

# Vitamin D: Mythen und Fakten

## Mythen und Fakten über Krebs und Vitamin D

Vor einigen Jahren stellten Wissenschaftler fest, dass Menschen in südlichen Teilen der Welt niedrigeres Vorkommen an Krebs und seltener Todesfälle an Krankheiten zeigten als in den Bereichen mit mehr Sonne. Nach vielen Jahren der Forschung gibt es immer noch keine gesicherten Antworten, ob Vitamin D Krebs verhindern kann oder eine Rolle bei der Behandlung spielt.

### Mythos: Vitamin D kann helfen, jeden Krebs zu vermeiden

Es gibt keine ausreichende Evidenz, um Vitamin D für eine Vermeidung von jeder Art von Krebs zu empfehlen. Fakt ist, dass eine große Studie feststellte, dass die Einnahme von Vitamin D und Calcium nicht das Risiko für Krebs bei Frauen nach der Menopause verringerte.

### Fakt: Vitamin D zeigt positive Ergebnisse bei kolorektalem Krebs

Die Rolle von Vitamin D bei kolorektalem Krebs zeigt inkonsistente Ergebnisse, aber einige Studien fanden, dass höhere Spiegel von Vitamin D mit einem niedrigeren Risiko für kolorektalen Krebs verbunden sind.

### Mythos: Frauen sollten Vitamin D einnehmen, um das Risiko für Brustkrebs zu senken

Vitamin D kann bei manchen Frauen das Risiko für Brustkrebs senken, aber die Forschungsergebnisse zeigen, dass Vitamin D das Risiko für Brustkrebs allgemein nicht vermindert. Andere Ergebnisse zeigten die Beziehung von niedrigen Vitamin D mit höherem Risiko für Brustkrebs:

Frauen in frühen Stadien von Brustkrebs mit niedrigem Vitamin D haben einen eher wahrscheinlichen Rückfall als Frauen mit normalem Vitamin D. Frauen mit niedrigem Vitamin D haben auch ein größeres Risiko, an Brustkrebs zu sterben. Frauen mit normalem Vitamin D haben ein 63 % niedrigeres Risiko für Brustkrebs als Frauen mit Vitamin D Mangel.

### Fakt: viele Menschen haben einen Vitamin D-Mangel und benötigen eine Vitamin D Gabe

Etwa 50 % der Bevölkerung der Welt bekommen nicht genügend Vitamin D. Da es so wichtig ist für viele Aspekte der Gesundheit,

Diabetologie 2022 · 18:772–774

<https://doi.org/10.1007/s11428-022-00946-w>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022



**BDE** | Berufsverband  
Deutscher Endokrinologen

#### Korrespondenzadresse

Berufsverband Deutscher Endokrinologen  
c/o Dr. med. Thomas Eversmann  
Residenzstr. 3  
80333 München  
Telefon: 089 / 41 30 08-0  
Telefax: 089 / 41 30 08-20

#### Redaktion

Heide Wahl, München (v.i.S.d.P.)

evtl. auch Verhinderung mancher Krebsarten, kann man einige Vorteile durch die Einnahme von Vitamin D erhalten.

### Vitamin D-Anreicherung von Lebensmitteln – Potenziale auch für die Krebsprävention?

Die systematische Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin D könnte mehr als hunderttausend krebsbedingte Todesfälle pro Jahr in Europa verhindern. Das ermittelten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) mithilfe statistischer Modellrechnungen [1].

Meta-Analysen großer randomisierter Studien sollen gezeigt haben, dass die Einnahme von Vitamin D-Präparaten die Sterberaten an Krebs um circa 13 % senkt.

Epidemiologen am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) unter Leitung von Hermann Brenner sammelten dazu zunächst Informationen über die Richtlinien zur Nahrungsmittelergänzung von Vitamin D aus 34 europäischen Ländern. Zudem ermittelten die Wissenschaftler aus Datenbanken die Anzahl krebsbedingter Todesfälle und die Lebenserwartung in den einzelnen Ländern. Diese Informationen verknüpften sie mit den Ergebnissen der Studien zum Einfluss der Vitamin D-Gabe auf die Krebssterberaten. Mit statistischen Methoden schätzten sie daraus die Anzahl der krebsbedingten Todesfälle, die in den Ländern mit Lebensmittelanreicherung bereits verhindert werden. Außerdem errechneten sie die Zahl der Todesfälle, die zusätzlich vermieden werden könnten, wenn alle europäischen Länder die Anreicherung von Vitamin D in Lebensmitteln einführen würden.

Die Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass die Vitamin D-Anreicherung aktuell etwa 27.000 Krebstodesfälle in allen betrachteten europäischen Ländern pro Jahr verhindert. „Würden alle von uns betrachteten Länder Lebensmittel mit angemessenen Mengen Vitamin D anreichern, könnten nach unseren Modellrechnungen ca. 130.000 bzw. etwa neun Prozent aller Krebstodesfälle in Europa verhindert werden.“

Aber noch immer hat ein großer Teil der Bevölkerung, insbesondere der älteren Menschen, niedrige Vitamin D-Spiegel, die mit ei-

nem erhöhten Risiko zahlreicher anderer Erkrankungen in Verbindung stehen. Neben der Zufuhr von Vitamin D über die Nahrung kann aber eine ausreichende Versorgung auch durch Sonnenbestrahlung sichergestellt werden: Der Krebsinformationsdienst des DKFZ empfiehlt, sich bei Sonnenschein im Freien zwei- bis dreimal pro Woche für etwa zwölf Minuten aufzuhalten.

## Was hinter dem Vitamin-D-Hype steckt – oder wie man Studien bewerten sollte

Die kritische Bewertung von Vitamin D-Studien ist ein Lehrstück zur kritischen Beurteilung von Veröffentlichungen, indem sie Konzepte der biologischen Plausibilität, fehlerhafte Surrogat-Marker, verzerrte Beobachtungsstudien und zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die keinen Nutzen für die Gesundheit zeigen, miteinander verbindet.

Doch trotz des völligen Fehlens eines Nutzens, was anhand von Studien gezeigt wurde, geht der Hype weiter. Und die COVID-19-Pandemie hat diesen Hype nur noch verstärkt, da eine Flut von Veröffentlichungen den Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und COVID-19-Erkrankungen zum Thema hatte.

Die sich daraus ergebenden Fragen sind einfach: Warum überzeugen die vorliegenden Beweise Menschen nicht? Wie viele nicht signifikante Studien brauchen wir noch, bevor Forscher aufhören, Vitamin D zu untersuchen, Ärzte aufhören, den Vitamin-D-Spiegel (routinemäßig) zu messen, und Patienten aufhören, Geld für das wenig hilfreiche Ergänzungsmittel zu verschwenden?

## Biologische Plausibilität und die Wirkung von Beobachtungsstudien

In den letzten 10 Jahren haben Experten festgestellt, dass fast jedes Gewebe und jede Zelle in unserem Körper einen Vitamin-D-Rezeptor besitzt. Daraus folgt, dass Vitamin D, wenn es von so vielen Zellen im Körper aktiviert werden kann, lebenswichtig für die kardiovaskuläre Gesundheit, die Immunfunktion und die Krebsvorbeugung sein muss: im Grunde für alle Vorgänge, die mit unserer Gesundheit zu tun haben.

Unzählige Beobachtungsstudien haben ergeben, dass niedrige Vitamin-D-Serumspiegel mit einer höheren Gesamtmortalität sowie einer höheren Mortalität durch Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und jetzt auch bei COVID-19 assoziiert sind. Trotz aller statistischen Anpassungen in diesen Studien kann man nicht sicher beweisen, ob diese Zusammenhänge tatsächlich kausal sind.

Das Hauptproblem sind Störfaktoren (Confounding): Menschen mit niedrigem Vitamin-D-Spiegel haben andere Erkrankungen, was zu einer höheren Morbidität führt. Dieser Laborwert ist lediglich ein Indikator für den insgesamt schlechten Gesundheitszustand.

## Randomisiert-kontrollierte Studien sprechen eine deutliche Sprache

Die Ergebnisse von vielen Vitamin-D-RCTs lassen sich in einem Satz zusammenfassen: Vitamin-D-Ergänzungen verbessern die Gesundheit hinsichtlich diverser Endpunkte nicht.

Deshalb eine kurze Zusammenfassung einiger aktueller Studien:

**VITAL** [2] eine groß angelegte RCT ( $n > 25.000$ ) mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren, verglich Vitamin-D-Präparate mit Placebo. Die Autoren fanden keine Unterschiede bei den primären Endpunkten Krebs oder kardialen Ereignissen. Die Raten für Todesfälle jeglicher Ursache waren nahezu identisch. Entscheidend ist, dass in Subgruppenanalysen Effekte nicht von den Vitamin-D-Werten bei Studienbeginn abhängen.

Forscher der **D-Health-Studie** [3] wiesen  $>21.000$  Erwachsenen nach dem Zufallsprinzip Vitamin D oder Placebo zu. Sie berichteten nach einer Nachbeobachtungszeit von 5,7 Jahren über keine Unterschiede beim primären Endpunkt der Gesamtsterblichkeit. Auch bei der Sterblichkeit durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen gab es keine Unterschiede.

Die **Mendelschen Randomisierungsstudien** machen sich die Tatsache zunutze, dass manche Menschen mit Genvariationen geboren werden, die zu einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel prädisponieren. In  $>60$  Mendelschen Randomisierungsstudien wurden die Auswirkungen eines lebenslangen genetisch bedingten niedrigen Vitamin-D-Spiegels auf verschiedene Ergebnisse untersucht; in den meisten Studien wurden keine Auswirkungen festgestellt.

Erkenntnisse aus Metaanalysen und systematischen Übersichtsarbeiten zeigen keine überzeugenden Beweise für eine eindeutige Rolle von Vitamin D für irgendein Ergebnis, aber Assoziationen mit einer Auswahl von Ergebnissen sind wahrscheinlich.

## Ablenkung vom primären Endpunkt

Es ist bekannt, wie problematisch es ist, Daten mit einem anderen Endpunkt neu zu analysieren, nachdem man die Daten bereits gesehen hat. In einer Metaanalyse von 50 Vitamin-D-Studien wurde die Sterblichkeit untersucht. Die Autoren fanden keinen signifikanten Unterschied bei diesem primären Endpunkt. Der 2. Satz der Schlussfolgerung lautete jedoch, dass die Einnahme von Vitamin-D-Präparaten das Risiko von Krebstodesfällen um 15 % verringere. Das ist ein sekundärer Endpunkt in einer Studie, deren primärer Endpunkt nicht signifikant ist.

Diese Metaanalyse wurde abgeschlossen, bevor die australische D-Health-Studie ergab, dass die Zahl der Krebstoten in der Vitamin-D-Gruppe um 15 % höher war: ein Unterschied, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Autoren der VITAL-Studie, die zuvor festgestellt hatten, dass Vitamin-D-Ergänzungen keinen Einfluss auf den primären Endpunkt invasiver Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen hatten, veröffentlichten eine sekundäre Analyse der Studie, die einen anderen Endpunkt untersuchte: eine zusammengesetzte Inzidenz von metastasierendem und tödlichem invasivem Krebs unabhängig von der Art der malignen Erkrankung. Sie berichteten über eine um 0,4 % niedrigere Rate in der Vitamin-D-Gruppe, ein Unterschied, der mit einem P-Wert von 0,04 kaum statistische Signifikanz erreichte. Dennoch wurde die fatal fehlerhafte Studie 60.000-mal aufgerufen und von 48 Nachrichtenagenturen aufgegriffen.

Eine weitere Möglichkeit, von nicht signifikanten primären Ergebnissen abzulenken, besteht darin, kleinteilige Kritik zu üben. Die Vitamin-D-Dosis war z. B. nicht hoch genug. Das würde viel

leicht überzeugen, wenn es nur 1 oder 2 Vitamin-D-Studien gäbe, aber es gibt Hunderte von Studien und Metaanalysen, und die Ergebnisse sind durchweg negativ.

### Zusammenfassung

Präklinische und Beobachtungs-Studien lassen vermuten, dass das endokrine Vitamin D System ein weites Spektrum von skelettalen und nicht-skelettalen Wirkungen hat. Es ist allgemeine Meinung, dass ein schwerer Vitamin D Mangel (Serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) Konzentration <30 nmol/l) behandelt werden sollte, aber die meisten Leitlinien empfehlen eine Serum 25OHD Konzentration von >50 nmol/l als optimal für die Knochengesundheit bei älteren Erwachsenen. Aber kausale Verbindungen zwischen Vitamin D und vielen nicht-skelettalen Ergebnissen bleiben unklar. Die VITAL, ViDA und D2d randomisierten klinischen Studien (gesamte Anzahl an Teilnehmern >30,000) zeigen, dass Vitamin D Supplementierung bei Erwachsenen mit Vitamin D Mangel (basales Serum 25OHD >50 nmol/l) keinen Krebs, auch keine kardiovaskulären Ereignisse, Stürze oder Entwicklung des Typ 2 Diabetes mellitus verhindert. Post-hoc-Analysen lassen einige nicht-skelettale Benefits für Individuen mit Vitamin D Mangel vermuten. Über 60 Mendelsche Randomisierungs-Studien, die den Bias des Confounding minimieren sollten, haben die Folgen von lebenslangen genetisch bedingten niedrigen Serum 25OHD Konzentrationen auf verschiedene Ergebnisse untersucht und die meisten Studien fanden keine Effekte. Vier Mendelsche Randomisierungs-Studien fanden ein erhöhtes Risiko für multiple Sklerose bei Individuen mit genetisch bedingten niedrigen Serum 25OHD Konzentrationen. Damit zeigt die Supplementierung von Vitamin D-Mangel Individuen keine erkennbaren Gesundheits-Benefits. Das widerspricht nicht den Leitlinien, dass schwerer Vitamin D Mangel behandelt werden sollte [4]. Im neuen Statement der US-Behörde USPSTF [5], wurden 84 Studien herangezogen, einschließlich 32 neuer randomisierter kontrollierter Untersuchungsreihen und zwei Kohortenstudien. **Ergebnis:** Gleiche Gesamtmortalität wie schon in der Review 2014. Es wurde kein vermindertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Krebs gefunden.

**Dr. Thomas Eversmann (BDE)**

### Literatur

1. Niedermaier T, Gredner T, Kuznia S, Schöttker B, Mons U, Lakerveld J, Ahrens W, Brenner H (2022) Vitamin D food fortification in European countries: The underused potential to prevent cancer deaths. *Eur J Epidemiol*. <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00867-4>
2. Manson JAE, Cook NR, I-Min L, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg GCR et al (2019) Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019(380):33–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>
3. Neale RE, Baxter CBD, McLeod DSA, English DR, Armstrong BK, Phil D et al (2022) The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Prof*. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00345-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00345-4)
4. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB (2022) The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 18:96–110
5. US Preventive Services Task Force (2022) Recommendation Statement: Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer. *JAMA* 327(23):2326–2333. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.8970>