familial longevity: the Leiden Longevity Study. *Can Med Ass J* 184, E963–E968 (2012).
93. Ordóñez-Mena, J. M. et al. Genetic variants in the vitamin D pathway, 25(OH)D levels, and mortality in a large population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Met* (2016).doi:10.1210/jc.2016-2468
94. Manson, J. & Bassuk, S. Vitamin d research and clinical practice: At a crossroads. *JAMA* 313, 1311–1312 (2015).
95. Manson, J. E. et al. The VITamin D and omegA-3 trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 33, 159–171 (2012).
96. LeBlanc, E. S., Zakher, B., Daeges, M., Pappas, M. & Chou, R. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 162, 109–122 (2015).
97. Hoffman, J. & Cooper, R. Overdiagnosis of disease: A modern epidemic. *Arch Intern Med* 172, 1123–1124 (2012).
98. Tarn, D. M., Paterniti, D. A. & Wenger, N. S. Provider recommendations in the face of scientific uncertainty: an analysis of audio-recorded discussions about vitamin D. *J Gen Int Med* 31, 909–917 (2016).