

Die Rolle des Vitamin D bei Alpha 1-Antitrypsinmangel und COPD

Cholecalciferol (Vitamin D3)

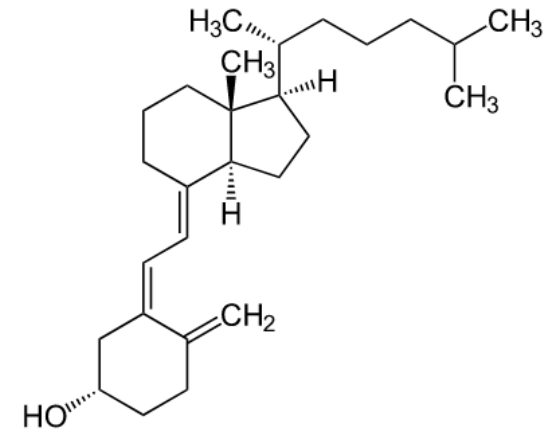
Ist ein Steroidhormon und entfernt verwandt mit Cholesterin

Wichtigster Vertreter aus der Gruppe fettlöslicher Vitamine

Kann in der Haut mit Hilfe von UV-B-Strahlung aus einer inaktiven Vorstufe (7-Dehydrocholesterol) gebildet werden, ist also ein Pro-Hormon und kein Vitamin*, das über eine Zwischenstufe in der Leber zur Speicherform Calcidiol (25(OH)Vitamin D₃) umgewandelt und im Fettgewebe deponiert wird. In den Nieren erfolgt die Aktivierung zum Calcitriol.

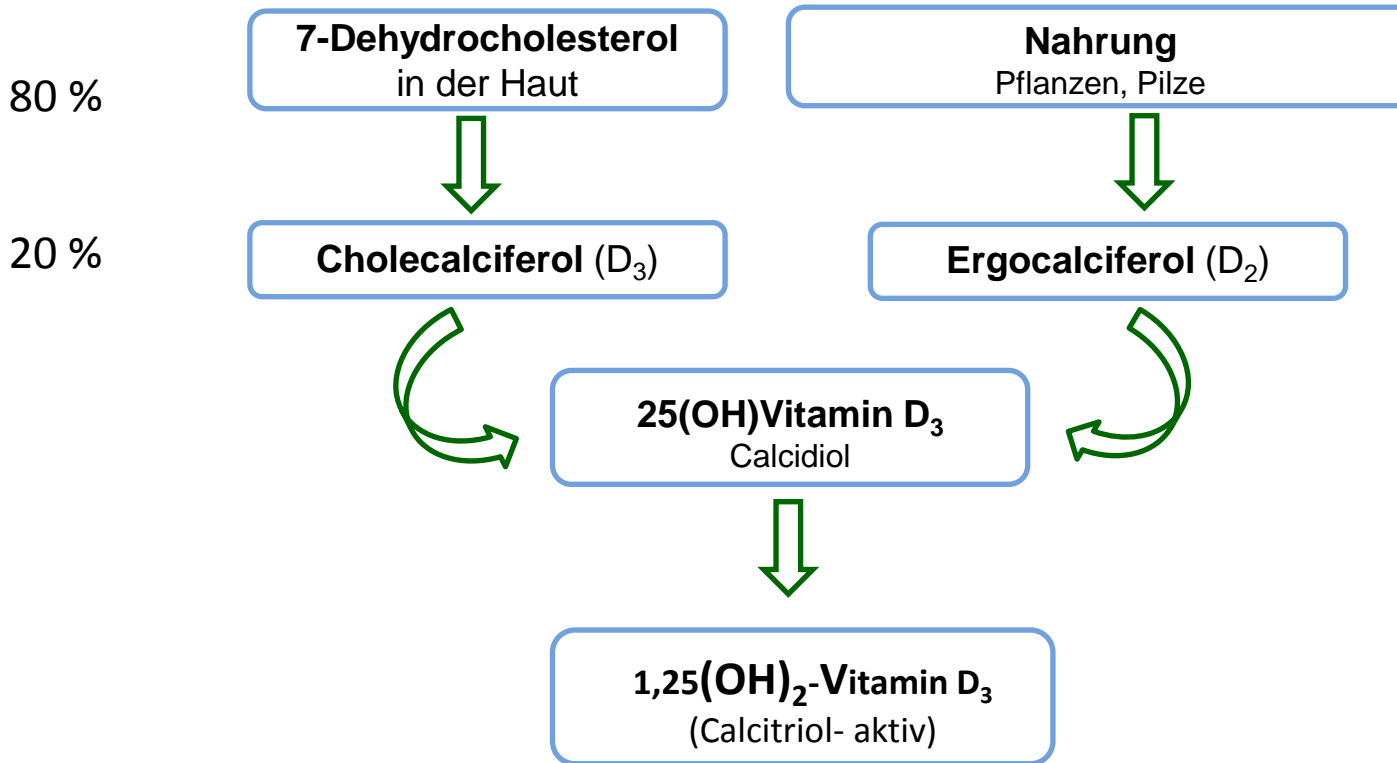
Bei intensiver UV-Bestrahlung nimmt die Vitamin D-Bildung durch Hautbräunung wieder ab (Schutz vor Intoxikation)

Auch mit zunehmenden Alter nimmt die Fähigkeit der Haut, Vitamin D zu bilden auf ein Drittel gegenüber der Jugend ab



*Vitamine können nicht im Körper gebildet und müssen mit der Nahrung zugeführt werden.

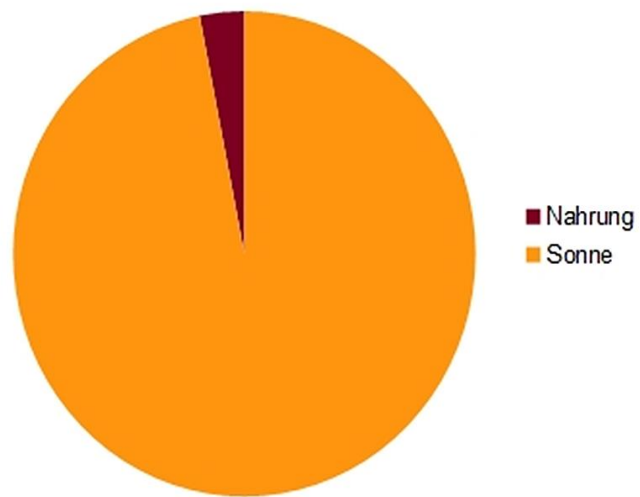
Natürliche Aktivierungswege des Vitamin D beim Menschen



Lebensmittel	Gehalt Vitamin D $\mu\text{g}/100\text{g}$	Gehalt IE /100g
Lebertran (D ₃)	300	12.000
Aal, geräuchert (D ₃)	90	3600
Bückling (D ₃)	30	1200
Hering Atlantik (D ₃)	25	1000
Aal (D ₃)	20	800
Lachs (D ₃)	16	640

Lebertran ist ein gelbliches bis bräunliches Fischöl mit einem säuerlichen, fischartigen Geschmack. Es wird aus der frischen Leber von Kabeljau (Dorsch) und Schellfisch gewonnen.

Vitamin-D-Versorgung
Anteil von Nahrung und Sonne



Lebertran weist eine hohe Konzentration an Vitamin D, E und A sowie ungesättigten Fettsäuren auf.

Der wichtigste Vitamin D-Spender ist Sonnenlicht!

Lebertran wird **NICHT** aus Waltran erzeugt.

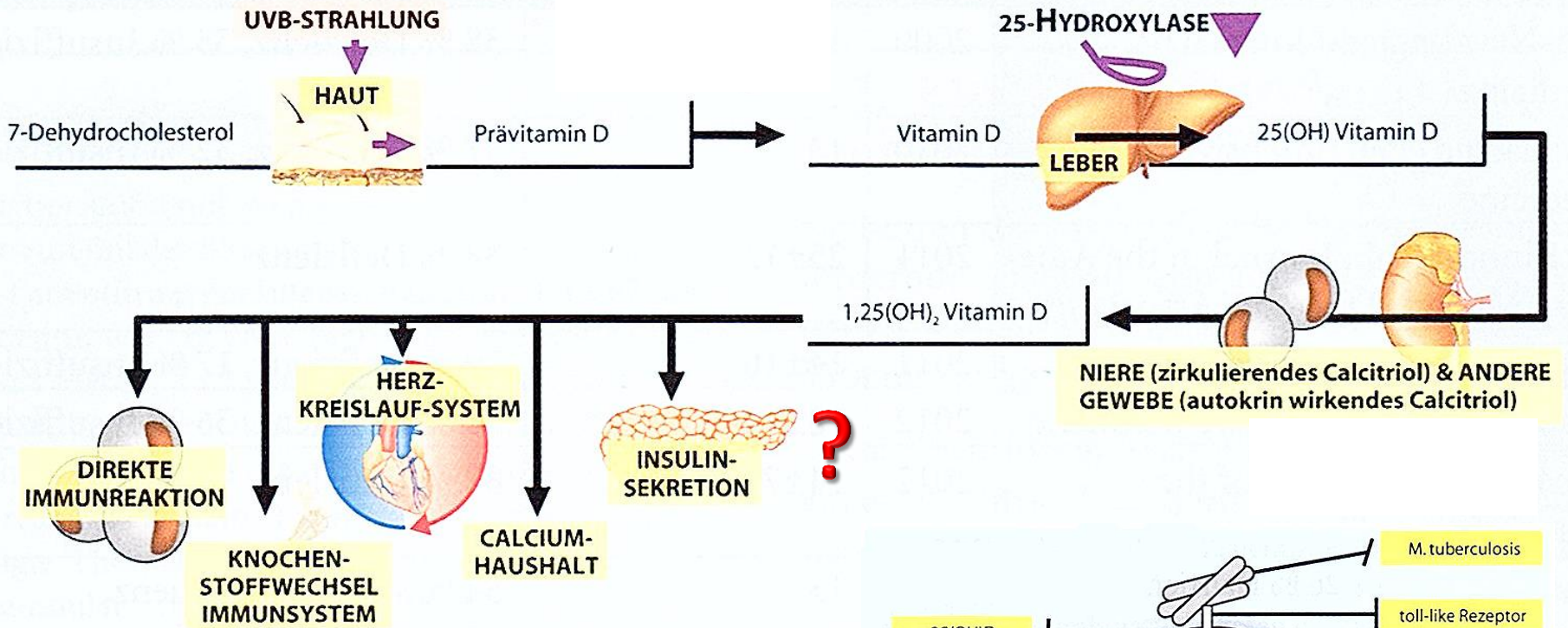
Sardinen (D ₃)
Austern (D ₃)
Margarine (D ₃ , künstl. angereichert)
Avocado (D ₂)
Thunfisch (D ₃)
Makrele (D ₃)
Steinpilze (D ₂)
Hühnerei (D ₃)
Champignons (D ₂)
Pfifferlinge (D ₂)
Rinderleber (D ₃)
Gouda (D ₃)
Butter (D ₃)
Kalbsleber (D ₃)

Vitamin D-Abdeckung durch die Nahrung

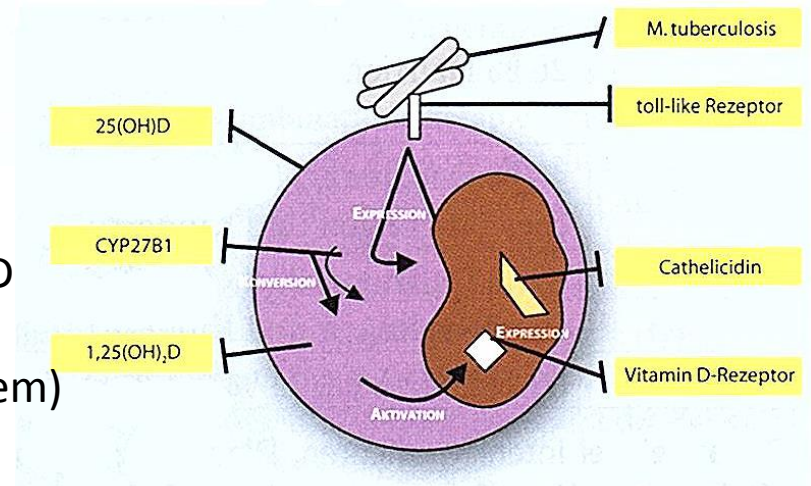
Um den Tagesbedarf ($20 \mu\text{g} = 800 \text{ I.E.}$) eines Erwachsenen über Ernährung abzudecken müsste man **täglich** z.B.

- **1 Löffel Lebertranöl** verzehren, *oder*
- **1 Portion Wildlachs (80 – 100 g)**
- **über 1,5 kg Butter** essen *oder*
- **20 Eier** *oder*
- **615 g getrocknete Steinpilze** essen

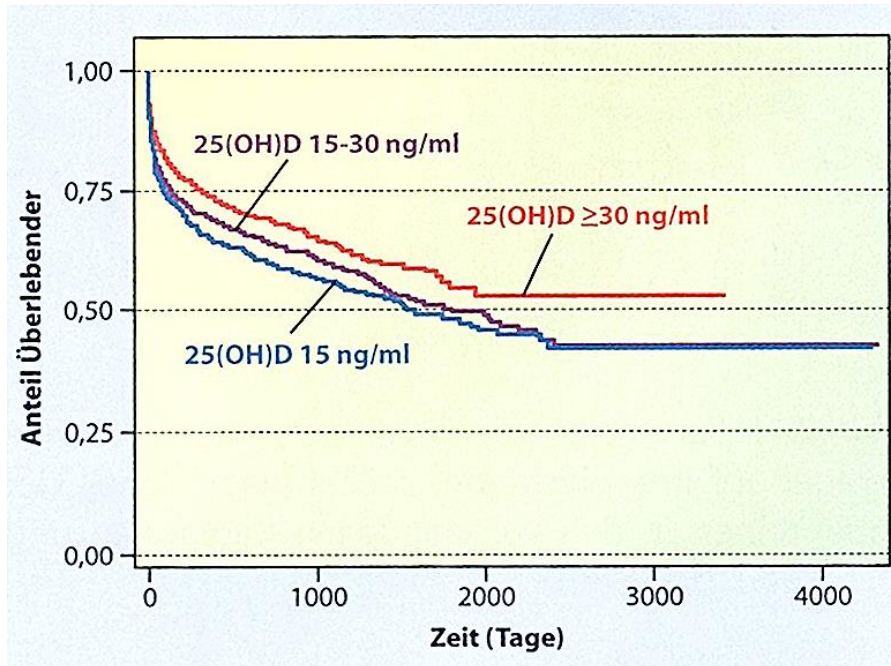
Vitamin-D-Syntheseweg und vermutete Wirkeffekte an unterschiedlichen Zielorganen



Bindung von Krankheitserregern an Monozyten und Makrophagen → vermehrter Bedarf an Vit. D
 → Bildung von Cathelicidinen (wichtige Eiweiße, spielen eine entscheidende Rolle im Immunsystem)



Vitamin-D bei intensivpflichtigen Patienten



Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten mit normalem, leicht und mittelgradig vermindertem Vitamin-D-Spiegel.

Braun AB et al: Low serum (25OH)-Vit.D at critical care initiation is associated with increased mortality. Crit Care Med 2012.



VITAMIN D UND MECHANISCHE BEATMUNG

Je länger die Beatmung auf einer Intensivstation, desto höher die Infektionsrate und desto häufiger die Komplikationen und desto höher die Mortalitätsrate

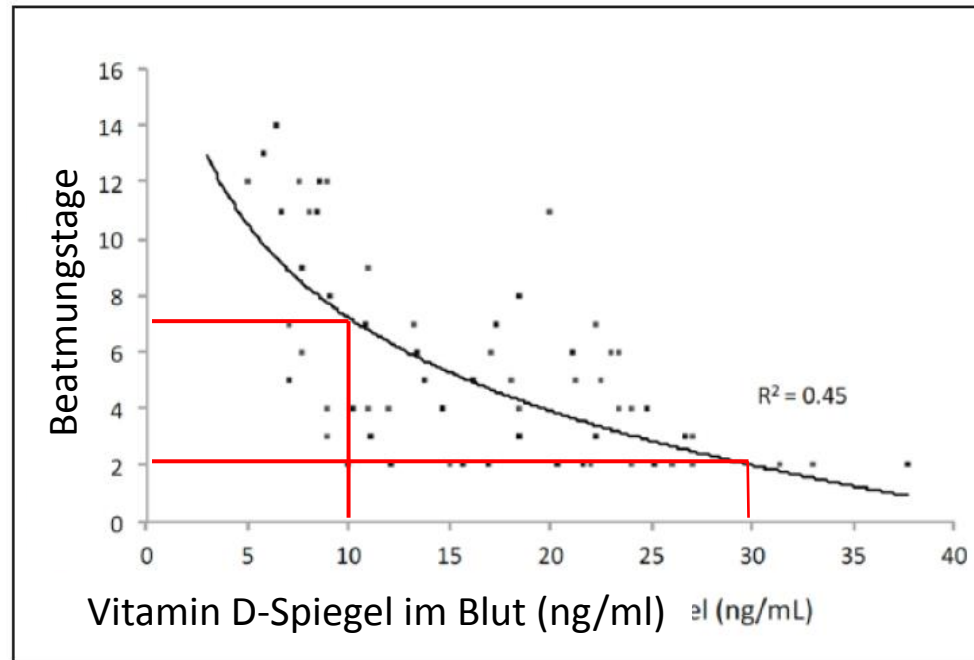


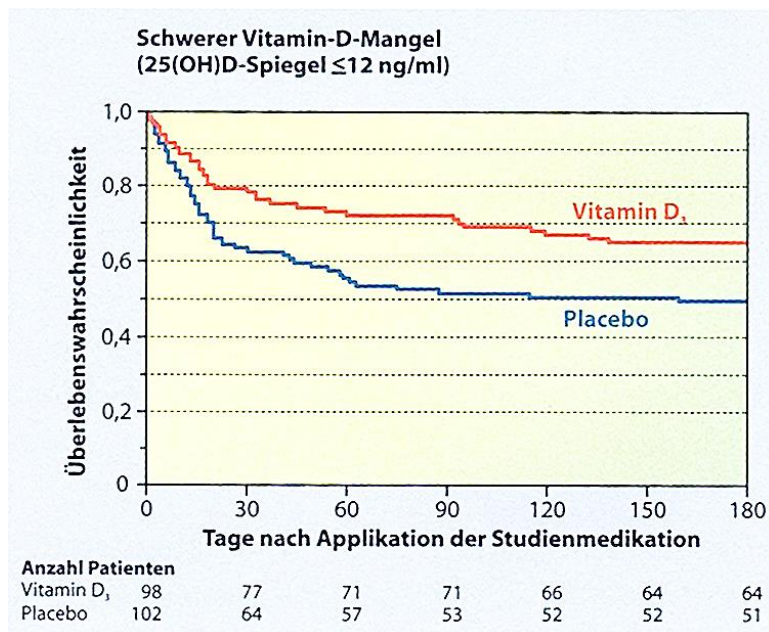
Figure 1. Unadjusted relationship between plasma 25-hydroxyvitamin D levels and duration of mechanical ventilation in surgical intensive care unit patients (n = 94). Logarithmic curve fitting suggests that 45% of the variation in the duration of mechanical ventilation may be explained by vitamin D status at the initiation of critical care.

Vitamin D-Hochdosis-Gabe kann 28-Tage-Mortalität signifikant verringern

492 Intensivpatienten mit einem Vitamin-D-Spiegel unter 20 ng/ml
Davon 249 Patienten mit einer einmaligen Vitamin-D-Gabe von 540.000 I.E.
(= 1.350 Tropfen Oleovit D3) und anschließender monatlicher Gabe von 90.000 I.E.
(= 225 Tropfen Oleovit D3)
→ verglichen mit 243 Intensivpatienten mit Placebogabe

(durchschnittlich erreichte Vit.-D-Spiegel: 30 – 50 ng/ml)

Intoxikationsgrenze: ab 150 ng/ml)

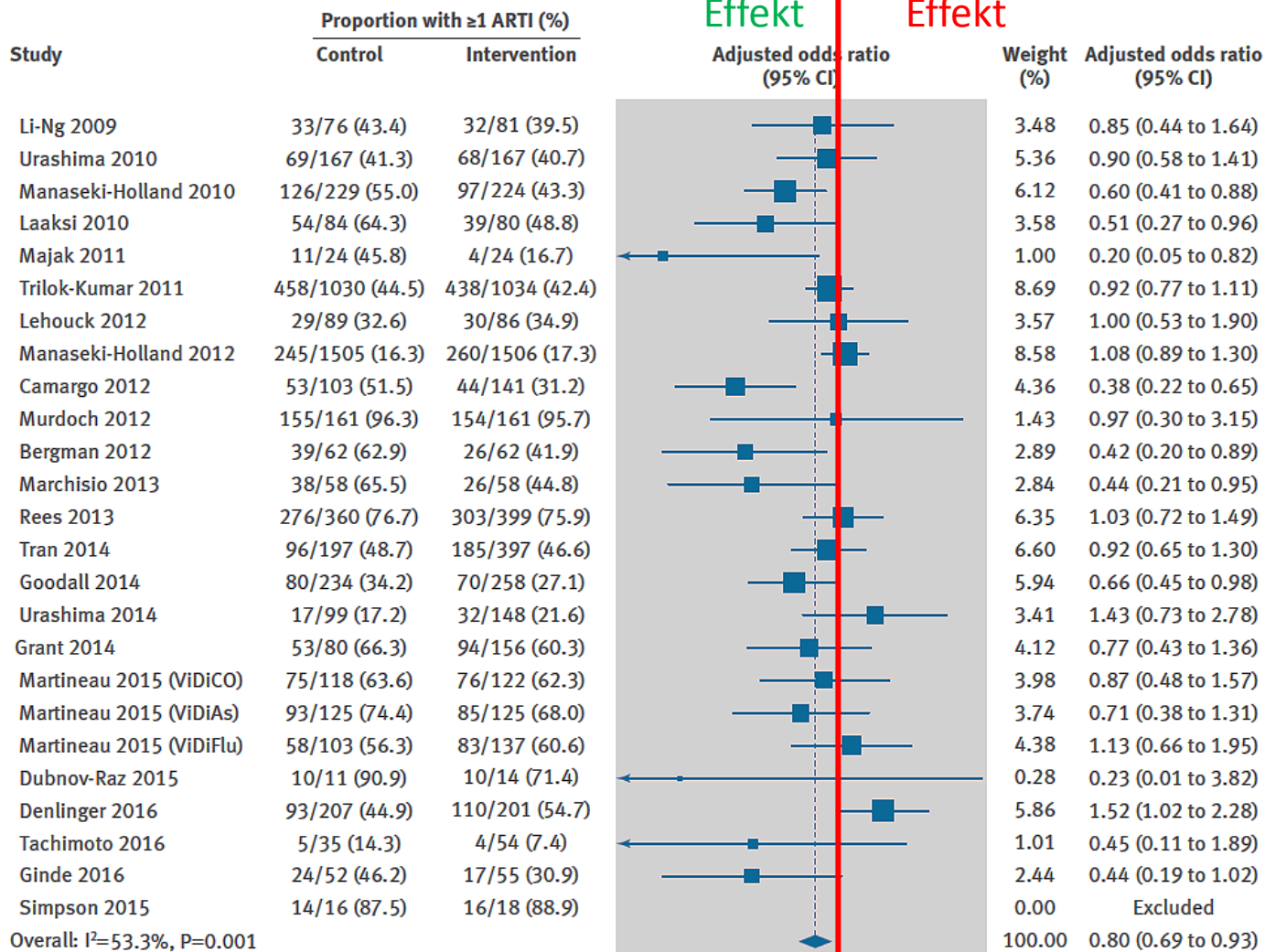


Bei Patienten unter 12 ng/ml verringerte
sich die 28-Tage Sterblichkeitsrate
signifikant um 17%!

Kaplan-Meier-Überlebenskurven für
Placebo- und Vitamin-D-Gabe, gesamt 475
Patienten

Amrein K et al: Effect of high-dose vitamin D3 on
hospital length of stay in critically ill patients with
vitamin D deficiency. JAMA 2014

Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data



Zu berücksichtigen:
in den Studien
unterschiedliche

- Studienbedingungen
- Studiendesigns
- Jahreszeiten
- Verabreichte Vit. D-Mengen

Note: Weights are from random effects analysis

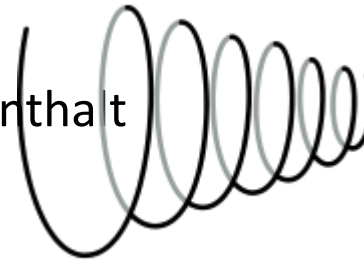
Adrian R Martineau,
British Medical Journal 2017

Fig 2 | Two step individual participant data meta-analysis: proportion of participants experiencing at least one acute respiratory tract infection (ARTI). Data from trial by Simpson et al were not included in this two step meta-analysis, as an estimate for the effect of the intervention in the study could not be obtained in the regression model owing to small sample size

Ursache von Osteopenie und Osteoporose bei COPD

- ✓ Verstärkte Differenzierung von Osteoklasten und Hemmung der Osteoblasten durch systemische Entzündung (IL-1, IL-6, TNF α und Prostaglandin E) – auch bei langjährigen Rauchern OHNE COPD!
- ✓ Fehlernährung (Calcium-, Vitamin D-arm)
- ✓ Verminderung der körperlichen Aktivität durch:
 - ⇒ Belastungsdyspnoe
 - ⇒ Muskelschwäche
 - ⇒ Dekonditionierung
 - ⇒ Angst vor Infekten

Seltener Aufenthalt
im Freien



Osteoporose-
schmerzen,
Inaktivität

**Beinahe alle nicht-Vit. D-substituierten
COPD-Patienten leiden an Vit. D-Mangel!!**

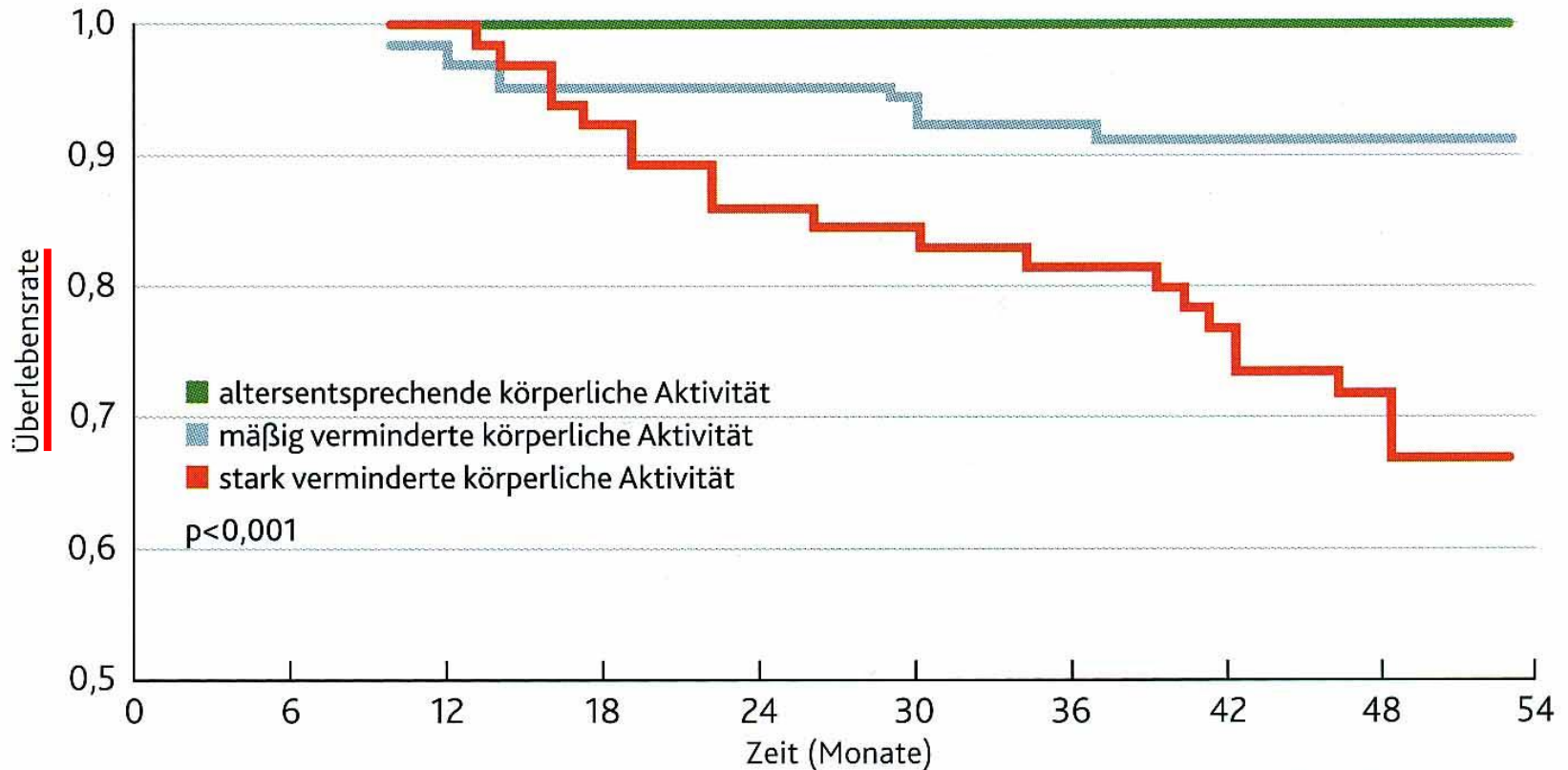
Zusätzliche Folgen des Vit. D-Mangels:

Müdigkeit, Antriebslosigkeit
Konzentrationsprobleme
Verlangsamtes Denken
Depressive Verstimmungen,
Schlafstörungen

Infektanfälligkeit/Abwehrschwäche
Muskelschwäche, Muskelkrämpfe
Kardiovaskuläre Erkrankungen
Knieschmerzen
Rücken-, Kniegelenksschmerzen

Osteopenie/Osteoporose
Skelettdeformitäten
Herzrhythmusstörungen
Zahnfleischwucherungen
Epileptische Anfälle

Körperliche Aktivität als unabhängiger Faktor für das Überleben der COPD-Patienten



Quelle: Waschki B et al. Chest 2011; 140: 331-342

Empfehlenswerte Sportarten:

Schwimmen
Wandern
Radfahren
„Nordic-walking“
Jogging
Paddeln
Schilanglaufen
Alpenschilaufen
Moderate Ballspiele

Nicht empfehlens- werte Sportarten:

Alle Kampfsportarten
Ballspiele als Leistungssport
Rudern, Tauchen

Volkskrankheit Vitamin D-Mangel

Ca. **80%** der Erwachsenen in Europa weisen einen suboptimalen Vitamin D-Spiegel auf [1]

Unterschiedliche Optimalwerte für verschiedene Krankheiten

Für eine optimale Vorsorgewirkung auf die **Knochengesundheit, Zuckerkrankheit** und **Multiple Sklerose** wird ein Serumwert von mindestens **30 ng/ml** empfohlen [2,3,4]

Blutspiegel-Bewertung	Untergrenze [nach 5]
Optimal	30 – 50 ng/ml
Ausreichend	20 – 30 ng/ml
Leichter Mangel	12 – 20 ng/ml
Schwerer Mangel	unter 12 ng/ml

[1] Gonzales-Gross et al: Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. Brit. J Nutrition 2012

[2] Bishoff-Ferrari. The 25-OH-Vitamin D threshold for better health. J Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2007

[3] Vieth. Best Practice Research in Clin. Endocrinol. And Metabolism 2011

[4] Souberbielle et al. Vit D and musculoskeletal health, cardiovasc. Dis., autoimmunity and cancer. Autoimmune Reviews 2010

[5] Zittermann et al. Vit D in preventive medicine; are we ignoring the evidence?. British Journal of Nutrition 2003

Gründe für den Vitamin D-Mangel [1]

- Hauttyp und Hautfarbe
- Sonnenstand und Breitengrad
- Tages- und Jahreszeit
- Überwiegende Tätigkeit mit Aufenthalt in Innenräumen
- Tragen verhüllender Kleidung
- Verwendung von Sonnenschutzprodukten (bes. mit hohem Lichtschutzfaktor)
- Hospitalisierte Patienten sowie Personen mit verminderter Mobilität
- Schwangere, Stillende Frauen
- Schicht-, Nachtarbeit
- Alters-, Pflegeheimbetreuung
- Kinder und Jugendliche

Zwischen Januar und April weisen 30 % aller Erwachsenen einen schweren Vit. D-Mangel auf [2]

Bei Menschen über 65 Jahren erreichten sogar $\frac{3}{4}$ der untersuchten Personen keine ausreichende Versorgung mit Vitamin D [3]

[1] Kramer: Vit. D-Substitution immer notwendig?. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2014

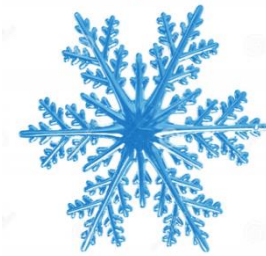
[2] Kramer et al: Epidemiologische Untersuchungen zur Häufigkeit eines Vit.D-Mangels. Dtsch. Med. Wochenschr. 2014

[3] Hintzpeter: Vit. D-status and health correlates among German adults. Europ. Journal of Clinical Nutrition 2008

Kontroverse: Vitamin D und Sonnenschutz

- Großer Teil der Bevölkerung hat auch im Sommer einen Vitamin D-Mangel: unzureichende UV-Exposition, Sonnenschutz...
- Je höher der Lichtschutzfaktor, desto geringer die Vitamin D-Synthese

Vitamin D im Winter



- Im Winter: Vitamin D-Vorräte im Fettgewebe
 - Je länger der Winter → desto eher schwindet der Vit. D-Vorrat
 - Nur südlich des 41./42. Breitengrades ist die UVB-Strahlung im Winter ausreichend.
-
- Zusammenhang Vitamin D-Mangel und Grippewelle

Studie in Schulkindern: Vermehrt *Influenza A* bei Vit. D-Mangel

Quelle: Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255–60



41°/42°

Was hat Adipositas mit Vitamin D-Mangel zu tun?

Vitamin D:

... fettlösliches Vitamin

... wird im Fettgewebe gespeichert

... durch viel Fettgewebe Verdünnungseffekt

... wird erst wieder freigesetzt, wenn Fett mobilisiert wird

... bei gleicher UVB-Einstrahlung oder oraler Aufnahme ist der Vit. D-Spiegel bis zu 57% geringer gegenüber Normalgewichtigen

Ein BMI über 30 kg/m² erfordert eine höhere Dosierung

Daher ist eine Kontrolle des Vit. D-Spiegels besonders wichtig

Hohe Vit. D-Dosen nach Adipositas-Operationen

Internationale Empfehlungen

Um den Vitamin D-Spiegel von 30 ng/ml aufrecht zu erhalten wird empfohlen:

- ✓ Erwachsene 18 - 70 Jahre: 1500-2000 I.E./Tag
- ✓ Tagesdosis-Limit: 10 000 I.E./Tag
- ✓ Dieselbe Dosis wird auch für Schwangere und Stillende empfohlen!
- ✓ Verbesserte Aufnahme im Darm mit fetthaltigen Nahrungsmitteln
- ✓ Vitamin D-Spiegel bis 150 ng/ml ohne Nebenwirkungen

Quelle: Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011;96:1911–1930.

Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-281

A Randomized, Double-Blind, Parallel Study to Evaluate the Dose-Response of Three Different Vitamin D Treatment Schemes on the 25-Hydroxyvitamin D Serum Concentration in Patients with Vitamin D Deficiency.

[Schleck ML](#)¹, [Souberbielle JC](#)², [Jandrain B](#)³, [Da Silva S](#)⁴, [De Niet S](#)⁵, [Vanderbist F](#)⁶, [Scheen A](#)⁷, [Cavalier E](#)⁸.

3 Gruppen à 50 Patienten mit Vitamin D-Spiegel < 20 ng/ml – Aufsättigung mit Vit. D über 12 Wochen (Vit. D- Calcium-, Phosphat-Kontrollen zu Beginn, in Woche 4, 8, 12)

Gruppe A (Vit. D-Spiegel $14,5 \pm 3,5$ ng/ml):

Vitamin D3: initial 50.000 IE, nach 4 und 8 Wochen jeweils 25.000 IE

Gruppe B (Vit. D-Spiegel $13,3 \pm 3,7$ ng/ml):

Vitamin D3: initial 100.000 IE, nach 4 und 8 Wochen jeweils 50.000 IE

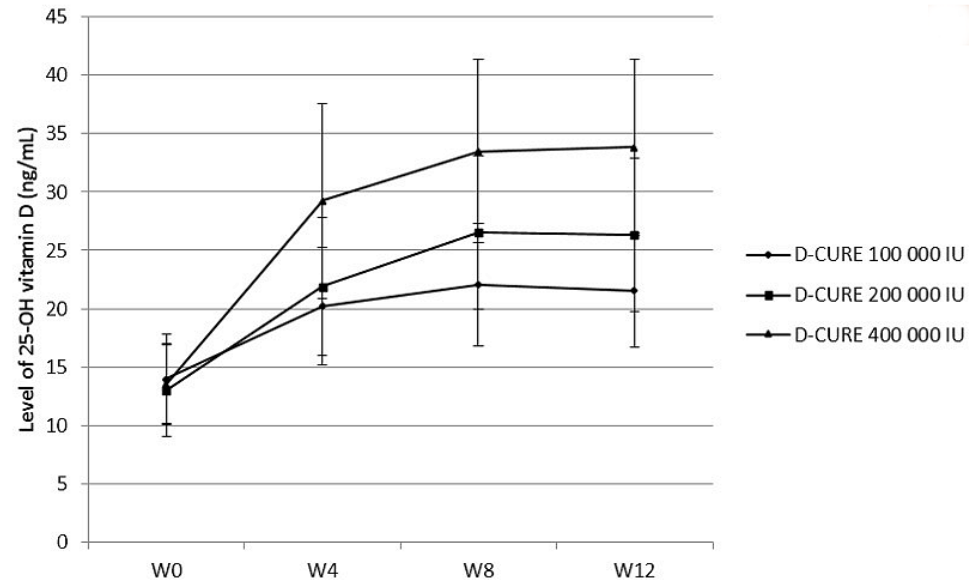
Gruppe C (Vit. D-Spiegel $14,2 \pm 3,8$ ng/ml):

Vitamin D3: initial 200.000 IE, nach 4 und 8 Wochen jeweils 100.000 IE

Ergebnis nach 12 Wochen

Vitamin D-Spiegel	über 20 ng/ml	über 30 ng/ml
Gruppe A	52 %	4 %
Gruppe B	84 %	24 %
Gruppe C	98 %	64 %

p=0.0001



Die Autoren präferierten das Dosierschema der Gruppe B als sichere und rasche Art zur Aufdosierung auf 20 ng/ml Vitamin D

ML Schleck et al. Nutrients. 2015 Jul; 7(7): 5413–5422

Anmerkung des Referenten: Zur Erreichung des optimalen Vitamin D-Spiegels von 30 ng/ml wäre das Dosierschema der Gruppe C günstiger.

Stellungnahme der Gemeinsamen Expertenkommission des Deutschen Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2016

Zur **Erhaltung** des normalisierten Vitamin D-Spiegels wird eine **tägliche Gabe von 800 I.E.** Vitamin D empfohlen [Empfehlung der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Ernährung 2015].

Aufgrund der großen Streubreite an Einflüssen auf den Vit. D-Spiegel besonders bei Personen mit fortgeschrittener COPD sind Studien über die optimale Vit. D-Dosierung extrem schwierig. **Aus diesem Grund kann nur eine erfahrungsbasierte Empfehlung des Referenten für die COPD-Risikogruppe gegeben werden:**

Bei Vitamin D-Mangel 3.000-6.000 I.E. pro Tag für 4 - 8 Wochen zur Aufsättigung (= 8 - 15 Tropfen Oleovit D3 tgl.), danach Spiegelkontrolle. Wenn Spiegel von 30 ng/ml erreicht ist - Erhaltungsdosis von 1.500 - 2.000 I.E. = 4 - 5 Tropfen tgl. oder 30 - 35 Tropfen wöchentl. (evt. Dosisanpassung bei Übergewicht / Jahreszeit nötig)
Bei Kortisontherapie, Osteoporose oder Osteopenie ist eine individuelle Dosierung und evt. Therapieausweitung notwendig.