

Diplomarbeit

**Kontroversen bezüglich Vitamin D Therapie bei
Intensivpatient*innen unter Berücksichtigung der Mortalität und
der Krankenhausaufenthaltsdauer**

eingereicht von

Gregor Jordis-Lohausen

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe

Graz, 04.11.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.11.2021

Gregor Jordis-Lohausen eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler bedanken, dass er sich der Betreuung dieser Arbeit angenommen hat. Seine kompetente Unterstützung hat mich während dieser Zeit stets begleitet.

Des Weiteren möchte ich besonders meiner Schwester Genia danken, die sich die Mühe machte diese Arbeit Korrektur zu lesen und dadurch einen wesentlichen Beitrag zu deren Entstehung leistete. Außerdem war sie mir bei Zweifel jeglicher Art immer eine gute Ansprechperson.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die es mir ermöglichten, dieses Studium, trotz des einen oder anderen kleinen Umwegs, zu absolvieren. Dank ihrer Unterstützung konnte ich all meinen Interessen nachgehen.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
TABELLENVERZEICHNIS.....	X
ZUSAMMENFASSUNG.....	1
ABSTRACT	2
1 EINLEITUNG.....	3
2 ALLGEMEINER TEIL	3
2.1 GESCHICHTLICHE HINTERGRÜNDE	3
2.2 BIOSYNTHESE	5
2.3 KALZIUM- UND PHOSPHATHAUSHALT	8
2.3.1 Kalzium Ca^{2+}	8
2.3.2 Phosphat PO_4^{-3}	9
2.3.3 Regulation des Kalzium- und Phosphathaushalts.....	10
2.3.3.1 Parathormon (PTH).....	10
2.3.3.2 Calcitriol	10
2.3.3.3 Calcitonin	11
2.3.3.4 FGF23 (Fibroblastic growth factor).....	11
2.4 FUNKTIONEN VON VITAMIN D.....	12
2.4.1 Skelettale Effekte	12
2.4.1.1 Katabole Wirkung auf den Knochen:	12
2.4.1.2 Anabole Wirkung auf den Knochen:	12
2.4.2 Extraskelettale Effekte	13
2.4.2.1 Der Vitamin-D-Rezeptor (VDR)	13
2.4.2.2 Vitamin D und das Immunsystem.....	14
2.4.2.3 Vitamin D und das Herz- Kreislaussystem	15
2.4.2.4 Vitamin D und Diabetes	15
2.4.2.5 Vitamin D und maligne Erkrankungen	16
2.5 VITAMIN-D-QUELLEN.....	17
2.6 FAKTOREN MIT AUSWIRKUNG AUF DIE DERMAL VITAMIN D3 SYNTHESE	17
2.7 VITAMIN-D-MANGEL	18
2.7.1 Definition eines Vitamin-D-Mangels.....	18
2.7.2 Prävalenz des Vitamin-D-Mangels.....	19
2.7.3 Empfohlene Tagesdosis an Vitamin D.....	20

2.7.4	<i>Auswirkungen des Vitamin-D-Mangels</i>	21
2.7.5	<i>Rachitis</i>	21
2.7.5.1	Pathogenese	22
2.7.5.2	Klinik und Diagnostik.....	22
2.7.5.3	Klassifikation	24
2.7.5.4	Therapie	24
2.7.6	<i>Osteomalazie</i>	25
2.7.6.1	Pathogenese	25
2.7.6.2	Klinik und Diagnostik.....	26
2.7.6.3	Therapie	27
2.8	VITAMIN-D-SUBSTITUTION.....	27
2.9	VITAMIN-D-TOXIZITÄT.....	29
3	MATERIAL UND METHODE	31
4	ERGEBNISSE – RESULTATE	34
5	DISKUSSION	50
6	LITERATURVERZEICHNIS	52

Glossar und Abkürzungen

µg	Mikrogramm
%	Prozent
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25–Dihydroxycholecalciferol = Calcitriol
25(OH)D ₃	25-Hydroxy-Cholecalciferol = Calcidiol
ca.	circa
Ca ²⁺	Kalzium
Ca ₅ (OH)(PO ₄) ₃	Hydroxylapatit
CD	Cluster of Differentiation
CDR	Clinical Dementia Rating
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
DNA	Desoxyribonukleinsäure
et al.	et alii = und andere
etc.	et cetera
FGF23	Fibroblast growth factor 23
GOS-E	Extended Glasgow Outcome Scale
HCO ₃ ⁻	Hydrogencarbonat
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HWZ	Halbwertszeit
i.m.	intra muskulär
i.v.	intra venös
ICU	Intensive Care Unit
IL	Interleukin
IOM	International Institute of Medicine
IQR	Interquartile range = Interquartilabstand

IU	international unit = Internationale Einheit
l	Liter
LL-37	Peptid aus der Gruppe der Cathelicidine
LRP5	Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 = Lipoproteinrezeptor-verwandtes Protein 5
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMST	Mini-Mental Status Test
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
N	Größe der Grundgesamtheit
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen
ng	Nanogramm
OR	Odds ratio = Chancenverhältnis
p	Signifikanzwert
p.o.	per os
pg	Pikogramm
PMCA	Plasma Membrane Ca ²⁺ -ATPase
PO ₄ ³⁻	Phosphat
PTH	Parathormon
RANKL	Receptor Activator of NFκB Ligand
RCT	Randomized controlled trial = Randomisierte kontrollierte Studie
RDA	Recommended Daily Allowance
RXR	Retinoid X Rezeptor
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score
TNF	Tumornekrosefaktor
TRP	Tubuläre Phosphatreabsorption

TRPV	Transient Receptor Potential Vanilloid
UV	ultraviolett
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VDRE	Vitamin-D-Response-Elements
Vitamin D3	Cholecalciferol
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Umwandlung von Cholesterin zu 7-Dehydro-Cholesterin (7).....	6
Abbildung 2: Umwandlung von 7-Dehydro-Cholesterin zu Vitamin D3 (7).....	6
Abbildung 3: Umwandlung von Vitamin D3 zu 25-Hydroxy-Cholecalciferol (7)	7
Abbildung 4: Umwandlung von 25-Hydroxy-Cholecalciferol zu 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (7).....	8
Abbildung 5: Die parazelluläre und transzelluläre Kalziumresorption im Intestinum (16).....	11
Abbildung 6: 1,25(OH) ₂ D ₃ abhängige VDR-RXR mediierte Transaktivierung eines VDRE (17).....	14
Abbildung 7: Recommended daily allowances (RDAs) für Kalzium und Vitamin D (44).....	21
Abbildung 8: 90-Tages-Überleben zwischen den beiden Gruppen (69)	35
Abbildung 9: Krankenhausmortalität der Vitamin D substituierten Gruppe im Vergleich zur nicht substituierten Gruppe bzw. der prähospitalisierten Vitamin-D-Einnahme zur nicht prähospitalisierten Einnahme (70)	36
Abbildung 10: Vergleich der 25(OH)D ₃ -Serumkonzentrationen bei Aufnahme und 3 Monate nach dem Geschehen in der Substitutionsgruppe und der Kontrollgruppe (72).....	38
Abbildung 11: Vergleich des körperlichen Outcomes anhand der GOS-E zwischen der Substitutionsgruppe und der Kontrollgruppe bei unterschiedlichen Schweregraden des SHTs (72).....	39
Abbildung 12: Vergleich des kognitiven Outcomes anhand des MMST und des CDR innerhalb beider Gruppen (72)	39
Abbildung 13: 6-Monats-Überleben bei 25(OH)D ₃ -Serumkonzentration <20ng/ml (75).....	43
Abbildung 14: 6-Monats-Überleben bei 25(OH)D ₃ -Serumkonzentration <20ng/ml und >12ng/ml (75)	43
Abbildung 15: 6-Monats-Überleben bei 25(OH)D ₃ -Serumkonzentration <12ng/ml (75).....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienflussdiagramm der Literaturrecherche	33
Tabelle 2: Übersicht der behandelten Studien (die Mortalität wird in 28-Tages- (28d), 90-Tages- (90d) oder Krankenhausmortalität (KH) angegeben)	49

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Einnahme von Vitamin-D-Präparaten, sowohl primär-prophylaktisch als auch therapeutisch nimmt weltweit stark zu. Nichtsdestotrotz weisen eine Vielzahl an Menschen noch immer zumindest subklinische Mangelercheinungen auf. Zahlreiche in-vitro- sowie klinische Studien belegen mittlerweile die pleiotropen Effekte von Vitamin D, insbesondere auf das Immunsystem. Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die Physiologie von Vitamin D zu schaffen mit einem Fokus auf die Vitamin-D-Therapie intensivpflichtiger Patient*innen und deren Auswirkung auf Mortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer.

Methoden

Für diese Arbeit wurden mithilfe der Plattform Ovid die Datenbanken Embase, Medline und Cochrane Central Register of Controlled Trials nach Publikationen zu Vitamin-D-Therapie bei Intensivpatient*innen innerhalb der letzten 5 Jahre gesucht. Durch definierte Ausschlusskriterien wurden die Ergebnisse ausgefiltert und daraufhin auf Relevanz geprüft. Schlussendlich wurden 8 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und 2 retrospektive Kohortenstudien herangezogen, welche diese Literaturrecherche behandeln.

Ergebnisse

Zusammenfassend ergaben die Resultate keinen signifikanten Vorteil einer Vitamin-D-Substitution bei Intensivpatient*innen weder hinsichtlich Mortalität noch Krankenhausaufenthaltsdauer. Ausgenommen sind Miri et al., die eine signifikante Reduktion dieser beiden Parameter zeigen konnten und Amrein et al., die eine geringere Krankenhausmortalität bei einer Subgruppe mit schwerwiegendem Vitamin-D-Mangel vermerkten.

Schlussfolgerung

Ein klarer Benefit einer Vitamin-D-Therapie bei Intensivpatient*innen konnte mit dem heutigen Stand der Wissenschaft noch nicht belegt werden. Weitere multizentrische Studien, um die bisherigen Ergebnisse zu stützen und ein tieferes Verständnis zu erlangen, sind zukünftig noch vonnöten.

Abstract

Background

The use of vitamin D supplements, both primary prophylactic and therapeutic, is increasing worldwide. Nevertheless, many people still show at least subclinical deficiency symptoms. Numerous in vitro as well as clinical studies have meanwhile proven the pleiotropic effects of vitamin D, especially on the immune system. The aim of this paper is to provide an overview of the physiology of vitamin D with a focus on vitamin D therapy in intensive care patients and its impact on mortality and length of hospital stay.

Methods

For this work, the databases Embase, Medline and Cochrane Central Register of Controlled Trials were searched for publications on vitamin D therapy in intensive care patients within the last 5 years using the Ovid platform. The results were filtered by defined exclusion criteria and then checked for relevance. Finally, 8 randomized controlled trials (RCT) and two retrospective cohort studies were included in this literature research.

Results

In summary, the results showed no significant advantage of vitamin D substitution in intensive care patients, neither in terms of mortality nor length of hospital stay. Exceptions are Miri et al. who showed a significant reduction in both parameters and Amrein et al. who found a lower in-hospital mortality in a subgroup with severe vitamin D deficiency.

Conclusion

A clear benefit of vitamin D therapy in intensive care patients could not yet be proven with the current state of science. In the future further multicentre studies to support the previous results and to gain a deeper understanding are still needed.

1 Einleitung

Schon lange Zeit beschäftigt sich die Wissenschaft mit der Physiologie von Vitamin D, vor allem in Bezug auf dessen allseits bekannte Mangelerkrankungen wie Rachitis oder Osteomalazie. Da der Mensch durch Sonneneinstrahlung zur endogenen Herstellung von Vitamin D befähigt ist, wird dieses heutzutage darüber hinaus zu den Steroidhormonen gezählt. (1) Mit der Entdeckung des Vitamin-D-Rezeptors, der fast ubiquitär im menschlichen Körper vorkommt, stieg außerdem zunehmend das Interesse an den extraskelettalen Effekten dieses Hormons. (2) Zum heutigen Stand der Wissenschaft sind unter anderem Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem, Krebs sowie Autoimmunerkrankungen erforscht.

So entstand innerhalb der letzten Jahre ein Hype um Nahrungsergänzungsmittel, allen voran das Vitamin D. Vom Säugling bis zum Greis werden Supplemente am Markt angeboten und die Nachfrage ist größer denn je. Aus mannigfaltigen Gründen, die nicht alle vollständig geklärt sind, herrscht weltweit dennoch, nicht zuletzt deshalb, weil der Mensch weniger Zeit unter freiem Himmel verbringt, ein weltweiter Mangel an Vitamin D.

Aufgrund sehr konträrer Meinungen zur Notwendigkeit einer Vitamin-D-Substitution und deren Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf widmet sich diese Arbeit, um ein bisschen mehr Klarheit zu schaffen, der Wirkung einer Therapie mit Vitamin D, insbesondere auf das Outcome von Intensivpatient*innen.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Geschichtliche Hintergründe

Obwohl Krankheiten wie Rachitis, Skorbut und Beriberi schon lange Zeit bekannt waren, dauerte es bis ins 20. Jahrhundert, bis man deren Ursache aufdeckte (3). Eine ausgewogene Ernährung bestand bis zu diesem Zeitpunkt aus Kohlenhydraten, Fetten, Proteinen und Mineralien. Experimente belegten jedoch, dass Tiere ausschließlich durch diese Nahrung erkrankten oder starben. Damals fiel auch auf, dass Gefängnisinsassen, die geschälten Reis zu essen bekamen, an Beriberi erkrankten aber eine Diät mit ungeschältem Reis, die Symptome dieser Krankheit wieder linderten (3). Eine weitere Entdeckung konnte zeigen, dass Zitrusfrüchte Skorbut vorbeugen (4) und die Idee von „Vitaminen“ als

Nahrungsbestandteil, der notwendig für Gesundheit und Leben sein sollte, kam erstmals auf (5).

Zwischen 1919 und 1924 zeigte Sir Edward Mellanby an Versuchen mit Hunden, dass eine Mangelernährung Rachitis verursachte und therapierte diese erfolgreich mit Lebertran. Später wurde daraus geschlossen, dass es sich um ein neues Vitamin handeln musste. Es wurde Vitamin D genannt. Zeitgleich wurde festgestellt, dass an Rachitis erkrankte Kinder, durch Sonnenexposition im Sommer wieder genesen. Der Zusammenhang der heilenden Wirkung zwischen Lebertran und UV-Licht wurde zu dieser Zeit erkannt, deren Grundlage konnte zunächst aber nicht geklärt werden (6).

Es dauerte noch bis zum Jahr 1935 bis 7-Dehydrocholesterol erstmalig isoliert und noch 2 weitere Jahre, bis Vitamin D₃ identifiziert wurde. Es wurde bereits vermutet, dass Vitamin D₃ aus 7-Dehydrocholesterol durch UV- Bestrahlung in der Haut entsteht, dies konnte aber erst 1978 bewiesen werden.

Ein weiterer großer Schritt war die Entdeckung, dass Vitamin D die Kalziumabsorption aus dem Dünndarm förderte, was dafür sprach, dass es eine wichtige Rolle im Kalzium- und Phosphathaushalt spielen musste (3). Um diesen Mechanismus genauer zu erforschen, wurde Vitamin D₃ mit radioaktiven Stoffen markiert und dessen Aufnahme und Verteilung im Körper verfolgt. Einerseits zeigte sich, dass das radioaktiv markierte Vitamin D₃ sich an sehr spezifische Bindungsstellen im Zellkern und Chromatin bindet, was auf das Vorhandensein des heute bekannten Vitamin-D-Rezeptors (VDR) hinweist. Andererseits, dass es sich dabei um ein chemisch verändertes Vitamin D₃ handelt. Dieser Vitamin D₃ Metabolit erwies sich als 400-mal potenter in Bezug auf intestinale Kalziumresorption und nach weiterer Forschung konnte man diesen 1971 schließlich als 1 α ,25-dihydroxivitamin D₃ identifizieren, die metabolisch aktive Form des Vitamin D₃.

Heute wissen wir, dass der VDR in mehr als 40 Gewebsarten exprimiert wird und dass die Wirkungen von Vitamin D weit über die Kalziumhomöostase hinausreicht (6).

2.2 Biosynthese

Viele Vitamine beziehungsweise deren aktive Form sind als so genannte Coenzyme Bestandteil von Enzymen und helfen diesen bei der Ausführung ihrer katalytischen Aktivität.

Grundsätzlich unterteilen wir die Vitamine in 2 Gruppen. Die weitaus größere Gruppe der wasserlöslichen Vitamine und die kleinere Gruppe der fettlöslichen Vitamine. Sie unterscheiden sich darin, dass wasserlösliche Vitamine bei vermehrter Aufnahme leicht über den Harn wieder ausgeschieden werden können und es somit zu keinem Überschuss im Körper kommen kann. Fettlösliche Vitamine dagegen können vor allem durch Einnahme pharmakologischer Präparate auch überdosiert werden, was zu so genannten Hypervitaminosen führt. Wie Hypovitaminosen zeigen sie eher unspezifische Krankheitssymptome (1). Vitamin D oder die Calciferole sind eine Gruppe fettlöslicher Moleküle, die sich von den Steroiden ableiten. Im Menschen fungiert das 7-Dehydrocholesterin (Provitamin D3) als Vorläufersubstanz, welches in der Leber synthetisiert werden kann. Das bedeutet, dass die Calciferole nicht zu den Vitaminen im eigentlichen Sinn gehören, da der Mensch bei ausreichendem Sonnenlicht nicht auf deren alimentäre Zuführung angewiesen ist. Deswegen werden sie auch oft zu den Steroidhormonen gezählt (1).

Die Biosynthese der Vitamin-D-Gruppe findet in 3 verschiedenen Organen statt und die Vitamin-D-Gruppe ist im Blut an das Vitamin-D-bindende Globulin gebunden. Die Biosynthese beginnt in der Leber, wo aus Cholesterin durch das Enzym Cholesterin-Dehydrogenase, 7-Dehydrocholesterin hergestellt wird. Von dort wird dieses in die Haut transportiert.

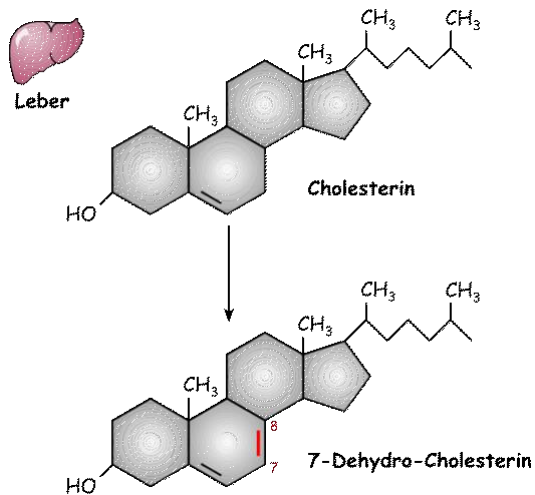


Abbildung 1: Umwandlung von Cholesterin zu 7-Dehydro-Cholesterin (7)

In der Haut befindet sich 7-Dehydrocholesterin in der Membran von epidermalen Keratinozyten und dermalen Fibroblasten. Unter dem Einfluss von UV-B Strahlung wird der B-Ring gespalten und es entsteht eine Vorstufe, die spontan zu Cholecalciferol (Vitamin D3) zerfällt.

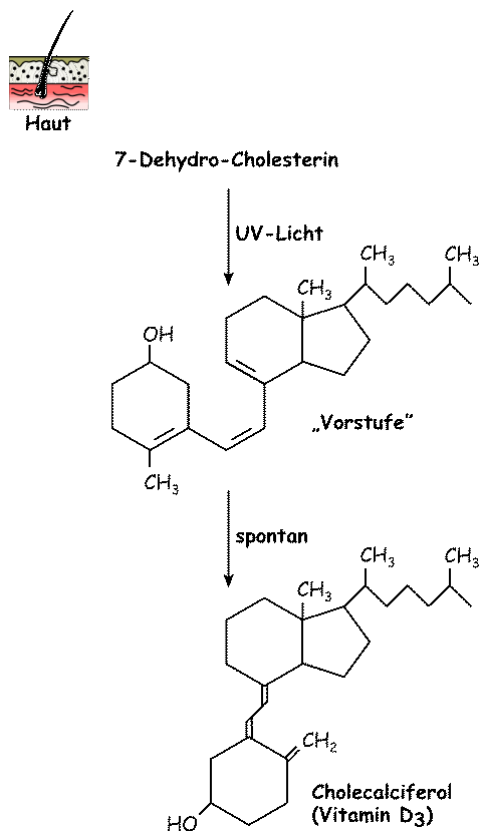


Abbildung 2: Umwandlung von 7-Dehydro-Cholesterin zu Vitamin D3 (7)

Das selbst nur schwach aktive Cholecalciferol wird zurück in die Leber transportiert, wo es an C²⁵ hydroxyliert wird. Es entsteht 25-Hydroxy-Cholecalciferol (25(OH)D₃).

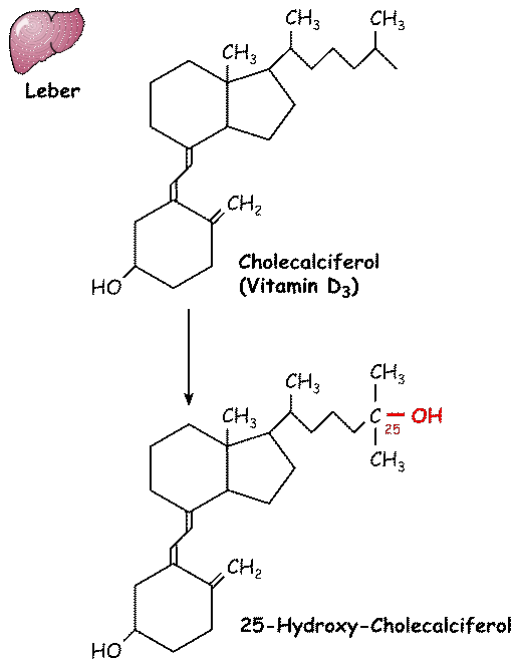


Abbildung 3: Umwandlung von Vitamin D₃ zu 25-Hydroxy-Cholecalciferol (7)

Der letzte Schritt findet in der Niere statt. Hier wird unter der Abhängigkeit vom Parathormon mithilfe der C¹-Hydroxylase das aktive 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol, 1,25(OH)₂D₃) synthetisiert. Hohe Kalzium und Phosphatspiegel hemmen diesen Schritt im Sinne einer negativen Rückkoppelung. (7)

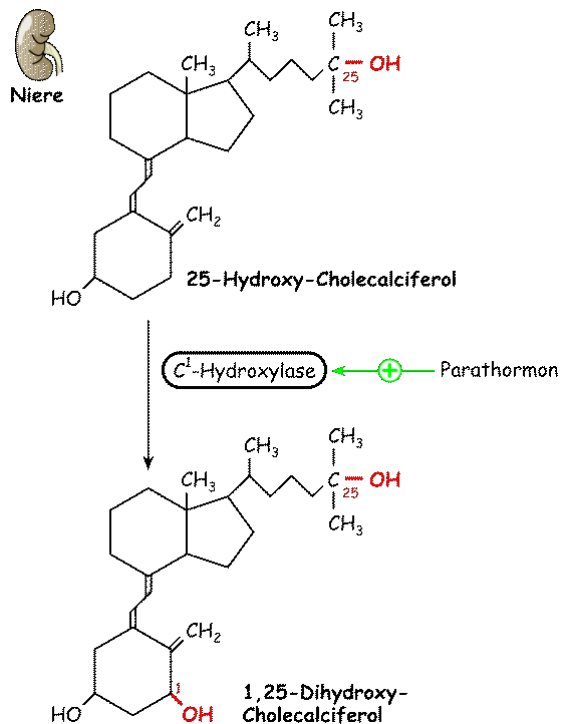


Abbildung 4: Umwandlung von 25-Hydroxy-Cholecalciferol zu 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (7)

Der Großteil der Calciferole zirkuliert als 25(OH)D₃ im Blut. Dieses hat eine Halbwertszeit (HWZ) von 2 bis 3 Wochen, besitzt aber weniger als ein Prozent der Potenz von 1,25(OH)₂D₃, welches aber wiederum nur eine HWZ von 4 bis 6 Stunden aufweist. 1,25(OH)₂D₃ bindet an den intrazellulären VDR, der fast universell in allen kernhaltigen Zellen exprimiert wird, und steuert über diesen die Genexpression (8)(9)(10).

2.3 Kalzium- und Phosphathaushalt

2.3.1 Kalzium Ca²⁺

Intrazelluläres Kalzium spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei der Muskelkontraktion, reguliert die Aktivität einiger Ionenkanäle und stimuliert als second messenger die Expression von Genen. Extrazelluläres Kalzium ist verantwortlich für die Festigkeit von Knochen unter Bildung von Kalziumsalzen, ist ein notwendiger Faktor für die Blutgerinnung und mindert die Durchlässigkeit von Endothelien und Epithelien im Bereich der Schlussleisten. Die Kalziumkonzentration wirkt sich auch auf die neuromuskuläre Erregbarkeit aus.

Mehr als 99% des im Körper vorhandenem Kalziums befindet sich im Knochen. Im Blut beträgt die Konzentration 2,5mmol/l wobei nur ca. 50 % (1,2mmol/l) als freies Kalzium zirkulieren und damit biologisch relevant sind. Der Rest liegt gebunden an Albumin (40%), Phosphat (10%), Zitrat, Sulfat und HCO_3^- vor.

2.3.2 Phosphat PO_4^{3-}

Phosphate sind als Bestandteil vieler organischer Verbindungen unverzichtbar für den Zellstoffwechsel. Sie haben eine wichtige Pufferfunktion und sind bei der Aktivierung von Proteinen beteiligt (11).

Kalzium und Phosphat bilden schwerlösliche Salze, vorwiegend Hydroxylapatit ($\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$), das für die Mineralisierung des Knochens verantwortlich ist. Neben den Mineralien bildet die Knochenmatrix vor allem aus Kollagen bestehend den zweiten wichtigen Bestandteil des Knochenaufbaus.

Die Kalziumaufnahme über die Nahrung funktioniert über 2 Mechanismen. Einerseits wird Kalzium aktiv transzellulär über den transient receptor potential vanilloid 6 (TRPV6) Kanal an der apikalen Membran von Duodenum und proximalem Jejunum aufgenommen, andererseits erfolgt die Kalziumaufnahme parazellulär entlang des ganzen Darms (12). Im Vergleich zur vollständigen Aufnahme alimentär zugeführten Natriums, Kaliums oder Chlorids, ist die Kalzium- sowie Phosphataufnahme unvollständig. Ursächlich ist, dass die Aufnahme von Kalzium nur in Abhängigkeit von Calcitriol geschieht und dass Kalzium mit unterschiedlichen Anionen intestinal Salze bildet, wie zum Beispiel Kalziumphosphat oder Kalziumoxalat, welche nicht absorbiert werden (13).

So nehmen wir täglich ca. 1000mg Kalzium und 1500mg Phosphor über die Nahrung auf. Die Nettoabsorption an Kalzium im Darm beträgt allerdings nur ca. 200mg. Die gleiche Menge wird täglich über den Urin ausgeschieden. Um die Konstanthaltung des extrazellulären Kalziums und Phosphates gewährleisten zu können, werden diese Mechanismen hauptsächlich durch 3 Hormone gesteuert: Parathormon, Calcitonin und Calcitriol (11).

2.3.3 Regulation des Kalzium- und Phosphathaushalts

2.3.3.1 Parathormon (PTH)

Das Parathormon ist ein Polypeptid, das von den Nebenschilddrüsen als Antwort auf niedriges freies Kalzium im Plasma sezerniert wird. Ein Anstieg des Kalziumspiegels wird von dem sehr sensiblen Ca^{2+} -Sensing-Rezeptor detektiert und die PTH Ausschüttung gehemmt.

Das Parathormon wirkt auf mehreren Ebenen, um den Kalziumspiegel schnell anzuheben. Es mobilisiert Kalziumphosphat aus den Knochen. Damit das freigeordnete Kalzium nicht mit dem Phosphat ausfällt, hemmt es die renale Phosphatresorption im proximalen Tubulus. Gleichzeitig fördert es die Kalziumresorption im distalen Tubulus. Um den Kalziumverlust aus dem Knochen wieder auszugleichen, stimuliert PTH zuletzt die Expression der 1α -Hydroxylase in der Niere und fördert somit die Bildung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (11)(14).

2.3.3.2 Calcitriol

Auch das aus Vitamin D₃ synthetisierte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hebt den Kalzium- und Phosphatplasmaspiegel durch Einfluss auf den Gastrointestinaltrakt, Knochen und Niere. Bei niedrigem Plasmakalzium- beziehungsweise Phosphat Spiegel steigt die Aktivität der 1α -Hydroxylase und damit die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Synthese. Somit wird eine vermehrte Kalzium- Phosphatresorption ermöglicht.

Der Haupteffekt von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ist die Steigerung der transzellulären intestinalen Kalziumresorption, die zugrundeliegenden Wirkmechanismen sind derzeit jedoch noch nicht vollständig geklärt. Aktuell wird davon ausgegangen, dass die Kalziumresorption durch eine Calcitriol abhängige Expression des TRPV6 (transient receptor potential vanilloid 6) Kanals, Calbindins und der PMCA1b (plasma membrane Ca^{2+} -ATPase) bewirkt wird. Der TRPV6 Kanal ist verantwortlich für die Ca^{2+} Aufnahme auf der luminalen Seite der epithelialen Zellen des Dünndarms und des proximalen Jejunums. Calbindin dient als Transportprotein zur basalen Seite, PMCA1b schleust das Ca^{2+} basal aus (12).

Freies Kalzium wird in der Niere glomerulär filtriert und zu 97-99% wieder rückresorbiert. Dies geschieht größtenteils durch passive Resorption im proximalen Tubulus zusammen mit Natrium. Über die aktive Resorption von 10-15% im distalen Nephron wird der physiologische Kalziumspiegel reguliert. Dem zugrunde liegend

ist abermals die Calcitriolabhängige Gen-Expression von TRPV5, Calbindin und PMCA1b (15).

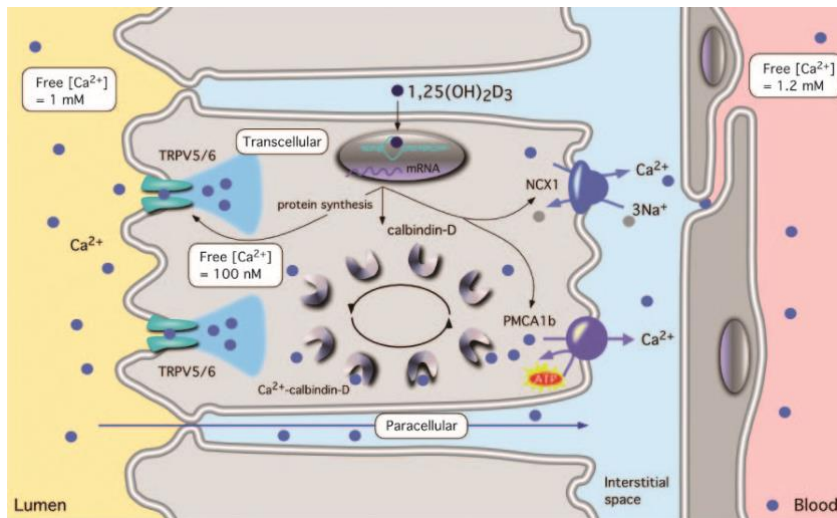


Abbildung 5: Die parazelluläre und transzelluläre Kalziumresorption im Intestinum (16)

2.3.3.3 Calcitonin

In den C-Zellen der Nebenschilddrüse wird das Hormon Calcitonin gebildet. Es wird bei Hyperkalzämie ausgeschüttet und senkt die Plasmakonzentration von Kalzium und Phosphat. Dies geschieht in erster Linie über die Steigerung der Knochenmineralisierung, also den Einbau von Kalzium und Phosphat in den Knochen. Zusätzlich stimuliert Calcitonin zwar die Calcitriolbildung und somit die enterale Kalzium- und Phosphatabsorption, führt aber gleichzeitig zur Hemmung der renalen Resorption.

Zum aktuellen Wissensstand wird angenommen, dass Calcitonin an der Mineralisierung des Skeletts von Kindern beteiligt ist. Im Gegensatz zu Schilddrüsenhormonen muss es nach einer Thyreoidektomie nicht substituiert werden und wird somit als verzichtbar angesehen (11).

2.3.3.4 FGF23 (Fibroblastic growth factor)

Der Wachstumsfaktor FGF23 wird im Knochen gebildet und hat ebenfalls Einfluss auf den Phosphat- und Kalziumhaushalt. Der Phosphatgehalt im Knochen reguliert die Bildung von FGF23. Phosphatüberschuss, Parathormon und Calcitriol stimulieren die Ausschüttung.

FGF23 hemmt die 1α -Hydroxylase und damit die Calcitriolbildung, es führt zur Calcitriolinaktivierung über Stimulation der 24-Hydroxylase und es steigert die renale Phosphatausschüttung. Für die Bindung an die entsprechenden Rezeptoren benötigt FGF23 das Protein Klotho als Korezeptor. In Tiermodellen konnte bei fehlendem FGF23 beziehungsweise Klotho ein massiver Calcitriolüberschuss mit nachfolgenden Gefäß- und Gewebsverkalkungen und rasch beschleunigtem Altern gezeigt werden (11).

2.4 Funktionen von Vitamin D

2.4.1 Skelettale Effekte

Wie bereits beschrieben, bildet $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ durch gesteigerte Verfügbarkeit von Kalziumphosphat die Voraussetzung für die Knochenmineralisierung. Neben der indirekten Auswirkung auf den Knochen spielt der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR-Komplex auch eine Rolle in der Expressierung einer Reihe von Genen in Osteozyten, welche sowohl katabole als auch anabole Effekte auf das Knochenumbau aufweisen (17).

Die Frage ob anabole oder katabole Effekte überwiegen ist zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt. Es scheint, als würde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bei physiologisch optimalen Konzentrationen zum Knochenaufbau beitragen, während höhere Spiegel die Knochenresorption fördern und die Mineralisierung limitieren (17).

2.4.1.1 Katabole Wirkung auf den Knochen:

Bei Osteoblasten führt der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR-Komplex zu vermehrter Bildung von RANKL (Receptor Activator of $\text{NF}\kappa\text{B}$ Ligand), welcher an den Rezeptor RANK von Vorläufer Zellen der Osteoklasten bindet und deren Differenzierung fördert und somit einen Knochenabbau bewirkt. Gleichzeitig wird die Expression von Osteoprotegerin, der durch Osteoblasten sezernierte Antagonist des RANKL, durch den $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR-Komplex supprimiert, was eine zusätzlich amplifizierende Wirkung auf den RANKL hat (11)(17)(18).

2.4.1.2 Anabole Wirkung auf den Knochen:

Zahlreiche klinische Studien zeigten die wichtige Rolle von Vitamin D in der Knochenmineralisierung und damit in der Prävention von Rachitis sowie

Osteomalazie. Diese Beobachtungen differenzierten jedoch nicht zwischen den direkten und indirekten Effekten von Vitamin D auf den Knochen (19).

Inzwischen konnte die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR-Komplex induzierte Expression mehrerer auf den Knochenstoffwechsel anabol wirkender Genprodukte bewiesen werden. So stimuliert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Bildung von LRP5, ein Protein, welches in Zusammenhang mit der Osteoblastenproliferation steht. Auch das Protein Osteopontin, das die Osteoblastenüberlebensdauer steigert und die Knochenmineralisierung fördert, wird durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimuliert. Die Expression des Proteins Osteocalcin, bedeutsam für die Widerstandsfähigkeit der Knochen, wird ebenfalls durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induziert (17).

2.4.2 Extraskellettale Effekte

Lange wurde vermutet, dass Vitamin D nur eine Rolle im Darm, der Niere und im Skelett spielt und sich dessen Funktion auf den Kalzium- Phosphatstoffwechsel limitiert. Mit der Entdeckung des VDR in mehreren Kalzium und Phosphat unabhängigen Geweben, wurden erstmalig die extraskellettalen, untypischen Effekte von Vitamin D in Betracht gezogen (20). Mittlerweile steht fest, dass der VDR universell in allen Zellen des Körpers exprimiert wird. Ungefähr 3% des menschlichen Genoms stehen unter der Kontrolle von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und mindestens 10 unterschiedliche Gewebsarten neben der Haut exprimieren die 1α -Hydroxylase, womit das aktive $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in denjenigen Geweben auch auto-, intra-beziehungsweise parakrin wirken kann (21).

Viele Beobachtungsstudien zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und muskuloskelettalen, kardiovaskulären, neoplastischen und metabolischen Störungen. Die Beobachtungen stützende Langzeitstudien, sowie signifikante RCTs sind zum heutigen Zeitpunkt jedoch noch ausständig. Für den evidenzbasierten Einsatz präventiver oder therapeutischer Maßnahmen im Rahmen extraskellettaler Vitamin-D-Substitution sind somit weitere Studien notwendig (22).

2.4.2.1 Der Vitamin-D-Rezeptor (VDR)

Der VDR wurde 1969 als Binding Protein für einen Vitamin-D-Metabolit entdeckt und dient als intrazellulärer Rezeptor und Transkriptionsfaktor. Der VDR reguliert die Expression gewisser Gene, deren Promotoren spezifische DNA-Sequenzen enthalten, welche Vitamin-D-Response-Elements (VDRE) genannt werden. Der

VDR agiert in Zusammenarbeit mit mehreren anderen Transkriptionsfaktoren, Coaktivatoren und Corepressoren. Am besten untersucht ist der Zusammenhang mit dem Retinoid X Rezeptor (RXR). Mittlerweile ist die universelle Verbreitung des VDR in allen kernhaltigen Zellen des Körpers bewiesen (22).

B Ligand-dependent Activation

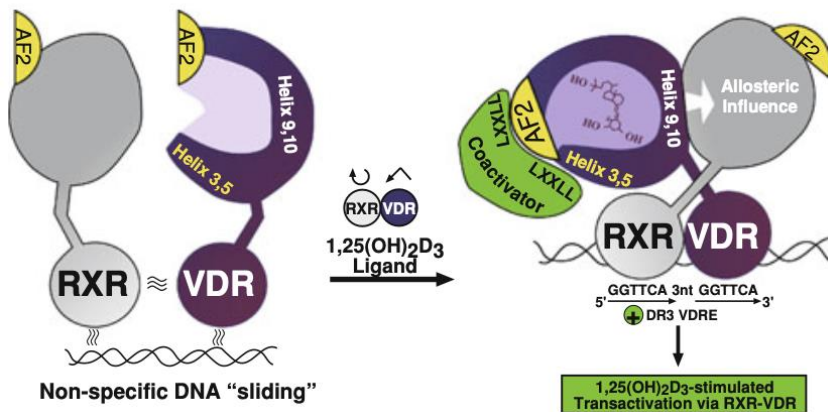


Abbildung 6: 1,25(OH)₂D₃ abhängige VDR-RXR medierte Transaktivierung eines VDRE (17)

2.4.2.2 Vitamin D und das Immunsystem

Auch Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems exprimieren den VDR. Makrophagen und dendritische Zellen exprimieren außerdem das Enzym 1 α -Hydroxylase. 1,25(OH)₂D₃ scheint über diesen parakrin wirkenden Mechanismus eine Rolle in der antibakteriellen Wirkung des angeborenen Immunsystems, sowie in der Antigenpräsentation des erworbenen Immunsystems, zu spielen. Die Antigenerkennung über Toll-like-Rezeptoren an Makrophagen und Monozyten stimuliert die Expression von 1 α -Hydroxylase und VDR und erhöht damit die parakrine 1,25(OH)₂D₃-Aktivität. Dies führt zu einer vermehrten Expression der antibakteriell wirkenden Proteine Cathelicidin und β -Defensin 2 (20).

Im erworbenem Immunsystem verkürzt die intrakrine 1,25(OH)₂D₃ Synthese in dendritischen Zellen deren Reifung und vermindert somit die Antigenpräsentation sowie die T-Zell Proliferation. Studien zeigen diesbezüglich einen Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis und

chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, was neue Optionen in deren Prävention und Therapie bieten könnte (20).

Bis zum heutigen Tag ist die Studienlage jedoch noch nicht ausreichend um eine Vitamin-D-Therapie im Rahmen entzündlicher Erkrankungen empfehlen zu können (21).

2.4.2.3 Vitamin D und das Herz- Kreislaussystem

Zunehmend deuten Beobachtungsstudien auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und kardiovaskulärer Erkrankungen hin. Die genauen pathophysiologischen Hintergründe bleiben vorerst unbekannt, sind jedoch Thema intensiver Forschung (23).

So konnte gezeigt werden, dass der VDR und die 1α -Hydroxylase in Herzmuskelzellen, in kardialen Fibroblasten, in glatten Muskelzellen der Gefäße und in Endothelzellen exprimiert werden (20). In Tiermodellen entwickelten VDR-null Mäuse beziehungsweise CYP27B-null Mäuse Bluthochdruck und Herzmuskelhypertrophie. Der Bluthochdruck basiert auf einer Suppression des Reningens durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Die Herzmuskelhypertrophie ist wahrscheinlich indirekt durch systemisch erhöhte Reninwerte, sowie durch den direkten Effekt von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auf Herzmuskelzellen bedingt (24).

Eine Vielzahl an kardiovaskulären Erkrankungen, unter ihnen Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit und periphere arterielle Verschlusskrankheit konnten in Beobachtungsstudien mit reduzierten Vitamin-D-Spiegeln assoziiert werden (20). Trotz vielversprechender präklinischer Studien zeigte Vitamin-D-Supplementierung in RCTs keinen Benefit auf kardiovaskuläres Outcome (21).

2.4.2.4 Vitamin D und Diabetes

Laut derzeitiger Studienlage wird ein Zusammenhang zwischen Vitamin D und Diabetes angenommen. Bei Typ I Diabetes basieren die Theorien hauptsächlich auf Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem. Potentielle Mechanismen, die die Auswirkung von Vitamin D auf die Betazell-Aktivität im Pankreas und die Insulinsensitivität beschreiben, erklären die Beziehung zu Typ II Diabetes (21).

Tiermodelle zeigen, dass der immunmodulierende und antientzündliche Effekt von Vitamin D die autoimmunologische Zerstörung der Betazellen im Pankreas vermindern könnte. Vitamin D hemmt die Zellreifung von dendritischen Zellen, kann

die Antigen-präsentierende Funktion von Makrophagen unterdrücken, moduliert die Entwicklung von CD4-Lymphozyten und inhibiert die Produktion von Interleukin-2. Dies führt zu verminderter Aktivierung von Makrophagen und zytotoxischer T-Zellen, welche für die Zerstörung der Betazellen bei Diabetes Mellitus Typ I verantwortlich sind (23).

Die immunmodulierenden Effekte von Vitamin D spielen eventuell auch eine Rolle bei dem mit Typ II Diabetes assoziierten Anstieg von TNF α , TNF β , C-reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6), wodurch die Insulinresistenz vermindert und die Insulinsekretion in den Betazellen gesteigert werden könnte (23).

In epidemiologischen Daten fiel eine 10-15fach gesteigerte Häufigkeit von Typ I Diabetes in weit nördlichen und weit südlichen Ländern im Vergleich zu äquatornahen Ländern auf. Eine Langzeitstudie in Finnland zeigte, dass die tägliche Einnahme von 2000IU Vitamin D im ersten Lebensjahr das Risiko, Typ I Diabetes zu entwickeln, um 88% senken konnte (23).

Die aktuelle Studienlage ist derzeit jedoch noch nicht ausreichend, um einen präventiven oder therapeutischen Nutzen daraus ziehen zu können.

2.4.2.5 Vitamin D und maligne Erkrankungen

Wenn auch nicht in allen, wird der VDR doch in den meisten Krebszellen exprimiert. Er kann nicht als Malignitätsmarker herangezogen werden, viel mehr wird angenommen, dass er eine Rolle in der Pathogenese und Entwicklung maligner Erkrankungen spielt. Mittlerweile konnte der antiproliferative Effekt von 11,25(OH)₂D₃ in sowohl normalen als auch entarteten Zellen festgestellt werden. Dies funktioniert vor allem über die Inhibierung des Zellzyklus in der G1-Phase durch die Auswirkung von Vitamin D auf eine Vielzahl von unterschiedlichen Transkriptionsfaktoren. Außerdem kann Vitamin D die Angiogenese und Inflammation hemmen, die Apoptose induzieren und das Risiko der Metastasierung verringern.

In VDR-null Mäusen wurde eine verstärkte Bildung bösartiger Tumoren unter Exposition von Karzinoiden beobachtet. Ein Anstieg der Prävalenz war in erster Linie bei Brust-, Darm- und Hautkrebs zu sehen.

In epidemiologischen Daten wurde eine erhöhte Inzidenz an Colonkarzinomen bei Menschen unter verminderter chronischer Sonneneinstrahlung gezeigt. Ähnliche

Beobachtungen wurden auch bei Brust-, Haut-, Prostatakrebs und Non-Hodgkin-Lymphomen gemacht. Für andere Tumoren gibt es weniger Evidenz.

Die Effektivität vieler Studien wurde durch die Entwicklung einer Hyperkalzämie limitiert und Metaanalysen zu höherer Inzidenz und Mortalität von Malignomen bei Vitamin-D-Mangel erbrachten kontroversielle Ergebnisse (21)(24).

2.5 Vitamin-D-Quellen

Nur wenige natürliche Nahrungsmittel enthalten Vitamin D. Zu ihnen gehören vor allem Fische (unter anderen Lachs, Makrelen, Sardinen), Eigelb und der schon seit langer Zeit verwendete Lebertran (25). Deswegen wird in unterschiedlichen Ländern Vitamin D3 zu Cerealien, Brot oder Milch hinzugefügt. Dennoch bleibt die dermale Synthese die Hauptquelle, um unseren Vitamin-D-Bedarf zu decken (8).

Dieser Mechanismus arbeitet sehr effizient. Wir gehen davon aus, dass eine kurze Sonnenexposition von Armen und Gesicht einer oralen Dosis von 200IU entsprechen und regelmäßige Ganzkörperexposition sogar einer täglichen Dosis von 10.000IU (26). Dies ist jedoch stark abhängig von Jahreszeit, geographischer Breite, Hautpigmentierung, Gebrauch von Sonnencreme, exponiertem Hautareal und Alter, da die Vitamin-D-Synthese mit dem Alter abnimmt (8). Eine Überdosierung wird verhindert, indem Provitamin D3 und Vitamin D3 bei prolongierter Sonnenexposition in inaktive Metabolite umgewandelt werden. Außerdem regt Sonnenexposition die Melaninproduktion an, was die Umwandlung zu Vitamin D3 wiederum vermindert (27).

2.6 Faktoren mit Auswirkung auf die dermale Vitamin D3 Synthese

Alles was entweder die Menge der UV-B Strahlung, welche auf die Haut trifft oder die Verfügbarkeit von 7-Dehydrocholesterin in der Haut beeinflusst, wirkt sich auf die dermale Vitamin D3 Synthese aus. Physiologisch ist die Konzentration an 7-Dehydrocholesterol in der Epidermis im Laufe des Lebens relativ konstant, bis sie im höheren Alter langsam beginnt abzunehmen (28)(29). So erzeugt eine 70-jährige Person nur ungefähr 25% des Vitamin D3, welches eine 20-jährige Person erzeugt, die der gleichen Menge an Sonnenlicht exponiert ist (25).

Melanin, als natürliche Schutzbarriere der Haut vor UV-Strahlung, vermindert die Aktivierung von 7-Dehydrocholesterin zu Vitamin D3. Bei der gleichen Zeit an Sonneneinstrahlung steigt so der Vitamin-D3-Spiegel im Blut einer Person mit

hellem Hauttyp mehr an als bei einer Person eines dunkleren Hauttyps (30). Auch Sonnencreme wirkt über Absorption von UV-Strahlung. Korrekt applizierte Sonnencreme mit einem Lichtschutzfaktor von 8 reduziert somit die Synthese von Vitamin D₃ schon bereits um über 95% (31).

Der Breitengrad, Jahres- und Tageszeit spielen ebenfalls eine entscheidende Rolle in der dermalen Vitamin-D-Synthese. Ursächlich dafür ist, dass bei schräg einfallenden Sonnenstrahlen im Winter beziehungsweise in Morgen- und Abendstunden weniger Strahlung die Ozonschicht durchdringen kann. Zwischen November und Februar werden nördlich vom 37. Breitengrad 80-100% der UV-B Photonen absorbiert, womit eine dermale Vitamin-D₃-Synthese in den Wintermonaten kaum möglich ist. Deshalb ist eine ausreichende Sonnenexposition zwischen 10 Uhr und 15 Uhr im Frühling, Sommer und Herbst wichtig. Das fettlösliche Vitamin D₃ kann im Körperfett gespeichert werden, um es dann in den Wintermonaten zu nutzen (25)(32).

2.7 Vitamin-D-Mangel

Vitamin-D-Mangel, charakterisiert durch Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Rachitis bei Kindern beziehungsweise Osteomalazie bei Erwachsenen, wird in entwickelten Ländern heutzutage nur noch selten gefunden. Das Vorkommen subklinischen Vitamin-D-Mangels assoziiert mit Osteoporose, erhöhtem Sturz- und Frakturrisiko, ist jedoch häufig beschrieben.

2.7.1 Definition eines Vitamin-D-Mangels

Vitamin-D-Mangel wird anhand der 25(OH)D₃ im Serum bestimmt. Zwar muss diese Form noch in der Niere zum aktiven Metaboliten 1,25(OH)₂D₃ umgewandelt werden, jedoch weist die direkte Messung von 1,25(OH)₂D₃ einige Nachteile auf. So beträgt die HWZ lediglich 4 Stunden im Vergleich zur HWZ von 2 Wochen bei 25(OH)D₃ und die 1,25(OH)₂D₃-Konzentration ist 1000fach niedriger als jene von 25(OH)D₃. Vor allem aber steigt bei Personen mit Vitamin-D-Mangel kompensatorisch die PTH Ausschüttung, welche zu vermehrter Bildung von 1,25(OH)₂D₃ in der Niere führt. So weisen Personen mit Vitamin-D-Mangel erniedrigte 25(OH)D₃ Werte auf, während die Konzentration von 1,25(OH)₂D₃ normal oder sogar erhöht sein kann (25).

Über die optimale Serum-Konzentration von 25(OH)D₃ für skelettale Gesundheit bestehen kontroverse Meinungen. Laut dem Institute of Medicine (IOM) ist eine Serum-Konzentration von 20-40ng/ml (50-100nmol/l) anzustreben. Unter 20ng/ml entsprechen suboptimalen Bedingungen für skelettale Gesundheit. Serum-Konzentrationen für extraskelettale Gesundheit wurden noch nicht festgelegt (33). Für obere Grenzwerte sind die Daten noch unzureichend, bei Serum-Konzentrationen von 25(OH)D₃ über 50ng/ml wurden jedoch vermehrt Knochenbrüche und ein potentiell erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen beschrieben (34).

Am häufigsten verwendet zur Beurteilung des Vitamin-D-Status ist momentan folgende Einteilung bezüglich der 25(OH)D₃ im Serum: (35)

- Werte über 20ng/ml entsprechen einer ausreichenden Versorgung
- Werte zwischen 12 und 20ng/ml entsprechen einem relativen Vitamin-D-Mangel
- Werte unter 12ng/ml entsprechen einem absoluten Vitamin-D-Mangel
- Werte über 100ng/ml gehen mit dem Risiko der Vitamin-D-Toxizität einher

2.7.2 Prävalenz des Vitamin-D-Mangels

Wie bereits beschrieben, ist die Prävalenz von vielen Faktoren abhängig und variiert auch je nach Definition der Grenzwerte. In der National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 wiesen 41,6% der Erwachsenen (über 20 Jahre alt) Werte unter 20ng/ml auf (36).

Besonders gefährdet einen Vitamin-D-Mangel auszubilden, sind Personen in höherem Lebensalter aufgrund der verminderten 7-Dehydrocholesterol Verfügbarkeit in der Epidermis, niedrigerer diätetischer Zufuhr und oft geringer Exposition von Sonnenlicht durch Krankenhausaufenthalte, Bettlägerigkeit etc. (37). Auch Dunkelhäutige, Übergewichtige, Schwangere, Personen mit limitierter Sonnenlichtexposition und Personen mit Malabsorptionssyndromen, wie Zöliakie oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, weisen häufig einen Vitamin-D-Mangel auf (33)(38)(39)(40).

Die meisten Experten sind sich einig, dass ein routinemäßiges 25(OH)D₃ Screening der allgemeinen Bevölkerung oder während der Schwangerschaft nicht notwendig ist (41). In Hochrisikogruppen beziehungsweise bei Schwangeren mit zusätzlichen Risikofaktoren scheint es jedoch sinnvoll, 25(OH)D₃-Serum-Konzentrationen routinemäßig zu kontrollieren und bedarfsweise zu substituieren (33)(42).

2.7.3 Empfohlene Tagesdosis an Vitamin D

Aufgrund der von vielen Faktoren abhängigen dermalen Vitamin-D₃-Synthese ist es schwierig, klare Werte für eine empfohlene Tagesdosis an über die Nahrung zugeführtem Vitamin D₃ festzulegen. International wird hierfür in erster Linie der Begriff Recommended Daily Allowance (RDA) verwendet. Dieser beschreibt die tägliche Zufuhrmenge eines Nahrungsbestandteils, die ausreicht, um den Bedarf von 98 % der gesunden Personen einer definierten Bevölkerungsgruppe zu decken. Um möglichst objektive Vergleiche ziehen zu können, entsprechen die folgenden Angaben Konditionen minimaler Sonnenexposition (43).

Laut dem IOM entspricht die RDA bei Säuglingen 600IU. Unter dieser Zufuhr zeigten sich bei Säuglingen keine klinischen Mangelzeichen und eine 25(OH)D₃ Serum-Konzentration über 20ng/l konnte im Allgemeinen erreicht werden. Im Alter von 1-18 Jahren, sowie bei Erwachsenen zwischen 18 und 70 Jahren stehen ein gesundes Knochenwachstum, die Aufrechterhaltung einer gesunden Knochenstruktur und die Limitierung des Knochenabbaus im Vordergrund. Mit einer Zufuhr von 600IU/Tag konnte dies und eine Serum-Konzentration von über 16ng/l in Analysen sichergestellt werden. Für schwangere und stillende Frauen gibt es dem Alter entsprechend keine Abweichungen der RDA. Bei Erwachsenen über 70 Jahren wird, um einen Verlust an Knochenmasse zu verringern und das Frakturrisiko zu senken, eine RDA von 800IU angegeben (43).

Age	Calcium (mg)	Vitamin D (IU)
<i>Infants</i>		
0–6 months	200	400
6–12 months	260	400
1–3 years	700	600
4–8 years	1000	600
9–18 years	1300	600
19–50 years	1000	600
Pregnancy	1000	600
<i>51–70 Years</i>		
Male	1000	600
Female	1200	600
Greater than 70 years	1200	800

Abbildung 7: Recommended daily allowances (RDAs) für Kalzium und Vitamin D (44)

2.7.4 Auswirkungen des Vitamin-D-Mangels

Die klinische Manifestation hängt vom Schweregrad und der Dauer des Mangels ab. Es kommt zu einer verminderten intestinalen Kalzium- und Phosphatabsorption. Die Kalziumsensoren in der Nebenschilddrüse detektieren den niedrigen Serum-Kalziumspiegel was einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit gesteigerter PTH Ausschüttung zur Folge hat. Dies führt wiederum zu Phosphaturie, Knochendemineralisation und bei längerem Bestehen schlussendlich zu Rachitis bei Kindern beziehungsweise zu Osteomalazie bei Erwachsenen (33). Aufgrund der Kompensationsmechanismen bleiben Serum-Kalzium und Phosphat bei einem Vitamin-D-Mangel lange Zeit im Normbereich, was die Diagnosestellung verzögern kann. Die unspezifischen Symptome wie Knochenschmerzen und Muskelschwäche werden oft als Fibromyalgie, chronisches Erschöpfungssyndrom, Myositis oder anderes missinterpretiert (25).

2.7.5 Rachitis

Rachitis ist eine Erkrankung des sich im Wachstum befindenden Knochens, bei der es zu insuffizienter Mineralisation sowie gestörter Architektur der Wachstumsfuge kommt. Je nach vorherrschendem Mineralmangel werden die Kalziummangel-Rachitis und die Phosphatmangel-Rachitis unterschieden. Die Kalziummangel-Rachitis ist großteils auf unzureichende Einnahme oder gestörten Metabolismus von Vitamin D zurückzuführen. Die Phosphatmangel-Rachitis ist meist durch renalen Phosphatverlust bedingt (45)(46).

2.7.5.1 Pathogenese

Das Wachstum der langen Röhrenknochen findet in der zwischen Epiphyse und Diaphyse gelegenen Epiphysenfuge statt. Durch Proliferation und Hypertrophie von Chondrozyten und Einsprossen von Gefäßen entsteht die primäre Spongiosa. Für die Invasion der Gefäße ist eine vorherige Mineralisierung der Knorpelmatrix notwendig. Bei Mangel an Kalzium oder Phosphat wird dieser Vorgang verhindert oder zumindest verzögert. Es kommt zu einer vermehrten Ansammlung der Chondrozyten und zu Verbreiterung der Epiphysenfuge. Die Organisation des Knorpelgewebes geht verloren und in der Metaphyse akkumuliert das Osteoid, die weiche noch nicht mineralisierte Knochenmatrix.

Eine Zunahme des Durchmessers im Bereich der Epiphyse und Metaphyse, sowie Deformitäten der Knochen bei längerem Bestehen sind die Folge (45)(47).

2.7.5.2 Klinik und Diagnostik

Die typisch primären Manifestationsorte von Rachitis sind der distale Unterarm, das Knie und das costochondrale Gelenk. Skelettale Veränderungen unterscheiden sich zwischen Kalziummangel-Rachitis und Phosphatmangel-Rachitis nicht. Häufige Veränderungen sind:

- ein verzögerter Verschluss der Fontanelle
- Vorwölbungen der Parietal - und Frontalknochen
- Kraniotabes (eine Erweichung des Schädelknochens)
- Vergrößerung der costochondralen Gelenke (rachitischer Rosenkranz)
- Einziehung des unteren Thoraxbereiches durch Zug der Zwerchfellansätze des aufgeweichten Rippenbogens (Harrison-Furche)
- Verbreiterung des Handgelenkes und Verkrümmung des distalen Radius und der Ulna
- Progrediente seitliche Verkrümmung des Femurs und der Tibia

Die Art der Deformität ist vom Alter des Kindes und der Belastung auf den Knochen abhängig. So sind bei Säuglingen vor allem die Unterarme und die Tibia betroffen, bei Kleinkindern kommt es zu einer Verstärkung des physiologischen Genu Varum und beim älteren Kind häufiger zur Valgus-Deformität (45)(48).

Radiologisch sind die Veränderungen von Rachitis am besten an den Epiphysenfugen der schnell wachsenden Röhrenknochen zu erkennen. Dazu werden meist entweder die distale Ulna oder die Metaphyse oberhalb und unterhalb des Knies dargestellt (45).

Anfänglich kommt es zur Erweiterung der Epiphysenfuge, zur ungenauen Abgrenzung der Wachstumszonen und zur Dichteabnahme in der Verknöcherungszone (49). Im weiteren Verlauf präsentiert sich die Epiphysenfuge zunehmend desorganisiert mit Bildung von Spornen, die Kortikalis ist ausgedünnt und das trabekuläre Gerüst der Spongiosa wird brüchig. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu den typischen Deformitäten und es können Knochenbrüche vorkommen. Gelegentlich treten auch sogenannte Looser'sche Umbauzonen auf. Das sind Pseudofrakturen, die radiologisch als Fraktur imponieren, ohne dass ein klinisches Korrelat nachgewiesen werden kann. Tatsächlich handelt es sich bei Looser'schen Umbauzonen um akuten Umbau von Knochengewebe, das unter chronischer Beanspruchung steht. Typischerweise sind sie bilateral am Oberschenkelhals aufzufinden (45)(50).

Im Labor zeigt sich die alkalische Phosphatase erhöht und dient als guter Marker für die Krankheitsaktivität (51). Die anderen Laborwerte unterscheiden sich je nach Rachitis Typ. So ist die Phosphatkonzentration sowohl bei der Phosphatmangel- als auch bei der Kalziummangel-Rachitis niedrig. Die Kalziumkonzentration ist bei der Phosphatmangel-Rachitis meist im Normbereich, bei der Kalziummangel-Rachitis, je nach Stadium, erniedrigt oder normal. Die tubuläre Phosphatreabsorption (TRP) sowie die maximale TRP pro glomerulärer Filtrationsrate sind bei der Phosphatmangel-Rachitis in den meisten Fällen erniedrigt außer bei nutritivem Phosphatmangel, bei dem sie deutlich erhöht sind, wodurch sich dieser abgrenzen lässt (45).

Die Serumkonzentration von PTH ist bei der Kalziummangel-Rachitis typischerweise erhöht, bei der Phosphatmangel-Rachitis meist erniedrigt. Die 25(OH)D₃-Serum-Konzentration ist bei Vitamin-D-Mangel bedingter Rachitis erniedrigt, kann ansonsten niedrig, normal aber auch erhöht sein (45).

2.7.5.3 Klassifikation

Grundsätzlich lassen sich Kalziummangel-Rachitis und Phosphatmangel-Rachitis unterscheiden.

Die Kalziummangel-Rachitis ist weitaus häufiger und geht charakteristischerweise mit einer erhöhten PTH Serumkonzentration normal bis niedriger Phosphatkonzentration einher. Bei dieser Laborkonstellation kann eine vorläufige Diagnose gestellt werden. Diese wird radiologisch durch einen angemessenen Heilungsprozess bestätigt. Der Hauptauslöser ist ein Vitamin-D-Mangel, gelegentlich auch ein nutritiver Kalziummangel oder die Kombination der beiden. Seltener ist die Kalziummangel-Rachitis durch genetische Defekte der 25-Hydroxylase, der 1 α -Hydroxylase oder des VDR bedingt. Fortgeschrittene Lebererkrankungen oder Malabsorptionssyndrome sind Ursachen für sekundäre Manifestationen.

Die Phosphatmangel-Rachitis wird durch niedrige Serumkonzentrationen an Phosphat, bei üblicherweise normaler PTH Konzentration charakterisiert. Ursächlich ist fast immer ein renaler Phosphatverlust, entweder durch generalisierte oder durch isolierte tubuläre Störungen. Andere Auslöser können Gendefekte, exzessive FGF23-Produktion (z.B. im Rahmen eines Tumors) oder selten auch nutritiver Phosphatmangel sein (45).

2.7.5.4 Therapie

Vitamin-D-Mangel ist bei weitem die häufigste Ursache für Rachitis. Pränatal sind Föten diaplazentar durch die Mutter versorgt. Danach sind Säuglinge auf die enterale Aufnahme beziehungsweise Sonnenexposition angewiesen. Muttermilch enthält sehr wenig Vitamin D. Typischerweise präsentiert sich die Vitamin-D-Mangel-Rachitis deshalb zwischen dem dritten Lebensmonat und dem dritten Lebensjahr (52)(53).

Die übliche Vitamin-D-Substitution besteht aus täglicher Gabe von Vitamin D3. Bei Vitamin-D-Mangel ohne Malabsorptionssyndromen werden folgende Dosierschemata empfohlen:

- Säuglinge unter einem Monat erhalten 1000IU/Tag für 3 Monate, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 400IU/Tag.

- Säuglinge über einem Monat erhalten 1000-2000IU/Tag für 3 Monate, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 600IU/Tag.
- Kinder von 1-12 Jahren erhalten 200-600IU/Tag für 3 Monate, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 600IU/Tag.
- Kinder über 12 Jahre erhalten 600IU/Tag für 3 Monate, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 600IU/Tag.

Zusätzlich sollte die Therapie eine Kalzium Gabe von 30-50mg/kg Körpergewicht pro Tag enthalten. Diese kann über die Nahrung oder mittels Supplemente zugeführt werden (52).

Diese Therapie sollte zu einer biochemischen und radiologischen Verbesserung innerhalb von 3 Monaten führen. Eine labordiagnostische Kontrolle wird nach einem Monat, eine radiologische Evaluierung 2-3 Monate nach Therapiebeginn empfohlen.

Die Heilung der Knochendeformitäten ist ein chronischer Prozess und dauert oft Monate bis Jahre. Orthopädische Intervention kann bei keiner oder unzureichender Besserung erforderlich sein (52).

2.7.6 Osteomalazie

Osteomalazie ist eine Erkrankung des Knochens, bei der es zu verminderter Mineralisierung von neu gebildetem Osteoid im Rahmen des physiologischen Knochenumsatzes kommt. Sie kann in Kombination mit Rachitis bei Kindern auftreten, Osteomalazie allein kommt allerdings nur bei Erwachsenen vor. Zu dieser Erkrankung können unterschiedliche Störungen führen, mit der weltweit steigenden Prävalenz von Vitamin-D-Mangel ist dieser jedoch bei weitem die häufigste Ursache (54).

2.7.6.1 Pathogenese

Sowohl der trabekuläre als auch der kortikale Knochen befinden sich im ständigen Umbau. Osteoklasten bauen den alten Knochen ab und Osteoblasten bilden ein neues Gerüst aus organischer Matrix, das Osteoid. Innerhalb eines Reifungsprozesses von 10-15 Tagen wird das Osteoid durch die Umwandlung von Kalzium und Phosphat zu Hydroxylapatit mineralisiert.

Mittels fluoreszierendem Tetrazyklin kann die Mineralisationsfront im Knochen markiert werden. Durch zweimalige Knochenbiopsie innerhalb weniger Tage können dabei zwei, im Rahmen der Osteomalazie typische Veränderungen, erkannt werden:

- Ein verlangsamtes Knochenwachstum (normalerweise ca. 0,6mm/Tag)
- Die unmineralisierte Matrix ist erweitert und nimmt einen größeren Teil ein.

Beide Merkmale werden benötigt, um die Diagnose Osteomalazie zu stellen (55)(56).

Neben Vitamin-D-Mangel aufgrund verminderter Aufnahme oder unzureichender Sonnenexposition, beeinträchtigter 25-Hydroxylase Funktion, Defekte der 1 α -Hydroxylase oder des VDR sind renale Phosphatverluste, renal tubuläre Azidose oder seltene genetische Defekte ursächlich für Osteomalazie (54).

2.7.6.2 Klinik und Diagnostik

Charakteristische Beschwerden bei Osteomalazie sind Knochenschmerzen, Knochenerweichung und Frakturen. Außerdem wird über Gangbeschwerden, Watschelgang, Muskelschmerzen, Krämpfe etc. berichtet. Die Knochenschmerzen, typischerweise in der unteren Wirbelsäule, im Becken und der unteren Extremität, werden als stumpf beschrieben und treten verstärkt bei Aktivität auf. Häufig kommt es zu Frakturen durch nur geringgradige oder ohne vorhergehende Traumen. Selten bei schwerer Osteomalazie treten Deformitäten des Thorax oder des Beckens beziehungsweise Verkrümmungen der Wirbelsäule auf (57).

Veränderungen im Labor hängen wesentlich von der Ursache der Erkrankung ab. Üblicherweise zeigen sich jedoch: (54)(58)

- erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase
- eine erniedrigte Konzentration von Kalzium und Phosphat im Serum
- eine erniedrigte Kalziumkonzentration im Urin
- ein Vitamin-D-Mangel mit 25(OH)D₃-Werten unter 15ng/ml
- erhöhte PTH Werte

Radiologische Veränderungen sind geringfügiger als bei Rachitis. Am häufigsten zeigt sich eine verminderte Knochendichte und eine verdünnte Kortikalis. Spezifischer ist die Fischwirbelbildung mit bikonkaven Einbrüchen in den Wirbelkörpern sowie groß und bikonvex erscheinenden Bandscheiben. Auch Looser'sche Umbauzonen sind bei Osteomalazie zu finden (54).

Die Knochenbiopsie ist der Goldstandard zur Verifikation der Diagnose. Aufgrund des invasiven Vorgehens ist diese Methode jedoch in den Hintergrund gerückt und die Diagnose wird meist mittels Klinik, Veränderungen im Labor und Radiologie gestellt (54).

2.7.6.3 Therapie

Grundsätzlich sollte, wenn möglich, die Ursache der Erkrankung behandelt werden und nebenbei ein Ausgleich der Hypophosphatämie, Hypokalziämie und des Vitamin-D-Mangels angestrebt werden (54).

Für einen schwerwiegenden Vitamin-D-Mangel wird häufig eine wöchentliche Dosis von 50000IU für 6 bis 8 Wochen empfohlen und anschließend einer Erhaltungsdosis von 800IU pro Tag. Die besten Erfolge wurden bei gleichzeitiger Kalziumaufnahme von mindestens 1000mg pro Tag erzielt (59). Diese Therapie brachte rasche Verbesserungen der Muskelkraft, Knochenhärte und Schmerzproblematik innerhalb weniger Wochen (58).

Unabhängig des Therapieregimes wird eine Kontrolle des Serumkalziums und der renalen Kalziumausscheidung ein Monat sowie 3 Monate nach Therapiebeginn empfohlen. Eine Kontrolle der 25(OH)D₃-Spiegel nach 3 Monaten ist ausreichend. Von einer Heilung bei Osteomalazie wird gesprochen, wenn es zu einem Anstieg der renalen Kalziumausscheidung und Normalisierung der Knochendichte kommt. Dies kann allerdings Monate bis Jahre dauern (60).

2.8 Vitamin-D-Substitution

In den letzten Jahren entstand ein zunehmender Hype um die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und mit ihnen auch die Supplementierung von Vitamin D. Welche Vitamin-D-Spiegel für einen optimalen gesundheitlichen Benefit angestrebt werden sollten, wann eine Substitution wirklich indiziert ist und was nur

auf Marketingstrategien von Pharmakonzernen zurückgeht, wird kontrovers diskutiert.

Daten zur Gesundheit fördernden Vitamin-D-Serumspiegel weichen stark voneinander ab. Die von der IOM empfohlene minimale Konzentration an 25(OH)D₃ von 20ng/ml für eine adäquate physiologische Wirkung bezieht sich auf die Knochengesundheit. Die pleiotropen Effekte von Vitamin D werden dabei jedoch außer Acht gelassen. Viele Studien empfehlen deshalb 25(OH)D₃-Spiegel im Bereich von 40-60ng/ml für das ganzheitliche menschliche Wohlbefinden. Außerdem gehört berücksichtigt, dass sich die empfohlene tägliche Vitamin D Zufuhr der IOM auf die Bevölkerung in Nordamerika reduziert. Wie bereits erwähnt, spielen viele Faktoren eine Rolle in der endogenen Vitamin-D₃-Produktion, so sollte bei den Empfehlungen zur Vitamin-D-Substitution Rücksicht auf Alter, Gewicht, Hauttyp und Wohnort genommen werden (61).

Für Säuglinge bis zum 18. Lebensmonat wird laut der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie zusätzliche zur Muttermilch eine orale Supplementierung von 400-500IU Vitamin D₃ pro Tag empfohlen (62).

Da viele Kinder die RDA von 600IU nicht erreichen, wurde diskutiert, ob eine Vitamin-D-Substitution auch jenseits des 18. Lebensmonats sinnvoll wäre. In der Dortmund Nutritional and Anthropometrical Longitudinally Designed (DONALD) Study konnte sogar bei 80% der Kinder im Alter von einem bis 12 Jahren eine Vitamin-D-Zufuhr unter der empfohlenen Tagesdosis festgestellt werden. Trotz der hohen Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels kommt eine manifeste Rachitis in der westlichen Welt nur noch äußerst selten vor. Es wurde somit festgelegt, dass eine Vitamin-D-Therapie bei erniedrigter 25(OH)₂D₃-Serumkonzentration nur indiziert ist, wenn der Mangel mit einem sekundären Hyperparathyreodismus einhergeht beziehungsweise eine radiologisch gesichert Rachitis vorliegt (63)(64). Eine Serumkonzentration unter 20ng/ml alleine hat ohne das Vorliegen von weiteren Risikofaktoren noch keinen pathologischen Stellenwert (64).

Deshalb wird von der Ernährungskommission der deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin ein regelmäßiger Aufenthalt im Freien vor allem in den Monaten von April bis September zwischen 10 Uhr und 15 Uhr für 15-30 Minuten mit unbedecktem Kopf und freien Armen empfohlen. Außerdem trägt der regelmäßige

Konsum von Vitamin-D-haltigen Produkten wesentlich zur erforderlichen Vitamin-D-Versorgung bei. Von einem prophylaktischen Screening wird abgeraten. Lediglich bei Kindern und Jugendlichen mit bestimmten chronischen Erkrankungen oder Risikofaktoren kann eine Vitamin-D-Gabe von 500-1000IU vor allem im Winter sinnvoll sein (62).

Auch für Erwachsene gilt es grundsätzlich eine $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Serumkonzentration unter 20ng/ml zu vermeiden ohne dass eine Primärprävention angezeigt ist. Allerdings wird Personen über 65 Jahren mit erhöhtem Risiko für einen Vitamin-D-Mangel oder Osteoporose eine Vitamin-D-Substitution mit 800-1000IU pro Tag nahegelegt (65).

Bei Hochrisikopopulationen mit erhöhtem Sturzrisiko zeigte sich bei Vitamin-D-Bolusgabe jedoch eine Zunahme an Frakturen, weshalb diese vermieden werden sollte (66)(34).

Für Patienten mit definierten Erkrankungen ist es empfehlenswert, ein individuelles Therapieregime auf ihre Erkrankung bezogen zu erstellen. Solche Vitamin-D-Substitutionspläne liegen mittlerweile für viele Erkrankungen als Begleittherapie vor. Bei bestätigtem Vitamin-D-Mangel sollte eine alters- und gewichtsspezifische Therapie für ein bis 3 Monate eingeleitet werden. Nach 8-12 Wochen ist eine Kontrolle der $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Serumkonzentration empfohlen (61).

2.9 Vitamin-D-Toxizität

Durch steigendes Angebot und starke Bewerbung von Nahrungsergänzungsmitteln in Apotheken und im Internet kam es in den letzten Jahren zu vermehrten Einnahme von Vitamin-D-Supplementen. Wenn auch nur selten führt eine inadäquate Zufuhr von Vitamin D über längere Zeit allerdings zu nicht unerheblichen Nebenwirkungen. Generell ist die therapeutische Breite von Vitamin D sehr groß und $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Serumkonzentrationen bis zu 100ng/ml werden als sicher betrachtet. (61) Laut den Endocrine Society's Practice Guidelines kann es sogar erst bei Serumkonzentrationen von 150ng/ml zur Vitamin-D-Toxizität kommen und selbst das ist äußerst selten (67).

Eine Vitamin-D-Überdosierung manifestiert sich als erstes durch eine gesteigerte Kalziumausscheidung über den Harn aufgrund verminderter Kalziumresorption in

den Nierentubuli, die auf einen erniedrigten PTH-Spiegel zurückzuführen ist. Sobald die Nierenschwelle erreicht ist und die Niere das Überangebot an Kalzium nicht mehr ausscheiden kann, beginnt der Kalziumspiegel zu steigen. Aufgrund der erniedrigten PTH-Konzentration wird auch weniger Phosphat ausgeschieden. Gleichzeitig fördert die erhöhte $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Seumkonzentration die intestinale Kalzium- und Phosphatabsorption. Das übersättigte Kalzium-Phosphat Produkt fällt aus und beginnt sich in den Nieren und den Gefäßen abzusetzen. Eine Nephrokalzinose und Atherosklerose sind die Folgen. Dies führt wiederum zu Vasokonstriktion und damit zu Bluthochdruck. Außerdem kann eine Hyperkalziämie mehrere unspezifische Symptome verursachen, wie Obstipation, Depressionen, Polyurie, Polydipsie und Herzrhythmusstörungen (61)(67).

3 Material und Methode

In den Vereinigten Staaten von Amerika wird ein Vitamin-D-Mangel bei 40-100% der Bevölkerung höheren Alters beschrieben und weltweit wird sogar von einer Prävalenz von ca. einer Milliarde Menschen ausgegangen (68). Auf Intensivstationen variieren die Angaben zu Vitamin-D-Mangel zwischen 40 und 70%. Dort spielen vor allem hepatische und renale Funktionsstörungen und der Aufenthalt im Inneren eine Rolle. Aber auch therapeutische Interventionen am Patienten sowie unter anderem Flüssigkeitsrestriktion, Operationen und Dialyse tragen wesentlich zu Vitamin-D-Mangelzuständen bei (68).

Viele Beobachtungsstudien zeigen Zusammenhänge zwischen Vitamin-D-Mangel und schlechtem Outcome bei Intensivpatienten, unter anderem in Bezug auf Mortalität, Intensivaufenthaltsdauer und Beatmungspflichtigkeit (68). Auch die pleiotropen Effekte von Vitamin D, insbesondere auf das Immunsystem, stützen diese Korrelationen. Die Anzahl der Interventionsstudien, die die Auswirkung von Vitamin-D-Substitution auf Intensivpatienten untersuchen, um die Ergebnisse der Beobachtungsstudien zu bestätigen, sind jedoch gering und erst innerhalb der letzten Jahre besteht zunehmendes Interesse dieser Frage nachzugehen. Das Ziel dieser Literaturrecherche ist es somit diese Studien zusammenzufassen, deren Ergebnisse darzustellen und zu vergleichen.

Die Literaturrecherche für diese Arbeit wurde mithilfe der Plattform Ovid in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Als primäre Endpunkte wurden die Mortalität und die Krankenhausaufenthaltsdauer festgelegt. Außerdem wird ein Blick auf die Intensivaufenthaltsdauer und die Morbidität geworfen, welche als sekundäre Endpunkte definiert wurden. Mit den Schlagwörtern Vitamin D, Vitamin D3, Cholecalciferol, ICU, intensive care und critical care wurden mit Einschränkung auf die letzten 5 Jahre und ausschließlich auf den Menschen bezogene Studien 2813 Resultate gefunden. Außerdem wurden nur englisch- oder deutschsprachige Artikel herangezogen. Nach Deduplikation der Suchergebnisse minimierte sich die Anzahl der Artikel auf 1963 Resultate.

Nach Überblicken der Titelzeilen der Ergebnisse konnte durch mehrere Ausschlusskriterien die Studienzahl auf 70 Artikel reduziert werden. Artikel, die nicht zugänglich waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Beim Lesen der Abstracts

begrenzte sich die Anzahl der für die Literaturrecherche relevanten Artikel weiter. Schlussendlich blieben 36 Artikel übrig, unter denen sich Reviews, Studienprotokolle, Metanalysen, Editorials, Kommentare, Briefe, Randomized Controlled Trials und retrospektive Kohortenstudien befanden. Diese Literaturarbeit bezieht sich auf 8 Randomized Controlled Trials und 2 retrospektive Kohortenstudien.

Ausschlusskriterien:

Artikel, die sich im Zusammenhang mit Vitamin D auf folgende Themen beziehen wurden ausgeschlossen:

Kinder, neurochirurgische Patienten, Schlaganfälle, postoperative Verläufe, Auswirkungen auf Akutes Nierenversagen, Vitamin D3 bei Lungenkrebs oder Speiseröhrenkrebs, Herzchirurgie, Hämodialyse, Polyneuropathie, Blutdruck, COPD, Asthma, HIV, Schwangerschaft, Säuglinge, Herzinsuffizienz, Pankreatitis, Procalcitonin, Effekte von Sepsis auf Vitamin-D-Spiegel, Kombinationstherapien mit anderen Vitaminpräparaten, metabolische Auswirkungen, Effekte auf CD3+ und CD25+ T-Zellen

Einschlusskriterien:

Artikel, die sich im Zusammenhang mit Vitamin D auf folgende Themen beziehen wurden in diese Arbeit einbezogen:

Sepsis, Beatmungs-assoziierte Pneumonie, respiratorische Insuffizienz, Schock, Schädel-Hirn-Trauma, intramuskuläre Injektionen, orale Verabreichung, Effekte auf mechanische Beatmungsdauer, Patient*innen neurologischer Intensivstationen, traumatische Patient*innen, Sepsisprävention

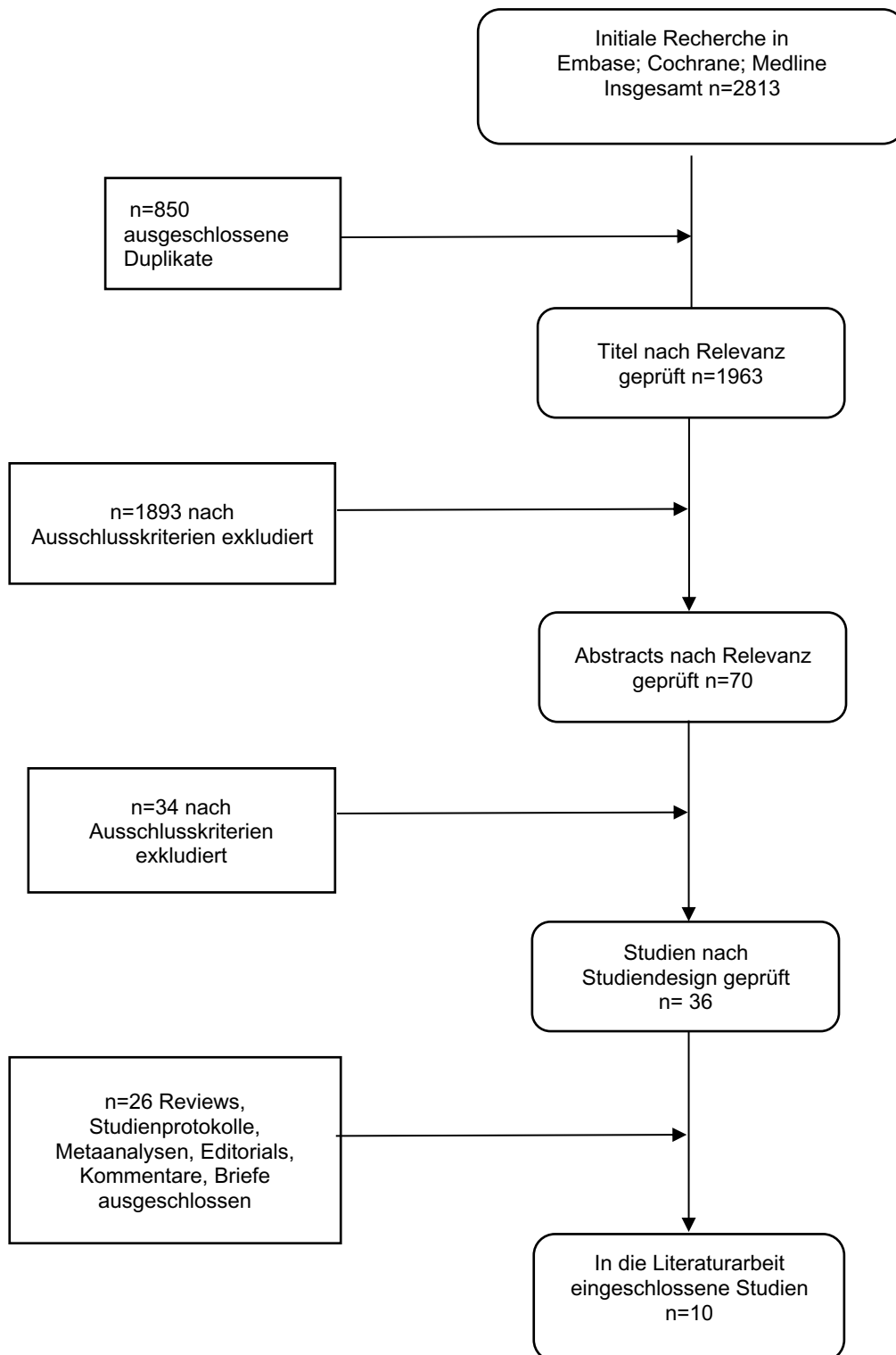


Tabelle 1: Studienflussdiagramm der Literaturrecherche

4 Ergebnisse – Resultate

In einer randomisierten, doppel-verblindeten, placebo-kontrollierten Phase 3 Studie untersuchten Ginde et al. die Auswirkungen von frühzeitiger Vitamin-D₃-Supplementierung auf Patient*innen mit Vitamin-D-Mangel bei hohem Mortalitätsrisiko.

Insgesamt 1078 Patient*innen mit einem Vitamin-D-Spiegel <20ng/ml wurden in die Studie einbezogen. Davon erhielten 538 Proband*innen eine einmalige Dosis von 540.000IU Vitamin D₃ oral kürzlich nach Aufnahme auf einer Intensivstation, 540 ein Placebo. Als primärer Endpunkt wurde die 90-Tages-Mortalität festgelegt, zusätzlich wurden unter anderem Krankenhausaufenthaltsdauer, beatmungspflichtig-freie Tage und Lebensqualität nach 90 Tagen als sekundäre Endpunkte untersucht.

Nach 3 Tagen stieg die Serumkonzentration von 25(OH)D₃ in der Vitamin-D-Gruppe auf 46,9±23,2ng/ml. In der Placebo-Gruppe wurden Werte von 11,4±5,6ng/ml gemessen. Die 90-tages-Mortalität mit 23,5% in der Vitamin-D-Gruppe war im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit 20,6% höher (mit einem Unterschied von 2,9 Prozentpunkten; 95% CI = -2,1 - 7,9; p=0,26). In Krankenhausaufenthaltsdauer, Anzahl an beatmungsfreien Tagen sowie anderen physiologischen Endpunkten in Bezug auf respiratorische Insuffizienz, Nierenversagen und Inzidenzen kardiovaskulärer Ereignisse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Bei den 269 notierten Todesfällen konnte kein kausaler Zusammenhang zu der Vitamin-D-Substitution oder dem Erhalt eines Placebos festgestellt werden. Vordefinierte Nebenwirkungen wie Hyperkalzämie, Nierensteine und durch Sturz verursachte Frakturen kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor.

Zusammenfassend ergab sich in dieser Studie kein Benefit bei der frühzeitigen Gabe eines hochdosierten Vitamin-D-Präparats gegenüber einem Placebo bei kritisch Kranken in Bezug auf die 90-tages-Mortalität oder den anderen sekundären Endpunkten. Hingegen zeigte die Vitamin-D-Gruppe sogar entgegen aller Erwartungen eine erhöhte Mortalität (69).

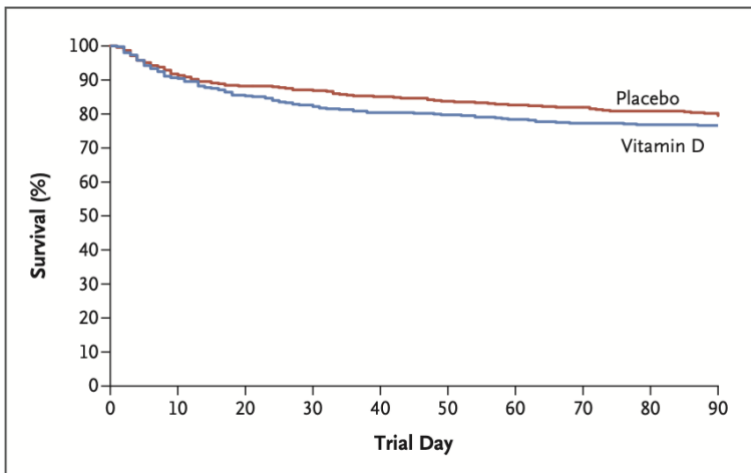


Abbildung 8: 90-Tages-Überleben zwischen den beiden Gruppen (69)

In einer Studie von Leclair et al. wurden die Auswirkungen von Vitamin-D-Substitution bei Intensivpatient*innen beobachtet. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden beatmungspflichtige Intensivpatient*innen, die zumindest 72 Stunden auf einer Intensivstation verbrachten, herangezogen. Je nachdem ob sie innerhalb der ersten 7 Tage zu irgendeinem Zeitpunkt Vitamin D erhielten oder nicht, wurden die Patienten einer Gruppe zugeteilt. Untersucht wurden die Krankenhausmortalität, die Anzahl an beatmungsfreien Tagen und die Anzahl der nicht intensivpflichtigen Tage. Diese waren definiert als die ersten 28 Tage nach Aufnahme auf der Intensivstation, an denen die Patient*innen am Leben waren und keine mechanische Beatmung beziehungsweise intensivmedizinische Betreuung benötigten. Von insgesamt 610 Patient*innen wurden 281 Vitamin D substituiert, 329 nicht.

Patient*innen die Vitamin D erhielten, wiesen eine Mortalität von 27,4% auf, jene die nicht substituiert wurden indessen 31% (OR = 0,84, 95% CI = 0,59 - 1,19; p=0,33). Der Vergleich bezüglich beatmungsfreier Tage ergab $14,2 \pm 10,0$ Tage für die Vitamin-D-Gruppe zu $14,2 \pm 10,2$ Tage für die Nicht-Vitamin-D-Gruppe (p=0,99). Auch die nicht intensivpflichtigen Tage lagen bei $12,8 \pm 9,8$ zu $12,5 \pm 10,0$ (p=0,69) nicht weit auseinander. So erbrachten diese Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede.

Hingegen zeigten die Untersuchungen deutliche Unterschiede Patient*innen betreffend, die vor der Krankenhausaufnahme bereits Vitamin D substituierten im Vergleich zu jenen die es nicht taten. Bei prähospitalisierter Vitamin-D-Substitution

konnte nämlich eine Mortalität von 0% im Vergleich zu 34,5% (OR = 0,01, 95% CI = 0,001 – 0,168, $p < 0,0001$) erfasst werden. Auch hinsichtlich beatmungsfreier Tage ($18,6 \pm 7,3$ Tage zu $13,5 \pm 10,7$ Tage, $p < 0,001$) und nicht intensivpflichtiger Tage ($15,9 \pm 7,9$ Tage zu $12,1 \pm 10,1$, $p < 0,001$) wurden statistisch signifikante Ergebnisse erbracht.

Ableitend kann vermutet werden, dass eine Vitamin-D-Substitution bei Aufnahme auf einer Intensivstation zu spät ist, um einen gewünschten Benefit zu erzielen, eine präventive Vitamin-D-Einnahme allerdings zu positiven Auswirkungen auf das Outcome führen kann. Mehrere Limitationen dürfen jedoch nicht außer Acht gelassen werden. So unterstehen Patient*innen, die vor Aufnahme bereits Vitamin D substituierten womöglich einer besseren bzw. regelmäßigeren Primärversorgung, was einen gesundheitlichen Vorteil bringen könnte. Ferner waren keine Daten zum Vitamin-D-Status vor Aufnahme vorhanden, womit über einen potenziellen Vitamin-D-Mangel der Proband*innen nur spekuliert werden kann (70).

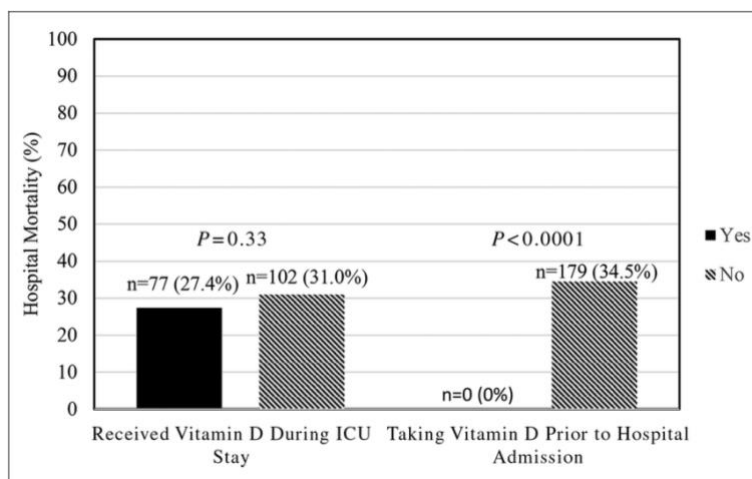


Abbildung 9: Krankenhausmortalität der Vitamin D substituierten Gruppe im Vergleich zur nicht substituierten Gruppe bzw. der prähospitalisierten Vitamin-D-Einnahme zur nicht prähospitalisierten Einnahme (70)

2019 wurde im Iran eine doppel-verblindete, placebo-kontrollierte Studie publiziert, die die Auswirkungen von hochdosierter Vitamin-D-Gabe auf die Dauer der Beatmungspflichtigkeit, Krankenhausaufenthaltsdauer sowie die Mortalitätsrate bei Intensivpatient*innen untersuchte. Zudem ermittelten Miri et al. den SOFA-Score innerhalb der ersten 7 Tage, am Tag 12 und 28 sowie die Mortalitätsrate. Die 22

Mitglieder der Interventionsgruppe erhielten 300.000 IU Vitamin D intramuskulär injiziert, die anderen 18 erhielten ein entsprechendes Placebo.

Die Dauer der mechanischen Beatmung betrug bei der Interventionsgruppe $17,63 \pm 14,00$ Tage im Vergleich zu $27,72 \pm 22,48$ Tage bei der Placebo-Gruppe ($p=0,06$). Bei der Krankenhausaufenthaltsdauer wurden $19,50 \pm 12,20$ Tage bei der Interventionsgruppe, $28,72 \pm 23,58$ Tage bei der Placebo-Gruppe angegeben ($p=0,06$), die Mortalitätsrate ergab $36,6\%$ zu $61,1\%$ ($p=0,00$). Hinsichtlich des SOFA-Scores ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die Kontrolle des Vitamin-D-Spiegels am Tag 7 zeigte einen leichten Vorteil in der Interventionsgruppe, eine signifikante Veränderung gegenüber der Kontrollgruppe konnte allerdings nicht nachgewiesen werden.

Sowohl die Dauer der Beatmungspflichtigkeit als auch die Krankenhausaufenthaltsdauer zeigen einen Benefit der Interventionsgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Bei der Mortalität hingegen war die Interventionsgruppe signifikant überlegen. Trotz intramuskulärer Verabreichung von 300.000IU Vitamin D wurden nicht ausreichend hohe Spiegel erreicht, um einen eindeutigen Vorteil der Immunantwort gegenüber der Placebo-Gruppe zu gewährleisten. Ferner ist die Anzahl der Studienpopulation gering, sodass größer angelegte, multizentrische Studien empfohlen sind, um Ergebnisse dieser Studie zu bekräftigen (71).

Lee et al. widmeten sich den akuten sowie den Langzeitfolgen einer Vitamin-D-Therapie auf die Genesung von Patient*innen nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT). In einer retrospektiven Studie beurteilten sie sowohl das körperliche Outcome anhand der Extended Glasgow Outcome Scale (GOS-E) als auch das kognitive Outcome mittels Mini-Mental Status Test (MMST) und Clinical Dementia Rating (CDR) an 345 Patient*innen nach jeweils einer Woche sowie 3 Monate nach dem Geschehen.

Vitamin-D-Serumkonzentrationen wurden unmittelbar nach Erscheinen in der Notaufnahme kontrolliert. In der Substitutionsgruppe wurden Vitamin D defizienten Patient*innen initial 100.000IU sowie $0,5\mu\text{g}$ Alfacalcidol pro Tag verabreicht, in der Kontrollgruppe hingegen wurden keine Supplemente angewendet. Der Referenzbereich der $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel war zwischen $30\text{-}50\text{ng/ml}$, während ein Mangel als unter 30ng/ml definiert wurde.

Die durchschnittliche 25(OH)D₃-Konzentration der 345 Patient*innen lag bei 13,62±9,01ng/ml und lediglich 5,2% wiesen einen Spiegel innerhalb des Referenzbereiches auf. Unter den 244 Patient*innen, die den 3-Monats Kontrolltermin wahrnahmen, befanden sich 180 Patient*innen in der Substitutionsgruppe, deren 25(OH)D₃-Konzentration signifikant von 14,03±8,68ng/ml bei Aufnahme auf 37,42±12,57ng/ml nach 3 Monaten anwuchs (p<0.001). Bei der 64 Patient*innen zählenden Kontrollgruppe war ein Anstieg von 13,57±9,12ng/ml auf 16,77±1,52ng/ml zu vermerken (p=0,021).

Vitamin D Level, ng/mL	Admission	3 Months Post-TBI	P Value
Control group (n = 64)	13.57 ± 9.12	16.77 ± 1.52	0.021
Supplement group (n = 180)	14.03 ± 8.68	37.42 ± 12.57	<0.001

TBI, traumatic brain injury.

Abbildung 10: Vergleich der 25(OH)D₃-Serumkonzentrationen bei Aufnahme und 3 Monate nach dem Geschehen in der Substitutionsgruppe und der Kontrollgruppe (72)

Die GOS-E betreffend erwies sich eine Woche nach dem Geschehen kein signifikanter Unterschied zwischen der Substitutionsgruppe und der (6,35±1,75) Kontrollgruppe (6,53±1,78) (p=0,471). Zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle erreichte die Substitutionsgruppe einen höheren Wert als die Kontrollgruppe (7,16±1,40 zu 6,81±1,70) jedoch abermals ohne statistische Signifikanz (p= 0,113). Hinsichtlich des kognitiven Outcomes zeigten sich in den beiden Gruppen sowohl eine Woche als auch 3 Monate nach dem Geschehen keine signifikanten Ergebnisse im CDR. Lediglich die Ergebnisse des MMST der Substitutionsgruppe beim 3-Monats Kontrolltermin waren signifikant größer im Vergleich zur Kontrollgruppe (24,1±7,3 zu 21,6±8,3; p=0,045).

	Control Group (n = 64)	Supplement Group (n = 180)	P Value
Total TBI			
1 week	6.53 ± 1.78	6.35 ± 1.75	0.471
3 months	6.81 ± 1.70	7.16 ± 1.40	0.113
Severe TBI			
1 week	4.64 ± 2.02	4.65 ± 2.03	0.992
3 months	5.29 ± 2.23	6.13 ± 1.96	0.286
Mild or moderate TBI			
1 week	6.90 ± 1.41	6.75 ± 1.40	0.503
3 months	7.20 ± 1.23	7.43 ± 1.09	0.191
TBI, traumatic brain injury.			

Abbildung 11: Vergleich des körperlichen Outcomes anhand der GOS-E zwischen der Substitutionsgruppe und der Kontrollgruppe bei unterschiedlichen Schweregraden des SHTs (72)

	Control Group (n = 64)	Supplement Group (n = 180)	P Value
MMSE			
1 week	19.7 ± 7.5	20.6 ± 8.5	0.981
3 months	21.6 ± 8.3	24.1 ± 7.3	0.045
CDR			
1 week	0.94 ± 1.10	1.10 ± 1.13	0.059
3 months	0.90 ± 1.23	0.82 ± 1.01	0.781
TBI, traumatic brain injury; MMSE, mini-mental status examination; CDR, clinical dementia rating.			

Abbildung 12: Vergleich des kognitiven Outcomes anhand des MMST und des CDR innerhalb beider Gruppen (72)

Wenngleich die Vitamin-D-Substitution keinen frühzeitigen Vorteil weder in Bezug auf das körperliche noch auf das kognitive Outcome aufweisen konnte, zeigte die Verlaufskontrolle 3 Monate nach dem Geschehen bessere Ergebnisse für die Substitutionsgruppe. So ergaben die GOS-E und das CDR einen nicht signifikanten Benefit gegenüber der Kontrollgruppe und der MMST zeigte sogar einen signifikanten Vorteil der Substitutionsgruppe.

Eine Vitamin-D-Therapie im Falle eines Mangels kann folgend einen positiven Effekt auf die Langzeiterholung nach SHT haben. Allerdings sollte ein individuelles Therapieregime je nach Vitamin-D-Spiegel verfolgt werden (72).

Han et al. legten den Fokus in einer doppel-verblindeten, placebo-kontrollierten Studie auf die benötigte Dosis einer Vitamin-D-Substitution um einen erwünschten Effekt zu erzielen. So verabreichten sie beatmeten Intensivpatient*innen entweder ein Placebo, 50.000IU oder 100.000IU Vitamin D₃ an 5 aufeinanderfolgenden Tagen und definierten die 25(OH)D₃-Serumkonzentration an Tag 7 nach erstmaliger Verabreichung als primären Endpunkt. Dauer des Krankenhausaufenthalts und des ICU Aufenthalts, SOFA-Score, Krankenausmortalität und Mortalität nach 12 Wochen wurden unter anderem als sekundäre Endpunkte evaluiert. 658 Patient*innen wurden zur Eignung der Studie geprüft, 31 randomisiert und schlussendlich 30 in die Studie einbezogen.

Am Tag der Aufnahme wiesen 43% einen Vitamin-D-Spiegel unter 20ng/ml und 40% einen Spiegel zwischen 20 und 30ng/ml auf. Am Tag 7 konnte in beiden Interventionsgruppen ein signifikanter Anstieg der 25(OH)D₃-Serumkonzentration vermerkt werden (45±20ng/ml bei einer Gabe von 50.000 IU, 55±14ng/ml bei einer Gabe von 100.000; jeweils p<0,001).

Auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts mit 36±19 Tage in der Placebo-, 25±14 Tage in der 50.000IU- und 18±11 Tage in der 100.000IU-Gruppe zeigte einen Unterschied mit statistischer Signifikanz (p=0,03). Hingegen waren weder bezüglich der ICU-Aufenthaltsdauer noch des SOFA-Scores oder der Mortalität irgendwelche signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar.

Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkreatinin, -kalzium und -phosphat war ebenfalls vorgesehen, wobei im ganzen Studienzeitraum keine großen Abweichungen in den 3 Gruppen darstellbar waren.

Diese Studie zeigt eine sichere und effektive Substitutionstherapie mit einer hochdosierten, auf mehrere Tage aufgeteilten Verabreichung von sowohl 50.000IU als auch 100.000IU Vitamin D₃. Ein Benefit auf die Krankenhausaufenthaltsdauer konnte vermerkt werden. Im Vergleich zu anderen Studien konzentrieren sich Han et al. ausschließlich auf beatmete Patient*innen und lassen zudem die initiale 25(OH)D₃-Serumkonzentration bei Aufnahme außer Acht und beziehen sich somit

nicht allein auf Menschen mit Vitamin-D-Mangel. Als Limitation dieser Studie ist in erster Linie die geringe Studienpopulation zu erwähnen (73).

2017 wurde eine Studie publiziert, die einen Blick auf die verschiedenen Applikationsformen einer Vitamin-D-Therapie bei Vitamin D defizienten Patient*innen wirft. Wylton et al. untersuchten darin die Effekte einer Therapie per os für 12 Wochen mit bis zu 8.000IU 25(OH)D₃ pro Tag im Vergleich zu einer Therapie mittels einer einzelnen intramuskulären Injektion von 100.000IU. Beide diese Kohorten (25 und 12 Teilnehmer*innen umfassend) wurden jeweils einer Gruppe ohne Vitamin-D-Mangel gegenübergestellt (18 und 6 Teilnehmer*innen). Ein Ziel dieser Studie war es unter anderem, eine Alternative zur Erstlinientherapie der oralen Substitution zum Beispiel im Falle eines Malabsorptionssyndroms darzustellen.

Sowohl in der Gruppe der oralen Studienmedikation als auch bei der intramuskulären Applikation kam es zu einem signifikanten Anstieg der 25(OH)D₃-Serumkonzentration im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Am Tag 28 zeigten beide Interventionsgruppen vergleichbare Werte mit 33,4±5,8ng/ml bei oraler Verabreichung und 28,4±8,6ng/ml bei intramuskulärer Injektion, wobei bei letzterer ab diesem Zeitpunkt sinkende Spiegel zu verzeichnen waren. Somit führte die orale Substitution bei fortlaufender Verabreichung neben einem rapideren Anstieg auch zu einer längeren Aufrechterhaltung des Vitamin-D-Spiegels.

Folgernd bietet die intramuskuläre Applikation, wenngleich die orale Substitution effektiver erscheint, eine gute Alternative, ohne ernstwirkende Nebenwirkungen zu verzeichnen. Dennoch werden weitere Studien benötigt, die eine hochdosierte bzw. eine regelmäßige intramuskuläre Verabreichung bei größeren Kohorten untersuchen, um die Resultate zu bekräftigen (74).

In einer groß angelegten randomisierten, doppel-verblindeten, placebo-kontrollierten Studie untersuchten Amrein et al. den Effekt von hoch-dosiertem Vitamin D₃ auf die Krankenhausaufenthaltsdauer bei kritisch kranken Patient*innen mit Vitamin-D-Mangel. 492 sowohl internistische bzw. neurologische als auch chirurgische Patient*innen wurden in die Studie inkludiert und erhielten im Falle eines Vitamin-D-Mangels (<20ng/ml) eine initiale Dosis von 540.000IU Vitamin D₃

(n= 249) gefolgt von einer monatlichen Erhaltungsdosis von 90.000IU für weitere 5 Monate bzw. ein äquivalentes Placebo (n=243).

Als sekundäre Endpunkte waren zudem Krankenhausmortalität, 6-Monats-Mortalität und Dauer des Intensivstationsaufenthalts festgelegt. Eine Subgruppe mit schwerwiegendem Vitamin-D-Mangel (<12ng/ml) wurde getrennt beurteilt. Blut- und Harnwerte wurden am Tag 0, 3, 7 und 28 abgenommen, nach 6 Monaten kam es außerdem zu einer telefonischen Nachkontrolle.

Die mediane (Interquartilenabstand=IQR) Krankenhausaufenthaltsdauer als primärer Endpunkt wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf: 20,1 Tage (IQR 11.1-33.3 zu 19,3) in der Vitamin D-Gruppe zu 19,3 Tage in der Placebo-Gruppe (IQR 11.1-34,9; p=0,98). Gleichermaßen erbrachte die Evaluation der Intensivaufenthaltsdauer keine signifikanten Abweichungen (9,6 Tage (IQR 4,9-21,9) zu 10,7 (IQR 4,9-21-9); p=0,38). 28,3% (95% CI, 22,6-34,5%) der Patient*innen in der Vitamin-D-Gruppe verstarben im Krankenhaus im Vergleich zu 35,3% (95% CI, 29,2-41,7%) in der Placebo-Gruppe (p=0,18). Nach 6 Monaten waren es 35,0% (95% CI, 29,0-41,5%) zu 42,9% (95% CI, 36,5-49,4%) (p=0,09). Somit ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Gegenüberstellung dieser 2 Gruppen.

Lediglich in der Subgruppe mit einem schwerwiegendem Vitamin-D-Mangel wies die Interventionsgruppe mit einer Krankenhausmortalität von 28,6% (95% CI, 19,9-38,6%) eine signifikante Abweichung zur Placebo-Gruppe mit einer Mortalität von 46,1% (95% CI, 36,2-56,2%) (p=0,04). Hingegen erbrachten die Auswertungen der 6-Monats-Mortalität, sowie der anderen gemessenen Parameter keine signifikanten Unterschiede.

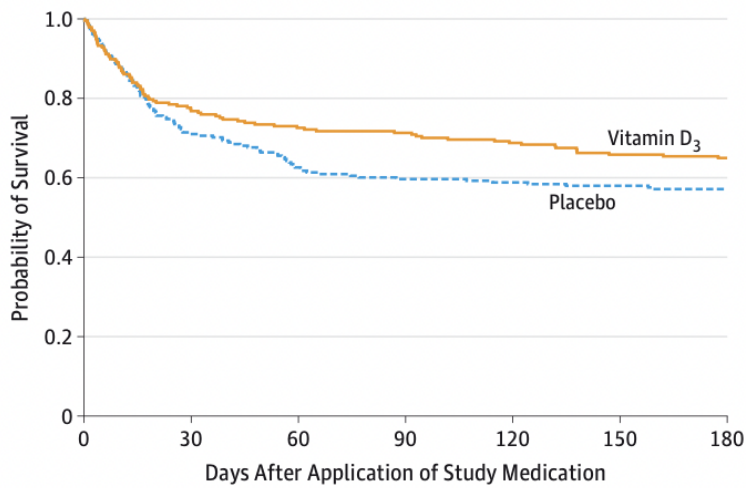


Abbildung 13: 6-Monats-Überleben bei 25(OH)D₃-Serumkonzentration <20ng/ml (75)

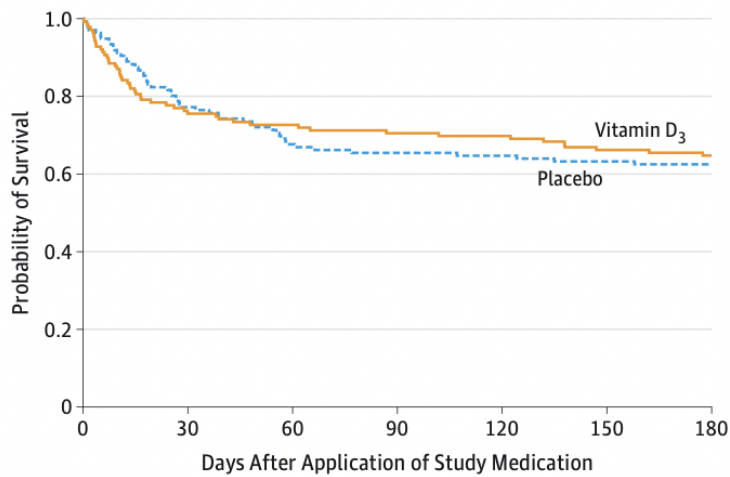


Abbildung 14: 6-Monats-Überleben bei 25(OH)D₃-Serumkonzentration <20ng/ml und >12ng/ml (75)

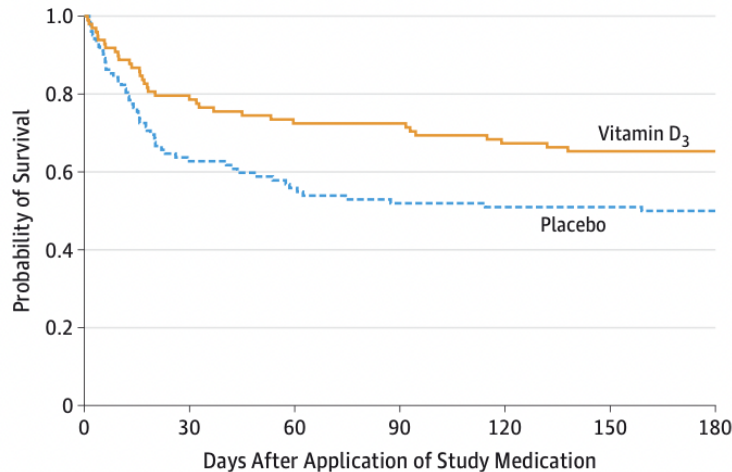


Abbildung 15: 6-Monats-Überleben bei 25(OH)D₃-Serumkonzentration <12ng/ml (75)

Trotz der großen Anzahl an Studienteilnehmer*innen brachte diese Studie sowohl bezüglich der primären als auch der sekundären Endpunkte keine statistisch signifikanten Resultate hervor, mit Ausnahme der positiven Auswirkung einer Substitution auf die Krankenhausmortalität bei schwerwiegendem Vitamin-D-Mangel, die jedoch bezüglich eines sekundären Endpunkts innerhalb einer Subgruppe eher als Hypothese angesehen werden sollte.

Als monozentrische Studie ergeben sich gewisse Limitationen. So fehlt trotz vergleichbaren Patient*innenkollektivs hinsichtlich Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen eine Variabilität in der Ethnizität oder ein Bezug auf pädiatrische Patient*innen.

Die Resultate zeigen, dass eine hochdosierte Vitamin-D-Substitution zu einer schnellen Korrektur eines Vitamin-D-Mangels führt und mit lediglich milden und seltenen Nebenwirkungen gut verträglich ist. Es werden weitere Studien benötigt, um die Ergebnisse zu stützen und eventuell einen Fokus auf andere Endpunkte, wie zum Beispiel Morbidität oder Rehabilitation, zu legen (75).

In einer randomisierten Studie verglichen Nair et al. die Auswirkungen einer einzelnen intramuskulär verabreichten Dosis Vitamin D₃ auf Intensivpatient*innen. Primär wurden unter anderem die pharmakodynamischen Endpunkte CRP, Interleukin-6 und Cathelicidin, sekundär die klinischen Endpunkte Intensivstation- und Krankenhausaufenthaltsdauer sowie Krankenhausmortalität untersucht. 50 Patient*innen (davon hatten 28 einen Vitamin-D-Mangel) wurden randomisiert, so

erhielten jeweils 25 entweder 150.000IU (Gruppe 1) oder 300.000IU (Gruppe 2) Vitamin D₃, wobei die festgelegten Endpunkte über eine Zeitspanne von 14 Tagen evaluiert worden sind.

Beide Gruppen zeigten einen signifikanten Anstieg der Vitamin-D-Spiegel, während sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen darstellen ließ. Ähnlich verhielt es sich bei den anderen Parametern. So kam es zu einem signifikanten Abfall von CRP, IL-6 und Cathelicidin wobei keine Abweichungen zwischen beiden Gruppen feststellbar waren. Auch bei ICU- und Krankenhausaufenthaltsdauer und bei der Mortalität kam es zu keinen signifikanten Unterschieden. Initial konnte eine positive Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und Cathelicidin-Spiegel (Pearson $\rho = 0.03$) vermerkt werden, zugleich eine negative Korrelation zur IL-6 Konzentration (Pearson $\rho = -0.17$). Im weiteren Verlauf hingegen erwies sich allerdings nur der Zusammenhang zwischen Vitamin D und IL-6 signifikant (Koeffizient, -0.072 ; 95% CI, -0.10 bis -0.04 ; $p < 0.001$).

Die Resultate zeigen, dass ein Vitamin-D-Mangel durch eine einmalige intramuskuläre Injektion erfolgreich und sicher ausgeglichen werden konnte. Die Korrelation zwischen der 25(OH)D₃-Serumkonzentration und IL-6 bzw. Cathelicidin deuten auf einen Zusammenhang zwischen erfolgreicher Vitamin-D-Substitution und dem Sinken proinflammatorischer Biomarker bzw. einer erhöhten antimikrobiellen Zytokinreaktion hin. Aufgrund der kleinen Studienpopulation, geringer Signifikanz und fehlender Placebo-Kontrollgruppe sind allerdings weitere Studien für genauere Erkenntnisse unabdingbar (76).

Quaraishi et al. interessierten sich für den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status und LL-37-Spiegel (ein Vertreter der Gruppe der Cathelicidine) bei septischen Patient*innen auf der Intensivstation. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie erhielten dazu je 10 Proband*innen einmalig ein Placebo, 200.000IU bzw. 400.000IU Vitamin D₃. Neben dem LL-37-Spiegel wurden außerdem 25(OH)D₃, Vitamin-D-bindendes-Protein und Albumin, um die 25(OH)D₃-Bioverfügbarkeit zu berechnen, sowie CRP, ICU- und Krankenhausaufenthaltsdauer bestimmt.

Am Tag 5 erreichten die Vitamin-D-Spiegel ihren Höhepunkt. So zeigten die 3 Gruppen am Tag 5 im Vergleich zum Tag der Aufnahme folgende Werte: einen medianen Anstieg der 25(OH)D₃-Serumkonzentration von 3% (IQR -3-8%) in der

Placebo-Gruppe, in der 200.000IU-Gruppe 49% (IQR 30-82%) und in der 400.000 IU-Gruppe 69% (IQR 55-106%) ($p < 0,001$) einen Anstieg des bioverfügbaren 25(OH)D₃ von 4% (IQR -8-7%), 45% (IQR 40-70%) bzw. 96% (IQR 58-136%) ($p < 0,01$); LL-37 Spiegel von -17% (IQR -9-23%), 4% (IQR -10-14%) und 30% (IQR 23-48%) ($p = 0,04$). Der CRP-Spiegel wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf. Eine positive Korrelation zwischen bioverfügbarem 25(OH)D₃ und LL-37 (Spearman $\rho = 0.44$; $p = 0.03$) konnte ermittelt werden.

In Bezug auf die klinischen Parameter betrug die mediane ICU-Aufenthaltsdauer in der Placebo-Gruppe 12 Tage (IQR 7-15 Tage), die 200.000IU-Gruppe 4 Tage (IQR 3-11 Tage) und die 400.000IU Gruppe 3 Tage (IQR 2-11 Tage) ($p = 0,83$) und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied. Hingegen konnten bei der Krankenhausaufenthaltsdauer mit 21 Tagen (IQR 18-31 Tage), 13 Tagen (IQR 12-16 Tage) und 14 Tagen (IQR 8-21 Tage) ($p = 0,03$) signifikante Ergebnisse erzielt werden. Die 30-Tages-Mortalität mit 30%, 30% und 20% war in allen 3 Gruppen ähnlich.

Zusammenfassend zeigte die Studie eine sichere und effektive Substitution mit 400.000IU Vitamin D₃. Die Korrelation zwischen bioverfügbarem 25(OH)D₃ zu LL-37 gibt trotz geringer Aussagekraft aufgrund der kleinen Studienpopulation Anlass zur weiteren Exploration. Auch der signifikante Unterschied in der Krankenhausaufenthaltsdauer weist auf Zusammenhänge hin, die allerdings in weiteren Studien bekräftigt werden müssen (77).

Auch Leaf et al. legten ihren Fokus auf die Effekte von Vitamin D auf das Immunsystem und Entzündungsparameter. Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Studien verwendeten Leaf et al. in dieser doppel-verblindeten randomisierten, placebo-kontrollierten Studie 1,25(OH)₂D₃ (statt dessen Vorstufe 25(OH)D₃) zur Substitution und verabreichten dieses intravenös. Bei 67 Intensivpatient*innen mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock wurden 24 Stunden nach Intervention unter anderem Cathelicidin-Spiegel, Cathelicidin-mRNA-Expression, Zytokin-Spiegel (IL-6, IL-10, IL-2, TNF- α) sowie Nierenparameter evaluiert. Zusätzlich wurden ICU-, Krankenhaus- und 28-Tages-Mortalität, sowie ICU- und Krankenhausaufenthaltsdauer erhoben.

Zwischen Placebo-Gruppe ($n = 31$) und Interventionsgruppe ($n = 36$) ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Cathelicidin- bzw. Zytokin-Spiegel finden,

auch die Nierenparameter zeigten in beiden Gruppen ähnliche Werte. Im Gegenzug konnte allerdings eine erhöhte Cathelicidin-mRNA-Expression (1,8 [0,9-3,3] zu 1,0 [0,7-1,8]; $p=0,04$), sowie eine vermehrte IL-10-mRNA-Expression in der Vitamin-D-Gruppe erhoben werden.

Die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Serumkonzentration wies 6 Stunden nach Intervention in der Vitamin-D-Gruppe einen signifikant größeren Anstieg im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf (75,7pg/ml [52,1-115,5pg/ml] zu 16,9pg/ml [9,0-26,9pg/ml]). Bezüglich des klinischen Outcomes konnten keine signifikanten Abweichungen vermerkt werden.

Zwar konnten Leaf et al., sowie einige klinische Studien zuvor, keinen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Substitution und Cathelicidin-Spiegel beweisen jedoch wurde erstmalig eine Korrelation zur Cathelicidin-mRNA-Expression untersucht und aufgezeigt. Warum die Studie diesbezüglich unterschiedliche Ergebnissen hervorbringt, ist nicht gänzlich geklärt. Ein Ansatz ist jedoch, dass die höhere Sensitivität der Messung der mRNA-Expression ursächlich ist, da die Cathelicidin-Serumspiegel von einer Reihe von anderen Faktoren beeinflusst wird. Zudem weist diese Studie mehrere Limitationen vor. So umfasst sie eine geringe Anzahl an Proband*innen und die einmalige Verabreichung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ führte zu einem signifikanten, allerdings, laut mehreren in vitro Studien nicht ausreichenden Anstieg des Vitamin-D-Spiegels, um eine Immunantwort hervorzurufen. Außerdem muss die geringe HWZ von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ von nur wenigen Stunden bedacht werden.

Zukünftige Studien mit höherer Dosierung, wiederholter Verabreichung und eventuell fokussiert auf Patient*innen, die einen Vitamin-D-Mangel vorweisen, werden benötigt, um eine exakteres Verständnis für das klinische Outcome hinsichtlich der Immunantwort bei Vitamin-D-Therapie zu erlangen (78).

Autor*in (Jahr)	Studiendesign	Stich- probe	Vitamin-D ₃ - Dosierung und Applikations- art	Mortalität in % (Vitamin D zu Placebo)	Krankenhaus- aufenthaltsdauer (Vitamin D zu Placebo in Tagen)
Ginde et al. (2019)	RCT	1078	540.000IU p.o. oder Placebo	23,5 zu 20,6 (90d)	9.1±9.2 zu 10.4±11.0
Leclair et al. (2019)	Retrospektive Kohortenstudie	610		27,4 zu 31 (KH)	nicht erhoben
Miri et al. (2018)	RCT	40	300.000IU i.m. oder Placebo	36,6 zu 61,1 (28d)	nicht erhoben
Lee et al. (2019)	Retrospektive Kohortenstudie	345		7,4 zu 7,9	nicht erhoben
Han et al. (2016)	RCT	30	5x50.000IU oder 5x 100.000IU oder Placebo	0 und 10 zu 10 (im KH)	18±11 und 25±14 zu 36±19
Wylon et al. (2017)	RCT	61	8.000IU p.o. für 84 Tage oder einmalig 100.000IU i.m.	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Amrein et al. (2014)	RCT	475	540.00IU p.o. plus monatlich 90.000IU p.o. oder Placebo	28,3 zu 35,3 (im KH)	20,1(11.1-33.3) zu 19,3 (11.1- 34.9)

Nair et al. (2015)	RCT	50	150.000IU i.m. oder 300.000IU i.m.	20 zu 20 (90d)	38,5 (22-67,5) zu 30 (25.5-58)
Quaraishi et al. (2015)	RCT	30	200.000IU p.o. oder 400.000IU p.o. oder Placebo	30 und 20 zu 30 (im KH)	13 (12-16) und 14 (8-21) zu 21 (18-31)
Leaf et al. (2014)	RCT	67	2 μ g 1,25(OH) ₂ D ₃ i.v. oder Placebo	17 zu 23 (28d)	22 (17-32) zu 21 (15-30)

Tabelle 2: Übersicht der behandelten Studien (die Mortalität wird in 28-Tages- (28d), 90-Tages- (90d) oder Krankenhausmortalität (KH) angegeben)

5 Diskussion

Die Auswirkungen von Vitamin D auf unseren Kalzium- und Phosphathaushalt und somit auf den Knochenapparat sind mittlerweile gut bekannt und erforscht, wodurch sich der Fokus der Wissenschaft innerhalb der letzten Jahre zunehmend auf die extraskelettalen Effekte von Vitamin D bezieht. Wie in dieser Arbeit bereits beschrieben, konnten die Effekte von Vitamin D zu kardiovaskulären, neoplastischen sowie autoimmunologischen Erkrankungen oder Diabetes mellitus bereits in vielen in-vitro-Studien belegt werden. Auch klinische Studien beschreiben zunehmend den Zusammenhang von Vitamin D zur extraskelettalen Gesundheit. Das Ziel dieser Literaturrecherche war es, jene Studien, die sich auf die Auswirkungen einer Vitamin-D-Substitution bei Intensivpatient*innen bezüglich deren Mortalität bzw. deren Krankenhausaufenthaltsdauer zu untersuchen, darzustellen und zu diskutieren.

Die Endziele dieser Studien hinsichtlich Mortalität wurden unterschiedlich definiert, so werden meist entweder 28-Tages-, 90-Tages- oder Krankenhausmortalität angegeben. Davon unabhängig ergaben die Untersuchungen zu Mortalität der Interventionsgruppen in Gegenüberstellung zu den Kontrollgruppen zusammenfassend keine Unterschiede mit statistischer Signifikanz. Lediglich Miri et al. konnten in der Placebo-Gruppe eine eindeutig höhere Sterberate nachweisen, diese Resultate sind aufgrund der geringen Stichprobe und unzureichendem Ausgleich des Vitamin-D-Spiegels in der Interventionsgruppe allerdings wenig aussagekräftig. Allerdings präsentierten Amrein et al. in ihrer klinischen Studie in der Untergruppe mit schwerwiegendem Vitamin-D-Mangel ($\leq 12\text{ng/ml}$) einen signifikanten Überlebensvorteil der Interventionsgruppe die Krankenhausmortalität betreffend.

Nicht alle inbegriffenen Studien nahmen Bezug auf die Krankenhausaufenthaltsdauer. Jene die es taten, zeigten keinen signifikanten Benefit einer Vitamin-D-Substitution gegenüber Verabreichung eines Placebos. Allein Han et al. verzeichneten eine statistisch signifikant kürzere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bei 2 Interventionsgruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Miri et al. belegten einen Benefit bei Vitamin-D-Substitution allerdings ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Bezüglich ICU-Aufenthaltsdauer waren ebenfalls keine Unterschiede zu vermerken.

Bemerkenswert sind ferner die Resultate, die Leclair et al. verzeichneten. Sie zeigten nämlich bei einer regelmäßigen Vitamin-D-Einnahme vor Krankenhausaufenthalt eine deutlich geringere Mortalität, einen kürzeren Intensivaufenthalt sowie eine kürzere Dauer der mechanischen Beatmung. Diese Ergebnisse weisen auf die hohe Relevanz einer guten primär Versorgung und regelmäßige Kontrolle der Vitamin-D-Spiegel hin, um einem Mangel frühzeitig entgegenwirken zu können.

Einige Limitationen dieser Literaturrecherche müssen erwähnt werden. So ist es aufgrund unterschiedlicher Grenzwerte, Messverfahren und Applikationsarten von Vitamin D, sowie aufgrund verschiedener Endpunkte in den behandelten Studien schwierig, direkte Vergleiche zu ziehen. Da nicht alle klinischen Studien öffentlich zugänglich sind, bleibt der Zugang zu einigen Informationen verwehrt. Diese konnten folglich nicht einbezogen werden.

Durch den Hype um Vitamin D innerhalb der letzten Jahre gibt es mittlerweile eine Unmenge an Publikationen, die dieses Thema bearbeiten. Um einen Überblick zu behalten, wurden die zugängliche Literatur für diese Arbeit auf die letzten 5 Jahre beschränkt, womit relevante klinische Studien vor dieser Zeit außer Acht gelassen wurden.

Zukünftig sind weiter großangelegte, multizentrische Studien, die die Auswirkungen von Vitamin D auf Intensivpatient*innen untersuchen notwendig, um ein tiefgreifendes Verständnis zu erlangen und stützend auf signifikante Resultate, die routinemäßige Substitution von Vitamin D rechtfertigen. Über Langzeiteffekte einer Vitamin-D-Therapie bei Intensivpatient*innen sind in der Literatur nur wenige Publikationen zu finden, so bietet auch dieser Ansatz Möglichkeiten für weitere Untersuchungen. Obgleich des heutzutage viel besseren Verständnisses, wird es voraussichtlich noch dauern, bis die Physiologie von Vitamin D gänzlich erforscht sein wird.

6 Literaturverzeichnis

1. Wachter H, Hausen A, Reibnegger G. Chemie in der Medizin. 2014. 384–400 p.
2. Bischoff-Ferrari HA. Hype about vitamin D substitution: what remains? Internist. 2020;61(11):1196–203.
3. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. Bonekey Rep [Internet]. 2014;3(September 2013):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bonekey.2013.213>
4. Holst A. VII OCTOBER , 1907 " Ship-beri-beri " and Scurvy. 1907;VII(5).
5. Funk C. On the Chemical Nature of the Substance that Cures Polyneuritis in Birds.
6. Norman AW. The history of the discovery of vitamin d and its daughter steroid hormone. Ann Nutr Metab. 2012;61(3):199–206.
7. Horn F, Moc I. Biochemie des Menschen. 2019. 439–447 p.
8. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011. 75–124 p. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/13050>
9. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. Crit Rev Eukaryot Gene Expr [Internet]. 1992;2(1):65–109. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1543898>
10. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004;80(6 Suppl):1689–96.
11. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. Physiologie des Menschen [Internet]. Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. 445–456 p. (Springer-Lehrbuch; vol. 25). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-56468-4>
12. Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM. Calcium Absorption Across Epithelia. Physiol Rev [Internet]. 2005 Jan;85(1):373–422. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00003.2004>
13. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. Kidney Int [Internet]. 1991 Dec;40(6):1177–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S008525381557422X>
14. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. Duale Reihe Physiologie. Vol.

- 86, *The American journal of clinical nutrition*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2017. 320–332 p.
15. Conigrave AD. Regulation of calcium and phosphate metabolism. *Dis Parathyroid Gland*. 2012;9781441955:13–51.
 16. Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev*. 2005;85(1):373–422.
 17. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):77–98.
 18. Haussler MR, Haussler CA, Whitfield GK, Hsieh J-C, Thompson PD, Barthel TK, et al. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the “Fountain of Youth” to mediate healthful aging. *J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]*. 2010 Jul;121(1–2):88–97. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096007601000110X>
 19. Eisman JA, Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice. *Bonekey Rep [Internet]*. 2014 Feb 5;3. Available from:
<http://www.portico.org/Portico/article?article=pgk2ph98ch8>
 20. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: Beyond bone. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1287(1):45–58.
 21. Author Roger Bouillon, MD P. Vitamin D and extraskeletal health. *Uptodate*. 2016;25:1–10.
 22. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev [Internet]*. 2012 Jun 1;33(3):456–92. Available from:
<https://academic.oup.com/edrv/article/33/3/456/2354950>
 23. Visweswaran Rk, Lekha H. Extraskeletal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):602.
 24. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. Vol. 40, *Endocrine Reviews*. 2019. 1109–1151 p.
 25. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*.

- 2004;80(6 Suppl):1678–88.
26. IJsselmuiden CB, Faden RR. The New England Journal of Medicine. 1992;326.
 27. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: Skin pigment is not an essential regulator. *Science* (80-). 1981;211(4482):590–3.
 28. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* [Internet]. 1985 Oct 1;76(4):1536–8. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/112134>
 29. Holick M, Matsuoka L, Wortsman J. AGE, VITAMIN D, AND SOLAR ULTRAVIOLET. *Lancet* [Internet]. 1989 Nov;334(8671):1104–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673689911240>
 30. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D3. *Lancet* [Internet]. 1982 Jan;319(8263):74–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673682902148>
 31. MATSUOKA LY, IDE L, WORTSMAN J, MACLAUGHLIN JA, HOLICK MF. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D 3 Synthesis*. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1987 Jun;64(6):1165–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-64-6-1165>
 32. WEBB AR, KLINE L, HOLICK MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D 3 : Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D 3 Synthesis in Human Skin*. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1988 Aug;67(2):373–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-67-2-373>
 33. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment - UpToDate. 2019;25:1–26. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment?search=vitamin-d&source=search_result&selectedTitle=2~146&usage_type=default&display_rank=1#H1310134670
 34. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women. *JAMA* [Internet]. 2010 May 12;303(18):1815. Available from:

- <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2010.594>
35. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Feb 1;104(2):234–40. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/2/234/5148139>
 36. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* [Internet]. 2011 Jan;31(1):48–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0271531710002599>
 37. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* [Internet]. 1985 Oct;76(4):1536–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2997282>
 38. Yu CKH, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2009 May;70(5):685–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x>
 39. Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smith LM. Effects of Vitamin D Supplementation in Older African American Women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Mar 1;98(3):1137–46. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/3/1137/2536717>
 40. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000 Sep;72(3):690–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966885>
 41. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Jul;118(1):197–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691184>
 42. Yu CKH, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2009 May;70(5):685–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771564>
 43. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011. 363 p. Available from:

- <http://www.nap.edu/catalog/13050>
44. No Title. Available from:
https://www.researchgate.net/figure/Recommended-dietary-allowances-RDAs-for-calcium-and-vitamin-D-28_tbl1_259003525
 45. Uptodate. Overview of rickets in children. 2014;1–15.
 46. Pitt MJ. Rickets and osteomalacia are still around. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 1991 Jan;29(1):97–118. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1985332>
 47. Shapiro IM, Boyde A. Mineralization of normal and rachitic chick growth cartilage: vascular canals, cartilage calcification and osteogenesis. *Scanning Microsc* [Internet]. 1987 Jun;1(2):599–606. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616560>
 48. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Aug;122(2):398–417. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676559>
 49. Oestreich AE. The acrophysis: a unifying concept for understanding enchondral bone growth and its disorders. II. Abnormal growth. *Skeletal Radiol* [Internet]. 2004 Mar 1;33(3):119–28. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s00256-003-0735-9>
 50. Chapman T, Sugar N, Done S, Marasigan J, Wambold N, Feldman K. Fractures in infants and toddlers with rickets. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2010 Jul;40(7):1184–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012034>
 51. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2010 Mar;1192:190–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392236>
 52. Rauch F. Etiology and treatment of hypocalcemic rickets in children. *Utd.* 2008;(July):1–21.
 53. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ* [Internet]. 2007 Jul 17;177(2):161–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600035>

54. Menkes C, Drezner MK, Mulder JE. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. *UpToDate*. 2013;16:1–13.
55. Recker RR. Bone Biopsy and Histomorphometry in Clinical Practice. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* [Internet]. Ames, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 307–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118453926.ch36>
56. Russell JA. Osteomalacic myopathy. *Muscle Nerve* [Internet]. 1994 Jun;17(6):578–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8196699>
57. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 8th Edition* | Wiley [Internet]. [cited 2021 Apr 6]. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/Primer+on+the+Metabolic+Bone+Diseases+and+Disorders+of+Mineral+Metabolism%2C+8th+Edition-p-9781118453926>
58. Bhambri R, Naik V, Malhotra N, Taneja S, Rastogi S, Ravishanker U, et al. Changes in bone mineral density following treatment of osteomalacia. *J Clin Densitom* [Internet]. 9(1):120–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731441>
59. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Reading JC, et al. A Comparison of Calcium, Vitamin D, or Both for Nutritional Rickets in Nigerian Children. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Aug 19;341(8):563–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199908193410803>
60. Allen SC, Raut S. Biochemical recovery time scales in elderly patients with osteomalacia. *J R Soc Med* [Internet]. 2004 Nov;97(11):527–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520146>
61. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2018;175:125–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
62. Reinehr T, Schnabel D, Wabitsch M, Bechtold-Dalla Pozzalla S, Bühner C, Heidtmann B, et al. Vitamin D supplementation beyond the second year of life: Joint statement of the Nutrition Committee of the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ) and the German Society for

- Pediatric Endocrinology and Diabetology (DGKED). *Monatsschr Kinderheilkd*. 2018;166(9):814–22.
63. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Feb;101(2):394–415. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-2175>
64. Bührer C, Genzel-Boroviczény O, Jochum F, Kauth T, Kersting M, Koletzko B, et al. Ernährung gesunder Säuglinge. *Monatsschrift Kinderheilkd* [Internet]. 2014 Jun 6;162(6):527–38. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00112-014-3129-2>
65. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Abderhalden L, Dawson-Hughes B, Willett WC. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019 Feb;7(2):85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858718303474>
66. Bischoff-Ferrari HA. Effect of High-Dosage Cholecalciferol and Extended Physiotherapy on Complications After Hip Fracture. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 May 10;170(9):813. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2010.67>
67. Holick MF. Vitamin D Is Not as Toxic as Was Once Thought: A Historical and an Up-to-Date Perspective. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015 May;90(5):561–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002561961500244X>
68. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jul 19;357(3):266–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra070553>
69. Early High-Dose Vitamin D 3 for Critically Ill, Vitamin D–Deficient Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Dec 26;381(26):2529–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911124>
70. Leclair TR, Zakai N, Bunn JY, Gianni M, Heyland DK, Ardren SS, et al. Vitamin D Supplementation in Mechanically Ventilated Patients in the Medical Intensive Care Unit. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 2019 Nov 12;43(8):1037–43. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jpen.1520>

71. Miri M, Kouchek M, Dahmardeh AR, Sistanizad M. Effect of high-dose vitamin D on duration of mechanical ventilation in ICU patients. *Iran J Pharm Res.* 2019;18(2):1067–72.
72. Lee JM, Jeong SW, Kim MY, Park JB, Kim MS. The Effect of Vitamin D Supplementation in Patients with Acute Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg* [Internet]. 2019;126:e1421–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.244>
73. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Hao L, Hebbar G, et al. High dose Vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A pilot double blind randomized controlled trial. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2016;4:59–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2016.04.004>
74. Wylon K, Drozdenko G, Krannich A, Heine G, Dölle S, Worm M. Pharmacokinetic evaluation of a single intramuscular high dose versus an oral long-term supplementation of cholecalciferol. *PLoS One.* 2017;12(1):1–10.
75. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D₃ on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: The VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;312(15):1520–30.
76. Nair P, Venkatesh B, Lee P, Kerr S, Hoechter DJ, Dimeski G, et al. A randomized study of a single dose of intramuscular cholecalciferol in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2015;43(11):2313–20.
77. Quraishi SA, De Pascale G, Needleman JS, Nakazawa H, Kaneki M, Bajwa EK, et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2015;43(9):1928–37.
78. Leaf DE, Raed A, Donnino MW, Ginde AA, Waikar SS. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(5):533–41.

