

labormedizinisches zentrum  
centre des laboratoires médicaux  
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

---

Für Sie. In Ihrer Region. Der Zukunft verpflichtet.  
Pour vous. Dans votre région. Futur oblige.  
Per Lei. Nella Sua regione. Affrontiamo assieme le sfide futuro.

# Il laboratorio delle vitamine

Laboratorio Risch SA



Mauro Imperiali



labormedizinisches zentrum  
centre des laboratoires médicaux  
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

## Vitamine... cosa sono?

**vitamins**





## Definizione di vitamine

Sono composti organici, chimicamente non correlati, essenziali per il metabolismo normale in concentrazioni basse

Non possono essere sintetizzate dal corpo umano (eccezione Vitamina D), devono essere assunte tramite la normale dieta

Un buon apporto di vitamine è fondamentale



## Calssificazione

Le vitamine sono designate da una lettere e seguite, eventualmente, da un numero che ne indica la simile funzionalità e struttura chimica o ancora, per indicare l'ordine con cui sono state scoperte come componenti di un complesso (B1, B2, del complesso B)

Una classificazione possibile è data dalla proprietà chimica:

- 1) Liposolubile: A;D;E;K
  - 2) Idrosolubile → sono spesso coenzimi
- 
- 1) → questa distinzione ci permette di ricordare che quelle liposolubili vengono stoccate nel tessuto grasso, quelle idrosolubili vengono potenzialmente eliminate con l'urina.



## Clinical situations in which vitamin deficiency syndromes occur

Mechanism	Examples
Poor intake	Poverty, older adults, alcoholics, restrictive diets (eg, vegan)
Malabsorption	Celiac disease, Crohn disease, short bowel, gastric bypass, older adults
Abnormal losses	Hemodialysis, chronic diarrhea
Abnormal metabolism	Genetic polymorphisms, alcoholism (increases folate metabolism)
Inadequate synthesis	Vitamin D (Northern climates, homebound, little exposed skin)



## Le vitamine

Un apporto adeguato di vitamine e di oligoelementi sono fondamentali per lo sviluppo e la salute umana

In generale il bisogno di capire la quantità di nutrienti assunta è data dal fatto che si necessita di quantità definite per poter sopperire ai bisogni metabolici

Vi sono dunque delle indicazioni ma per poter capire la quantità di nutrienti realmetne assunta vi è la necessità di avere formulari precisi che raccolgono le informazioni alimentari su più giorni

Esistono quindi delle concentrazioni ideali di nutrienti da assumere, tuttavia queste possono dipendere

- 1) dall'età
- 2) dal sesso
- 2) La presenza di malattia
  - a) ipermetabolismo (trauma, infezione) aumenta il bisogno di nutrienti
  - b) perdita intestinale, reni (dialisi) aumenta la domanda generale



Vitamin deficiency syndromes and dietary sources of common vitamins

	Function	Deficiency syndrome	Main sources
<b>Water-soluble</b>			
B1 (thiamine)	Thiamine pyrophosphate	Beriberi - dry (peripheral neuropathy) or wet (heart failure), Wernicke encephalopathy (nystagmus, ophthalmoplegia, ataxia)	Wheat germ, whole grains, dried beans, oatmeal, brown rice, pork, liver
B2 (riboflavin)	Flavine adenine dinucleotide	Nonspecific symptoms including edema of mucous membranes, angular stomatitis, glossitis, and seborrheic dermatitis	Milk products, meat, cheese, eggs, liver, ocean fish, dark green leafy vegetables, whole grains, whey powder
B3 (niacin, nicotinic acid)	Nicotinamide adenine dinucleotide	Pellagra (dermatitis, diarrhea, dementia)	Peanuts, peas, liver, poultry, fish, lean meat, bran
B6 (proxidine, pyridoxal)	Transaminase cofactor	Anemia, weakness, insomnia, difficulty walking, nasolabial seborrheic dermatitis, cheilosis, stomatitis	Bananas, chick peas, fortified cereals, yeast, potatoes, brown rice, salmon, chicken, tuna, liver
B12 (cobalamin)	One carbon transfer	Megaloblastic anemia (pernicious anemia), neurologic symptoms (subacute combined degeneration)	Clams, salmon, liver, egg yolk, meat, lentils, spinach, fortified cereals
Folate	One carbon transfer	Megaloblastic anemia	Liver, spinach, avocado, lentils, fortified cereals, enriched rice
Biotin	Pyruvate carboxylase cofactor	Nonspecific symptoms including altered mental status, myalgia, dysesthesias, anorexia, maculosquamous dermatitis	
Pantothenate	Coenzyme A	Nonspecific symptoms including paresthesias, dysesthesias ("burning feet"), anemia, gastrointestinal symptoms	Fortified cereals, shiitake mushrooms, white mushrooms, sunflower seeds, salmon, beef, chicken
C (ascorbate)	Antioxidant, collagen synthesis	Scurvy - fatigue, petechiae, ecchymoses, bleeding gums, depression, dry skin, impaired wound healing	Citric fruits, peppers, papaya, broccoli, brussel sprouts, strawberries, paprika, kohlrabi
<b>Fat-soluble</b>			
A (retinol, retinal, retinoic acid)	Vision, epithelial differentiation, antioxidant	Night blindness, xerophthalmia, keratomalacia, Bitot's spot, follicular hyperkeratosis	Cod-liver oil, milk products, carrots, sweet potatoes, spinach, pumpkin, dark leafy green vegetables, butter, egg yolk
D (cholecalciferol, ergocalciferol)	Prohormone for calcium regulation	Rickets, osteomalacia, craniotabes	Cod-liver oil, fatty fish, milk, egg yolk, liver, maitake mushrooms, fortified cereals
E (tocopherols)	Antioxidant	Sensory and motor neuropathy, ataxia, retinal degeneration, hemolytic anemia	Sunflower seeds, almonds, fortified cereals, sunflower oil, safflower oil, spinach, turnip greens, collard
K (phylloquinone, menaquinone, menadione)	Clotting factors, bone proteins	Hemorrhagic disease	Cooked collard greens, spinach, kale, mustard greens, raw spinach, cooked brussel sprouts, asparagus, green leaf lettuce, kiwi, dried prunes



Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended dietary allowances and adequate intakes of several vitamins

	Source of goal*	Child 1 to 3	Female 4 to 8	Male 4 to 8	Female 9 to 13	Male 9 to 13	Female 14 to 18	Male 14 to 18
<b>Vitamins</b>								
Vitamin A, mg RAE	RDA	300	400	400	600	600	700	900
Vitamin E, mg AT	RDA	6	7	7	11	11	15	15
Vitamin D, international units	RDA	600	600	600	600	600	600	600
Vitamin C, mg	RDA	15	25	25	45	45	65	75
Thiamin, mg	RDA	0.5	0.6	0.6	0.9	0.9	1	1.2
Riboflavin, mg	RDA	0.5	0.6	0.6	0.9	0.9	1	1.3
Niacin, mg	RDA	6	8	8	12	12	14	16
Vitamin B6, mg	RDA	0.5	0.6	0.6	1	1	1.2	1.3
Vitamin B12, mcg	RDA	0.9	1.2	1.2	1.8	1.8	2.4	2.4
Choline, mg	AI	200	250	250	375	375	400	550
Vitamin K, mcg	AI	30	55	55	60	60	75	75
Folate, mcg DFE	RDA	150	200	200	300	300	400	400

RAE: retinol activity equivalents; RDA: recommended dietary allowance; AT: alpha-tocopherol; AI: adequate intake; DFE: dietary folate equivalents.

\* 14 g fiber per 1000 kcal = basis for AI for fiber.

References:

1. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes: The essential guide to nutrient requirements*. Washington (DC): The National Academies Press, 2006.
2. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): The National Academies Press, 2010.

Reproduced from: U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans, 8th Edition, December 2015. Available at: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/> (Accessed on January 13, 2016).

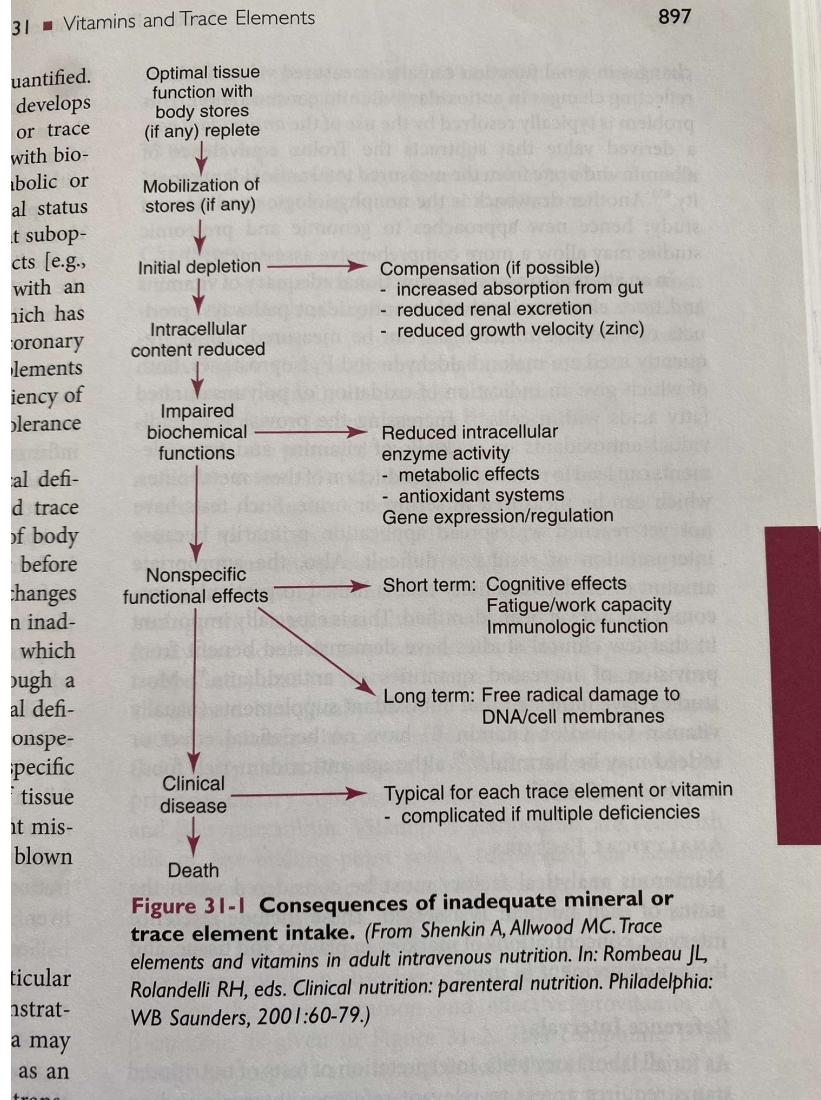


## Perche dosare le vitamine?

Per una valutazione dello status nutrizionale dal momento che l'anamnesi risulta essere difficoltosa e laboriosa

L'effetto della concentrazione in caso di malattia tuttavia non è ancora conosciuto. Le concentrazioni consigliate si riferiscono in persone sane

È chiaro tuttavia che man mano che le vitamine vengono esaurite, , possono avere effetti importanti sulla salute





# Problemi analitici

Per ogni nutriente esaminato è decisivo come viene determinato e su quale materiale:

- 1) Valori di riferimento: la dieta è influenzata dalle Etnia, la zona geografica in esame, variazioni stagionali.
- 2) Concentrazioni plasmatiche: spesso misurate in plasma/siero
  - a) B12, Vitamina D il siero rappresenta un buon indicatore
  - b) Folato, selenio: rappresenta un apporto adeguato di recente
  - c) La concentrazione plasmatica non per forza correla con quella tissutale, spesso in pazienti malati gravi
- 3) Concentrazioni tissutale: i campioni sono spesso difficili da ottenere (esempio: rame misurato da biopsie epatiche, folato misurato da eritrociti,...)
- 4) Concentrazione urinaria: di poca utilità. Spesso la concentrazione urinaria non rappresenta il processo omeostatico ma per lo più quello di escrezione di assunzioni massicce.



## Caso Clinico

Donna di 37 con parestesie, dispnea, sensazione di gambe addormentate

Dieta standard

Ha un cane, passeggiava molto nel bosco

Non fuma, beve un bicchiere di vino rosso al giorno

Da due mesi depressione

Da 10 anni ipotiroidismo trattato

Medicamenti: Thysorint e Sertalina



labormedizinisches zentrum  
centre des laboratoires médicaux  
centro medicina di laboratorio

Dr Risch The logo consists of the text "Dr Risch" in a blue serif font next to a stylized green and blue hexagonal emblem that resembles a stylized letter "S".

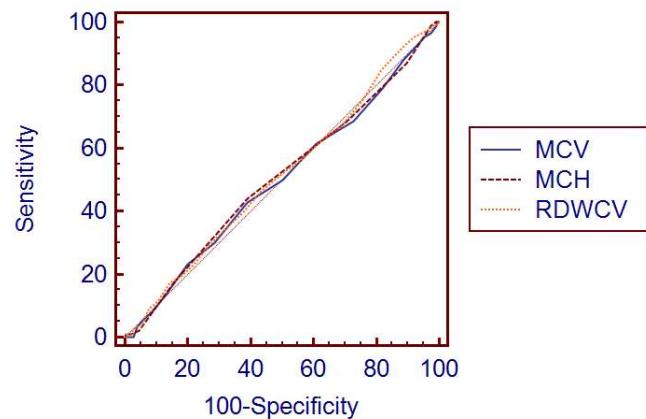
## Con quali test di laboratorio approciamo la paziente



- Emoglobina 110 g/L
- Ematocrito 35%
- Ec  $3.6 \times 10^6 / \mu\text{l}$
- MCV 80 fl
- MCH 30 pg
- Leuco  $4.2 \times 10^3 / \mu\text{l}$
- Trombociti  $170 \times 10^3 / \mu\text{l}$



## Indici e deficit di vitamine: quanto vengono riconosciuti?



	AUC	95% CI
<b>MCV</b>	0.501	0.473 to 0.529
<b>MCH</b>	0.508	0.480 to 0.536
<b>RDW</b>	0.513	0.486 to 0.541

Risch C et al. Biochim Clin 2013



# Anemia macrocitica

## Red blood cells with increased membrane surface

- Liver disease
- Obstructive jaundice
- Post splenectomy

## Refractory anemias

- MDS
- Aplastic anemia
- Other

## Other

- Alcoholism
- Hypothyreosis
- COPD
- OMF
- Reticulocytosis



## Anemia macrocitica

### Other

- Vitamin B12 Deficiency
- Folic acid Deficiency
- Drug induced alterations
- Disorders of impaired DNA-synthesis
- Erythroleukemia



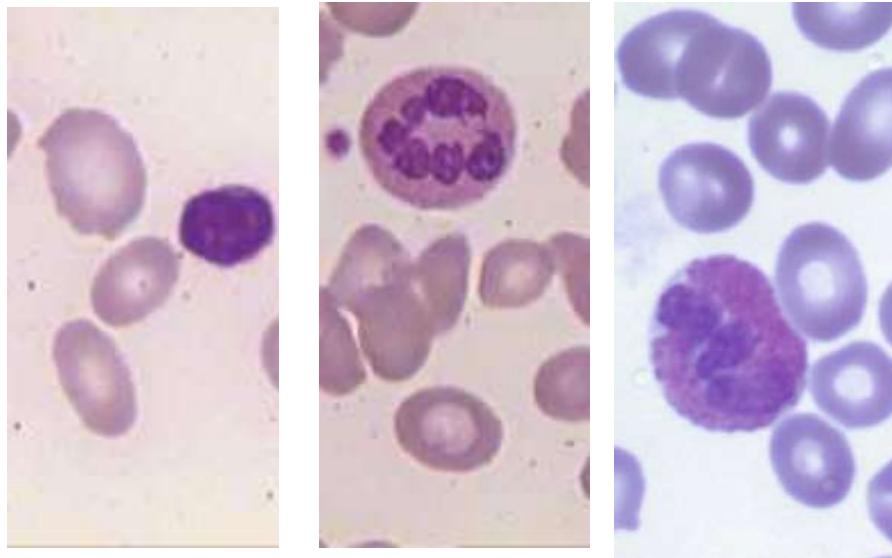
## Frequencies in macrocytic anemia

Alcohol	36%
Vitamin B12 und folic acid deficiency	21%
Drug	11%
Increased Erythropoiesis	7%
Liver disease	6%
Refractory anemia	5%
Hypothyreosis	2%
Unknown	12%

## Second line tests?



- Maschinelles Differentialblutbild inkl. RDW, Retikulozytenzählung und RPI-Bestimmung
- Blutausstrich
- Transaminasen,  $\gamma$ -GT, Kreatinin
- LDH, indirektes und gesamtes Bilirubin, Haptoglobin, TSH
- Vitamin B<sub>12</sub>- und Folsäurespiegel



- Reticulocyte production index ↓
- Leber, Niere & TSH normal, TPO ↑
- LDH, Bili ↑, Haptoglobin ↓
- Folic acid normal (17nmol/L)
- Vitamin B12 200 pmol/L (150-690)
- Holotranscobalamin 15 pmol/L (>35)

Risch et al. Ther Umsch 2004



# Diagnosi

Deficit di B12

anemia

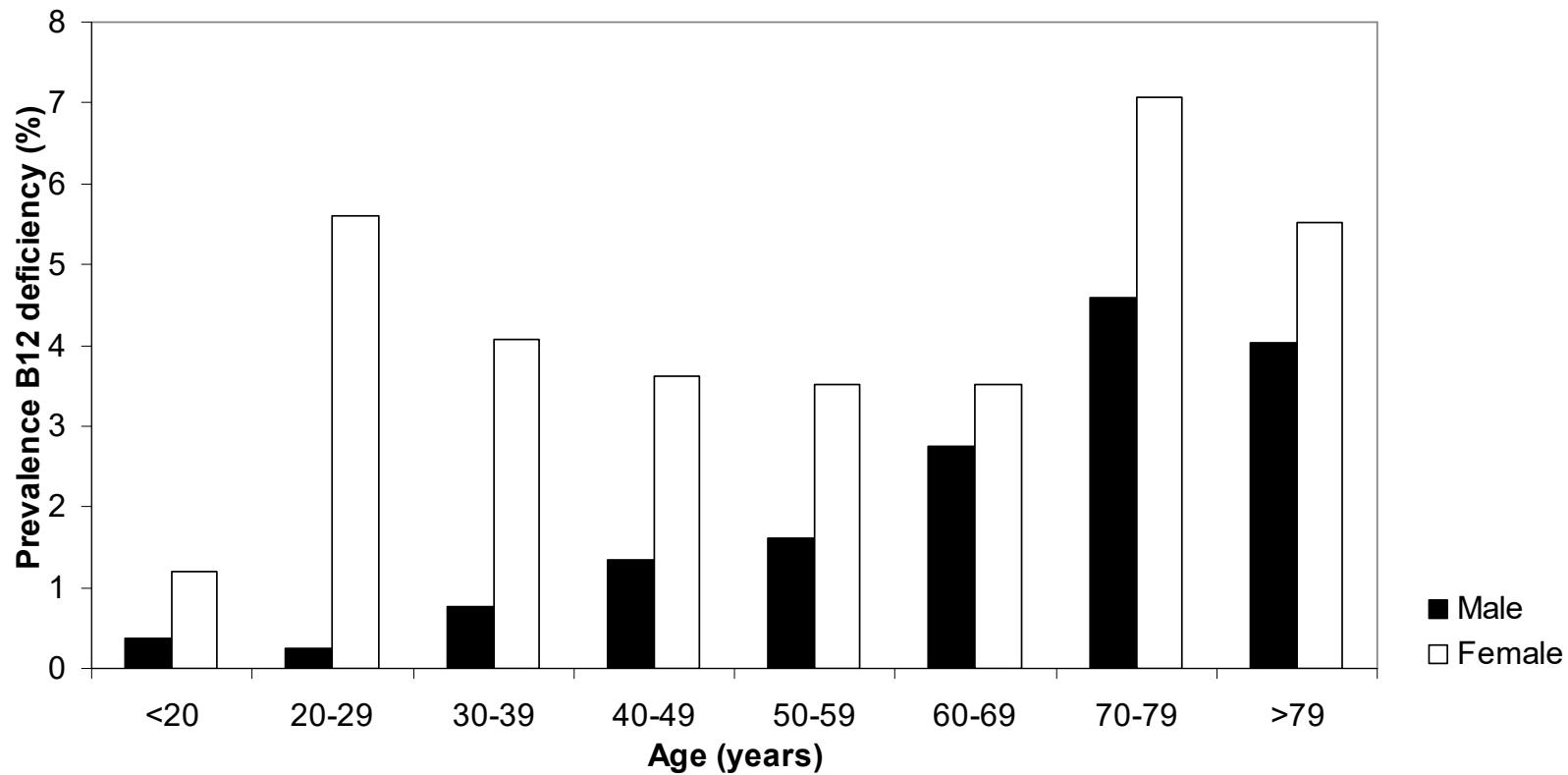
neuropatia sensoriale

Ipotiroidismo autoimmune (altro nome??)

depressione



## Prevalence of B12 deficiency in the population



N=7424; 19.1% of entire population

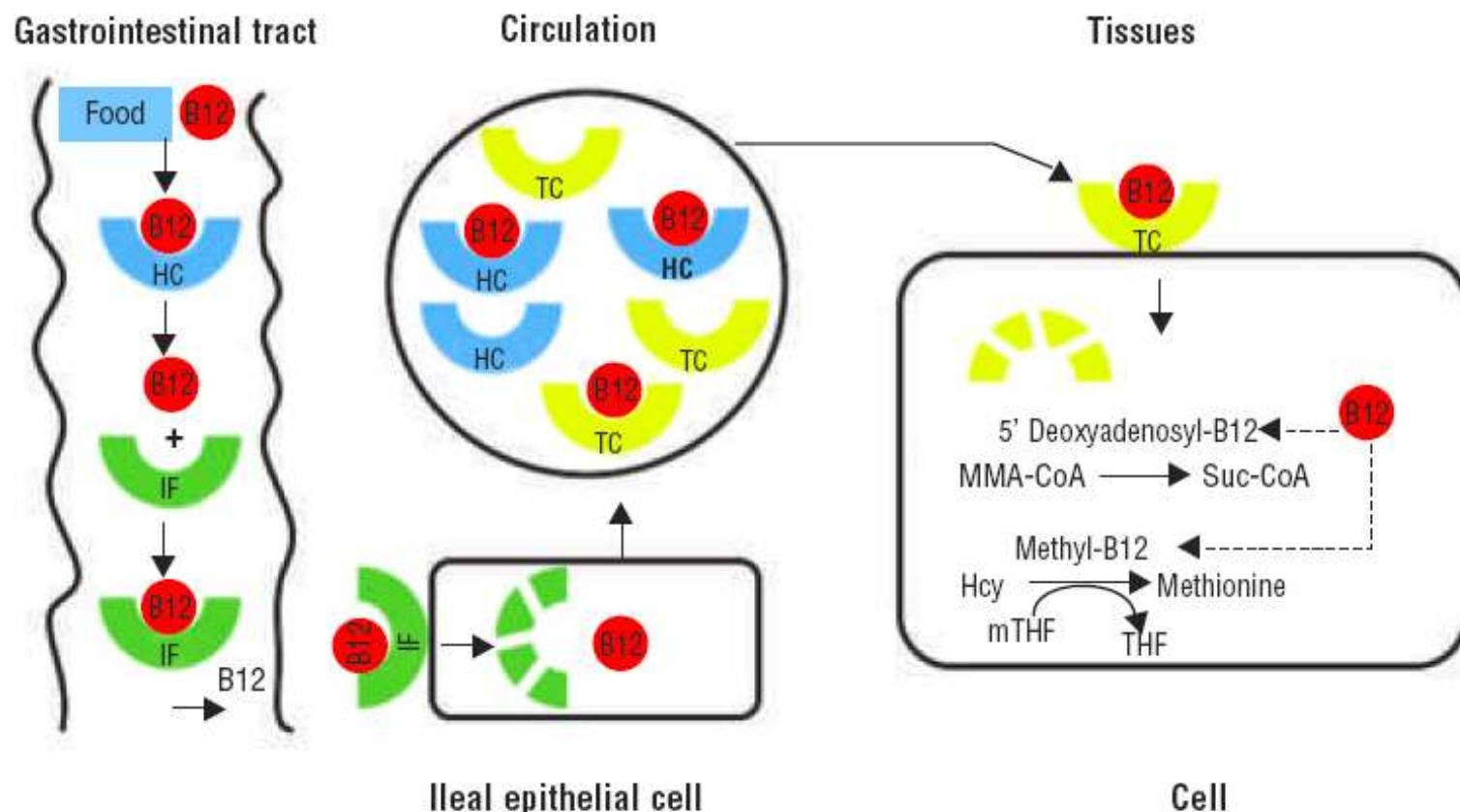


## NUTRITIONAL NEEDS

- Infants (-4 months): 0.4 µg/d
- Babys (4-12 months): 0.8 µg/d
- Children (1-2 years): 1 µg/d
- Adults: 3 µg/d
- Pregnant women: 3.5 – 4 µg/d



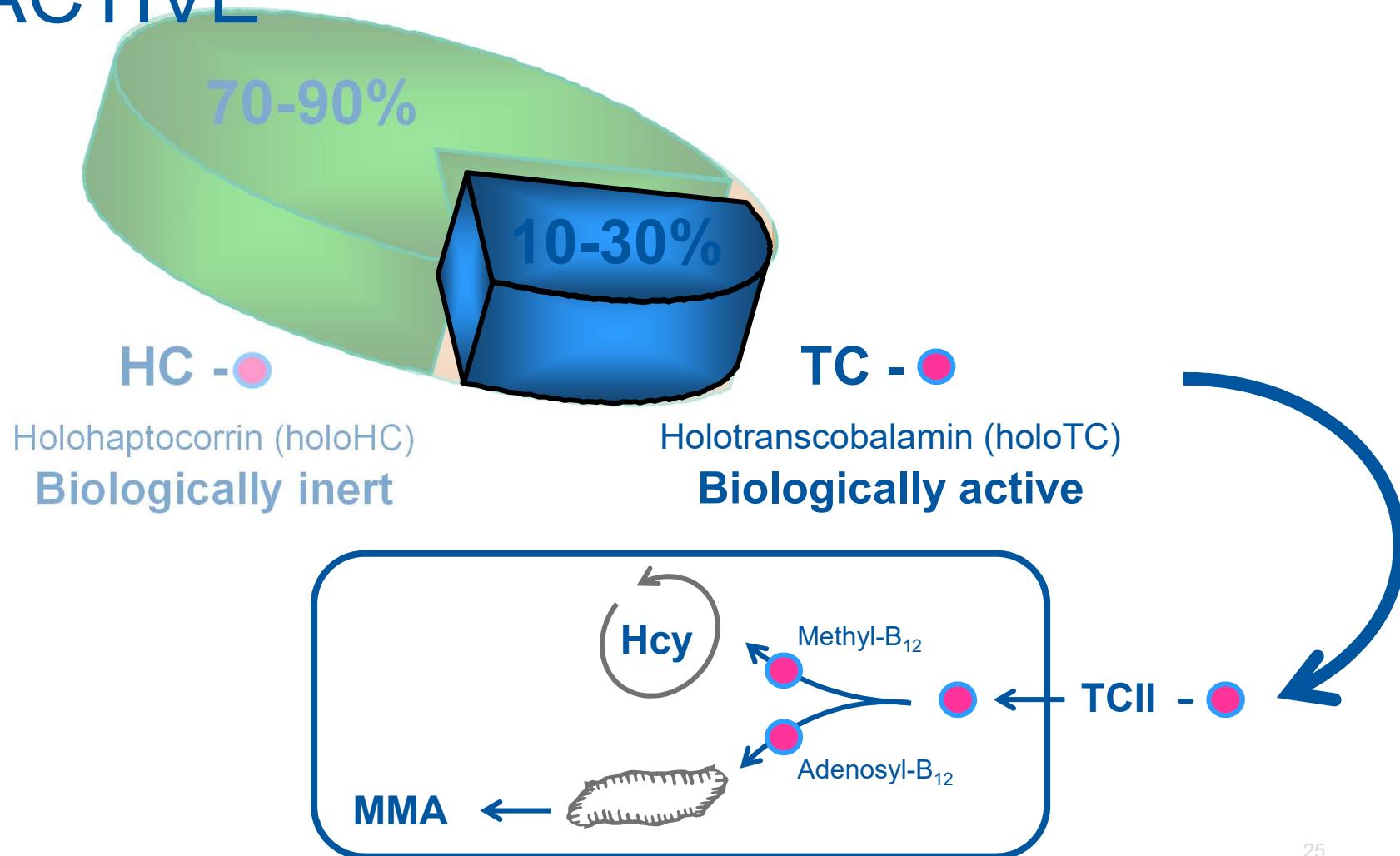
# VITAMIN B12: PHYSIOLOGY & PATHOPHYSIOLOGY



Hvas & Nexo Haematologica 2007  
24

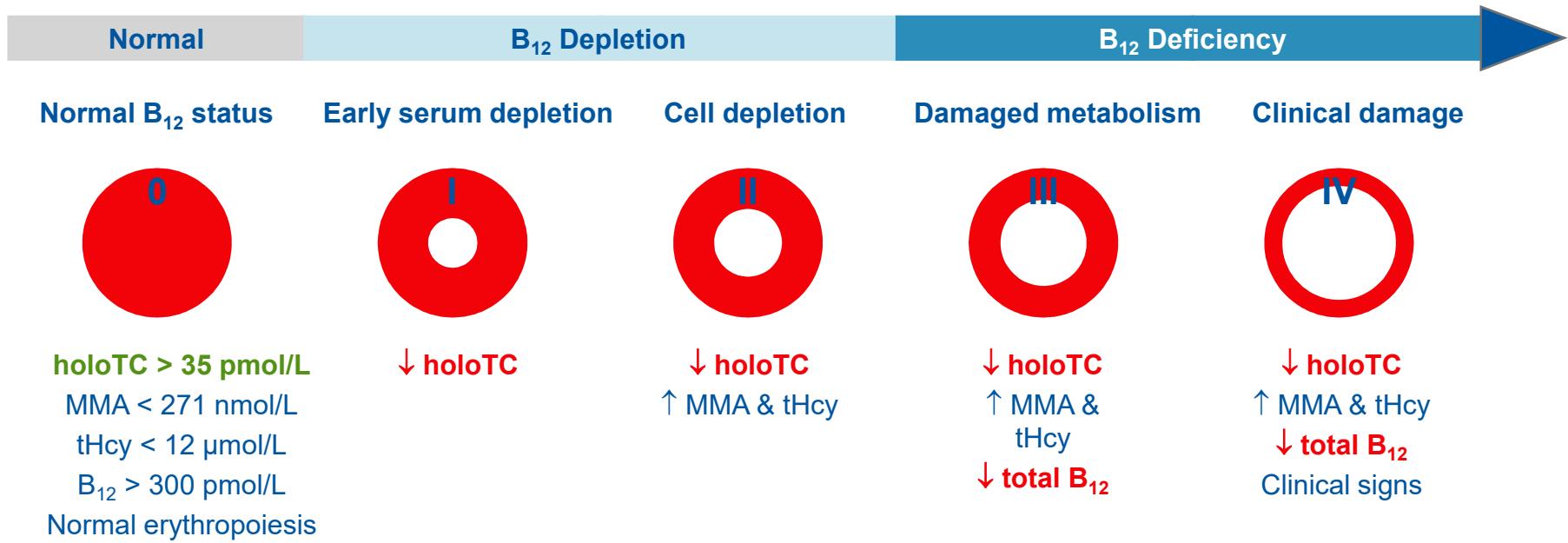


# NOT ALL VITAMIN B<sub>12</sub> IN SERUM IS ACTIVE

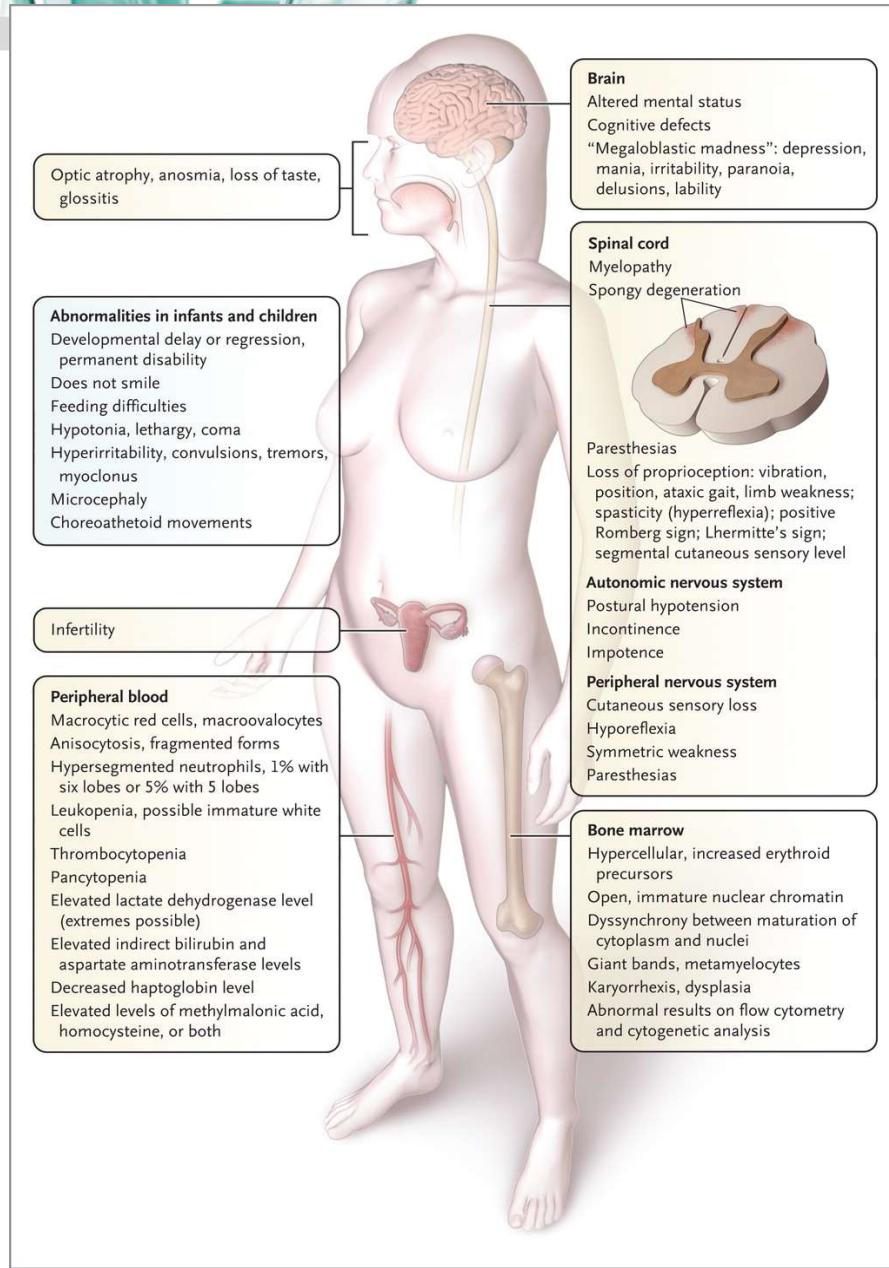




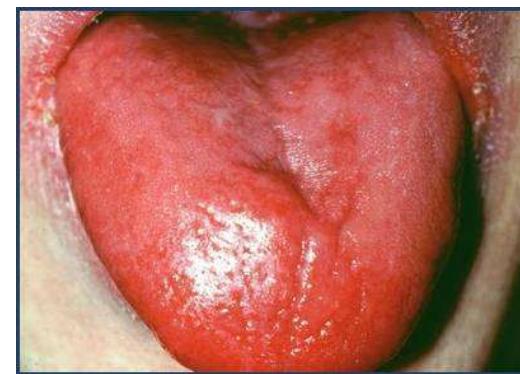
## HOW VITAMIN B<sub>12</sub> DEFICIENCY DEVELOPS



Holotranscobalamin (HoloTC) levels react early in the process.



## Clinical and Laboratory Findings in Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency.



Hematology  
Neuropsychiatric  
Other

Not necessarily simultaneous occurrence



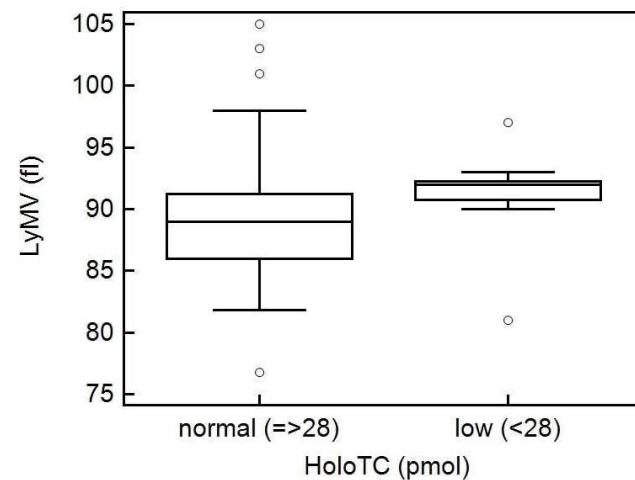
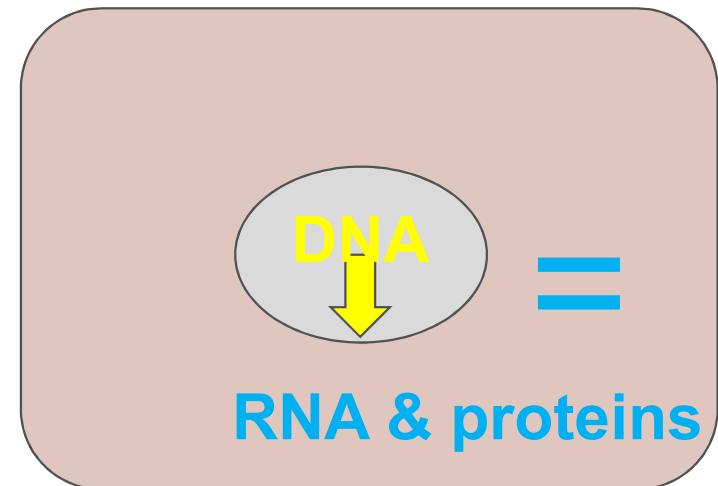
# VITAMIN B12 DEFICIENCY: MORPHOLOGY

Macrocytosis

Red blood cells (MCV)

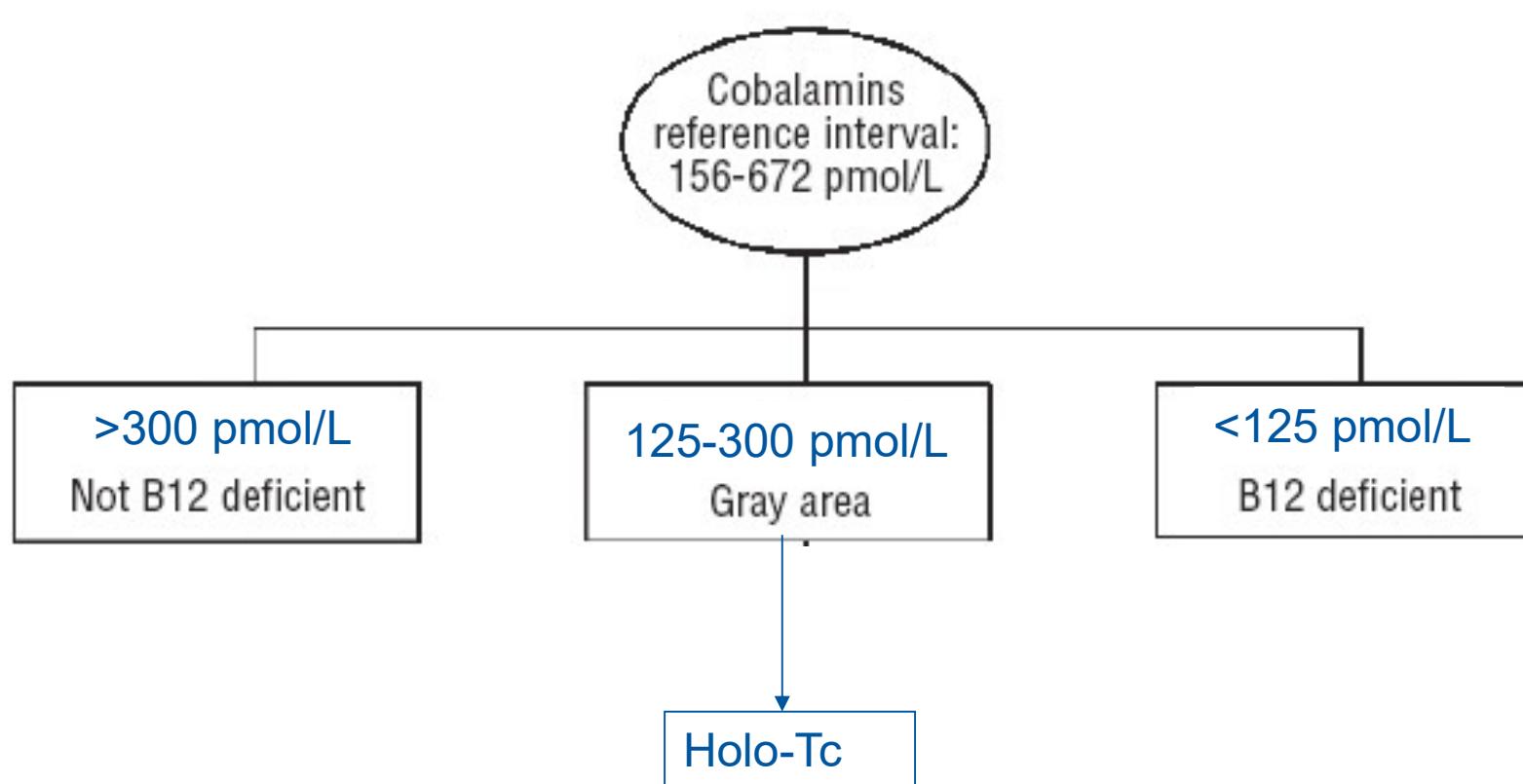
Epithelial cells (NEJM 1966)

White blood cells (Risch C. et al,  
Int. J Lab Hemat,  
2012)





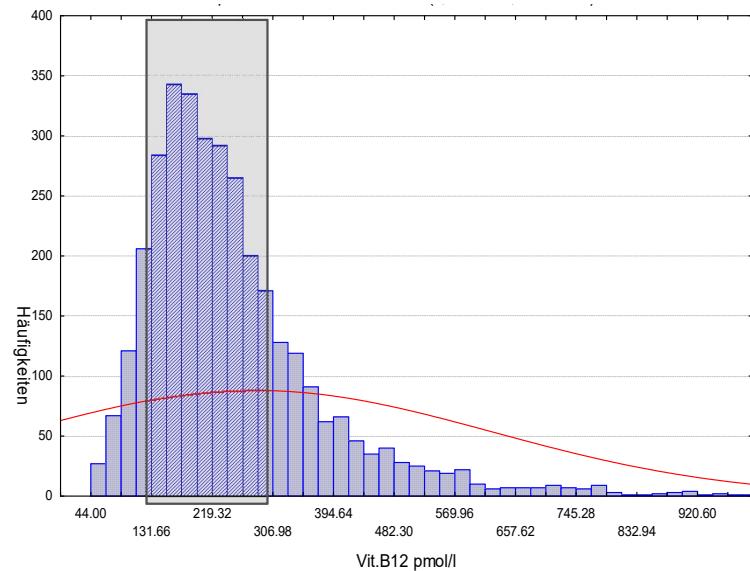
# Strategy: 1st step





# Problems of total B12

## 1. Frequency of grey zone results



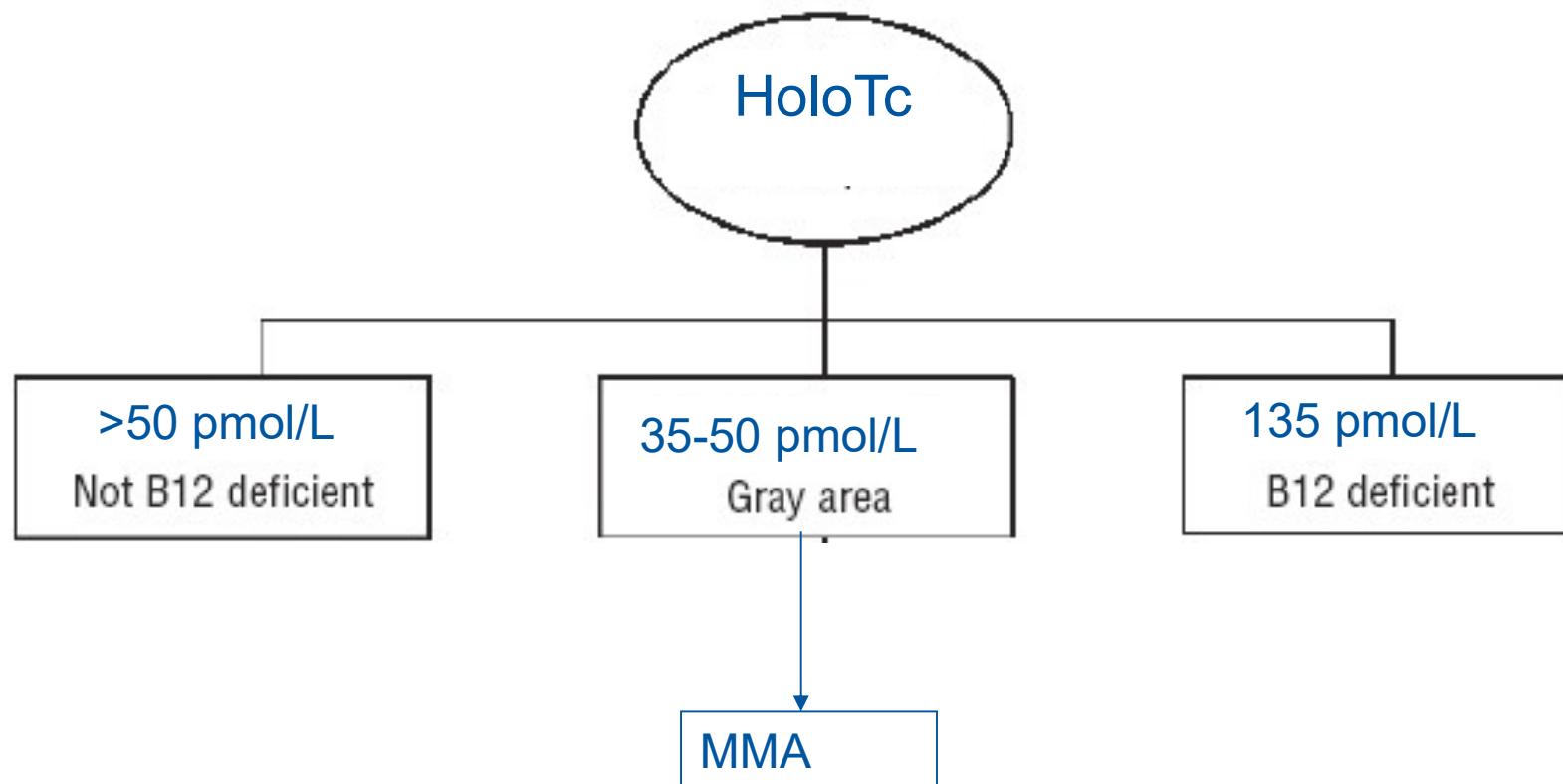
## 2. Falsely diminished total B12 concentrations during pregnancy

Haptocorrin undergoes diminished expression

Total B12 is low, despite sufficient bioactive B12



# Strategy: 2nd step

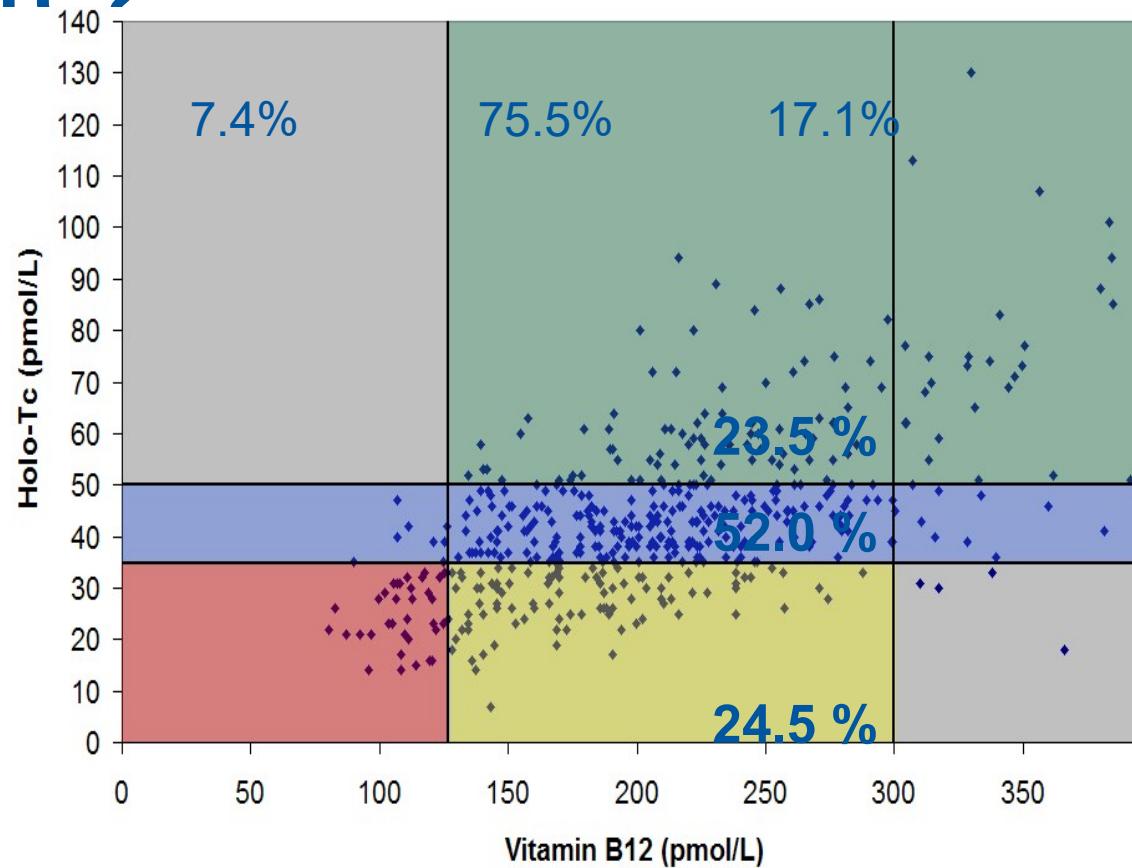




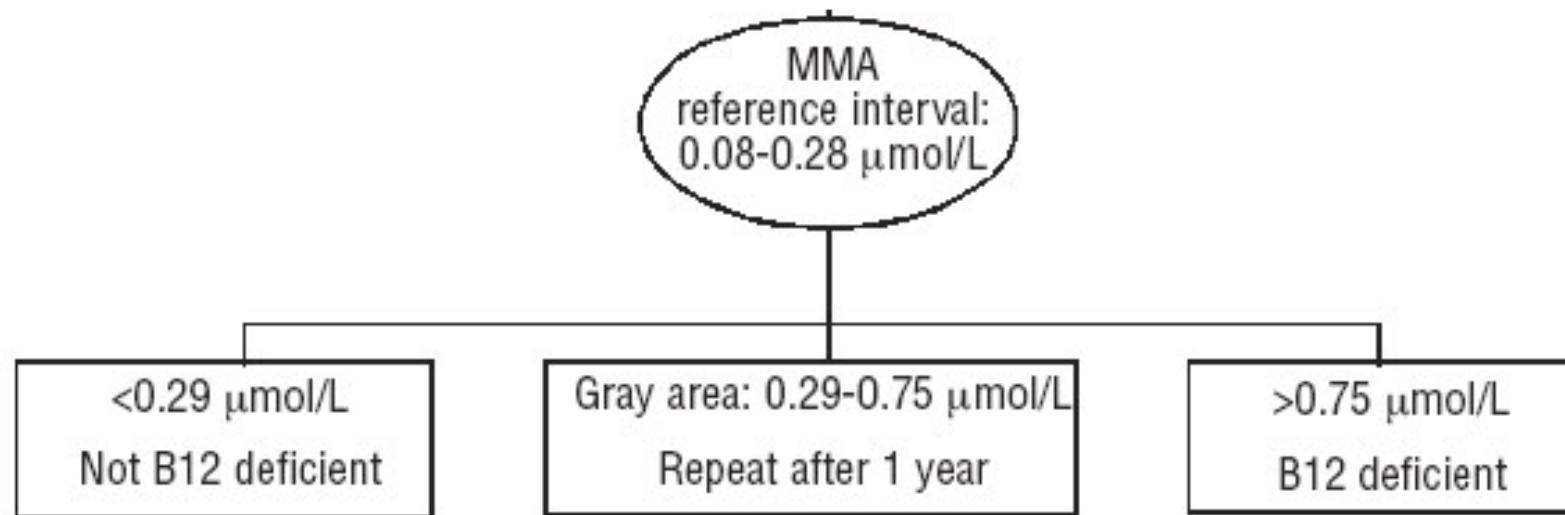
# DEFINITIVE DIAGNOSIS WITH B12 AND HOLOTC?

labormedizinisches zentrum  
centre de laboratoire médical  
centro medica di laboratorio

Dr. Risch



- About 25% of the cases can be classified by B12 alone.
- Another 36% can be clarified by measurement of HoloTc.
- About 39 % remain unclear without measurement of MMA <sup>32</sup>



**Problem: MMA and homocysteine are increased in patients with decreased kidney function and can therefore not be used**

**Solution: Red cell folate is decreased in Vitamin B12 deficiency  
("methylfolate trap") red cell folate  $<779 \text{ nmol/L}$**

Hvas & Nexo Haematologica 2007



## Perchè testare la vitamina B12

- Il deficit di Vitamina B12 è sintomo di malattia
- La supplementazione è stata correlata con un aumento del rischio di malattia tumorale

(Ebbing et al. JAMA 2009)

- Ipotesi: si facilita la crescita di cellule preneoplastiche

(Smith et al. Am J Clin Nutr 2008)

- Un uso non controllato di B12 potrebbe portare ad un aumento del rischio di tumore



## Ursachen für B12 Mangel

Pathophysiologisch  
betroffenes System

Magen  
(unzureichende Freisetzung von B12 im  
basischen Milieu; Intrinsic Factor Mangel)

Ursache

Autoimmun-Gastritis (Perniziosa)

H. pylori Gastritis

Vagotomie

Z.n. Magenteilresektion oder Bypass-Op

PPI-/H<sub>2</sub>-Blockertherapie

Bakterielle Überwucherung des Magens

Hohe Vitamin C Dosen  
(Umwandlung in inaktive B12 Formen)



## Ursachen für B12 Mangel

### Pankreas

(unzureichende Verdauung von  
Haptocorrin)

Exokrine Pankreasinsuffizienz

### Dünndarm

(Kompetition um das vorhandene B12)

Zystische Fibrose

### Ileum

(unzureichende Aufnahme von B12 aus  
dem Darm in den Kreislauf)

Fischbandwurm

M. Crohn

Zöliakie

Z.n. Resektion terminales Ileum

Metformin-Therapie

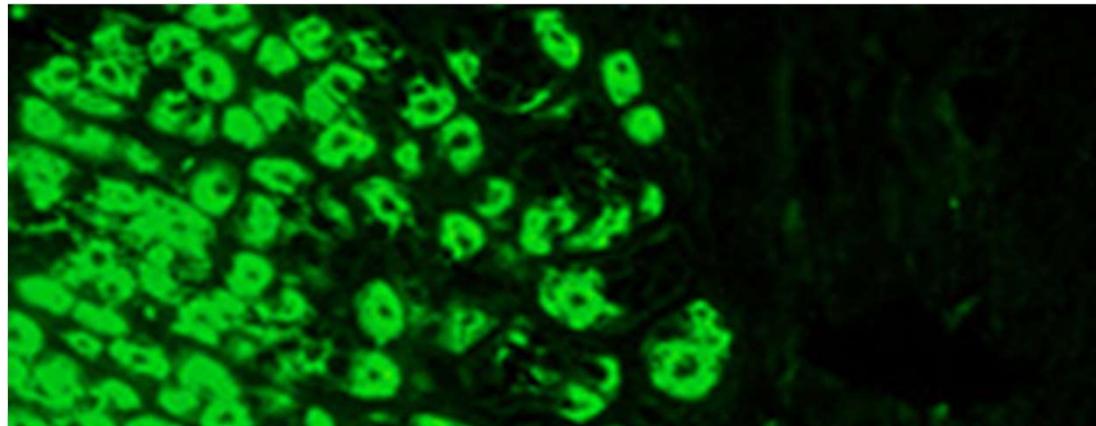
Defekter Intrinsic Factor/Cobalamin Rezeptor

Transcobalamin II Mangel mit defektem Trans-  
port innerhalb des Enterozyten



## Anemia perniciosa

- Ac contro le cellule parietali: ca 90% sensibilità, a titoli bassi, specificità bassa.



- Ac contro fattore intrinseco: 60% sensibilità, specificità alta



# Anemia perniciosa e associazione con altre malattie (endocrine)

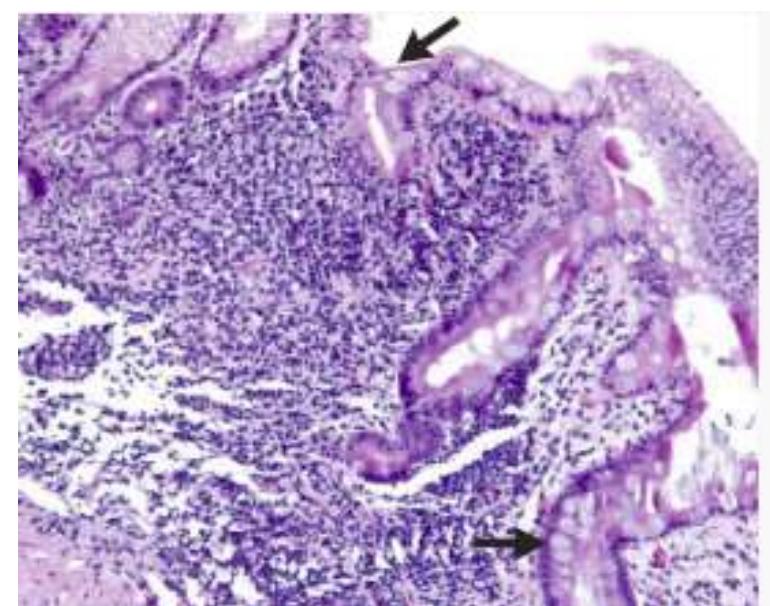
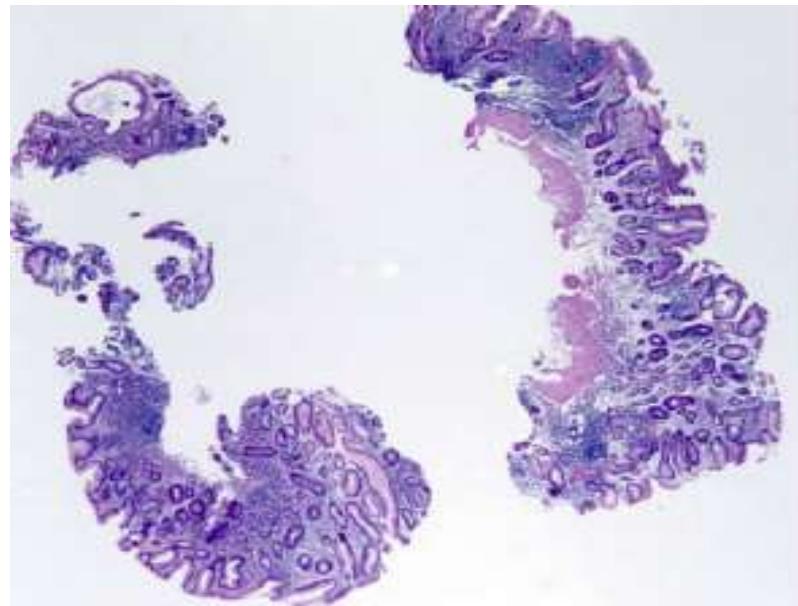
**Table 5.** Autoimmune Polyendocrine Syndromes.

Major Features	Potential Associations
Type I (at least two of the following three features) Chronic mucocutaneous candidiasis or Hypoparathyroidism or Autoimmune adrenal insufficiency	Diabetes Hypogonadism Pernicious anemia, vitiligo
Type II Adrenal insufficiency plus either Autoimmune thyroid disease or Insulin-dependent diabetes mellitus	Celiac disease Hypogonadism Pernicious anemia
Type III Autoimmune thyroiditis plus Type 1 diabetes mellitus (type IIIA) or Pernicious anemia (type IIIB) or Vitiligo, alopecia, or both (type IIIC)	Celiac disease Hypogonadism Myasthenia gravis Sarcoidosis

Eisenbarth & Gottlieb. NEJM  
2004



## - Atrophic gastritis



- 7-fold Increased risk for gastric cancer in patients with pernicious anemia (0.27% per person year)



# Anemia perniciosa

Produzione limitata di succhi gastrici, porta a un riassorbimento parziale del ferro

Ca 25% dei deficit di ferro che non si possono spiegare sono dovuti ad anemia perniciosa che porta allo sviluppo di una ferripriva prima del deficit di B12

Si consiglia di suggerire l'analitica dell'anemia perniciosa in caso di ferripirve non spiegabili (non sanguinamenti)

Testare lo status marziale in pazienti con anemia perniciosa



labormedizinisches zentrum  
centre des laboratoires médicaux  
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

# Ferritina

10 µg/L



# Diagnosi

Deficit di vitamina B12

Anemia

Neuropatia sensoriale

Hashimoto

Depressione

????



La poliendocrinopatia autoimmune tipo 3 è un'endocrinopatia rara, caratterizzata da tiroidite autoimmune associata ad almeno un'altra malattia autoimmune, come il diabete mellito tipo I, la gastrite atrofica cronica, l'anemia perniciosa, la vitiligine, l'alopecia o la miastenia grave, ma in assenza della malattia di Addison.



**CobaSorb-Test:**

- A Blutentnahme Tag 0 postprandial
- B Gabe von 3x9 µg/d Cyanocobalamin p.o. an Tag 1 und Tag 2
- C Blutentnahme Tag 3

**Testresultat:**

- A** Anstieg absolut >10 pmol/L **und**
- B** Anstieg relativ ≥22 %

**Testresultat:**

Anstieg relativ <22 %

**Testresultat:**

Andere Konstellationen

**Interpretation:**

Enterale Absorption intakt.  
Orale B12 Gabe wird effektiv sein.

**Interpretation:**

Enterale Absorption beeinträchtigt.  
Parenterale B12 Gabe erscheint  
angezeigt.

**Interpretation:**

Unsichere Testaussage.  
Eine orale Gabe wird nicht sicher  
effektiv sein.



# Terapia

## Schedule for Vitamin B<sub>12</sub> Therapy

<i>Route of administration</i>	<i>Initial dosage</i>	<i>Maintenance dosage</i>
Oral	1,000 to 2,000 mcg per day for one to two weeks	1,000 mcg per day for life
Intramuscular	100 to 1,000 mcg every day or every other day for one to two weeks	100 to 1,000 mcg every one to three months



## Aumento di B12

- Increased expression of haptocorrin leading to increased fraction of biologically inactive B12
- Myeloproliferative disease (CML, PV, hypereosinophilic syndrome)
- Liver disease (hepatitis, cirrhosis, metastatic liver disease)
- May obscure vitamin B12 deficiency



## Zusammenfassung

- Deficit di Vitamina B12 è relativamente comune
- il Deficit è un sintomo non una malattia
- la presentazione clinica del deficit di B12 è molta eterogenea
- Un ritardo diagnostico può portare a danni neurologici irreversibili
- Nella diagnostica del deficit di B12 ci sono diverse zone grigie
- Un algoritmo in tre step aiuta a meglio definire le zone grigie: B12, oloTC, MMA (RBC folato in pazienti con insufficienza renale)



# Zusammenfassung

- nel caso in cui si determinano marker funzionali(MMA, Hcy) è necessario conoscere la funzionalità renale
- Donne in gravidanza, si sconsiglia di misurare la B12 a favore dell Holo-TC
- Fedosov's wellness quotient è un buon marcitore per la diagnostica della B12
- per l'assorbimento della B12 si consiglia il CobaSorb Test
- Il deficit va corretto e la diagnostica va estesa (anemia perniciosa...)
- I sintomi del deficit di B12 e ferro possono essere ben corretti supplementando in maniera efficace, la malattia di base però non puo essere corretta.



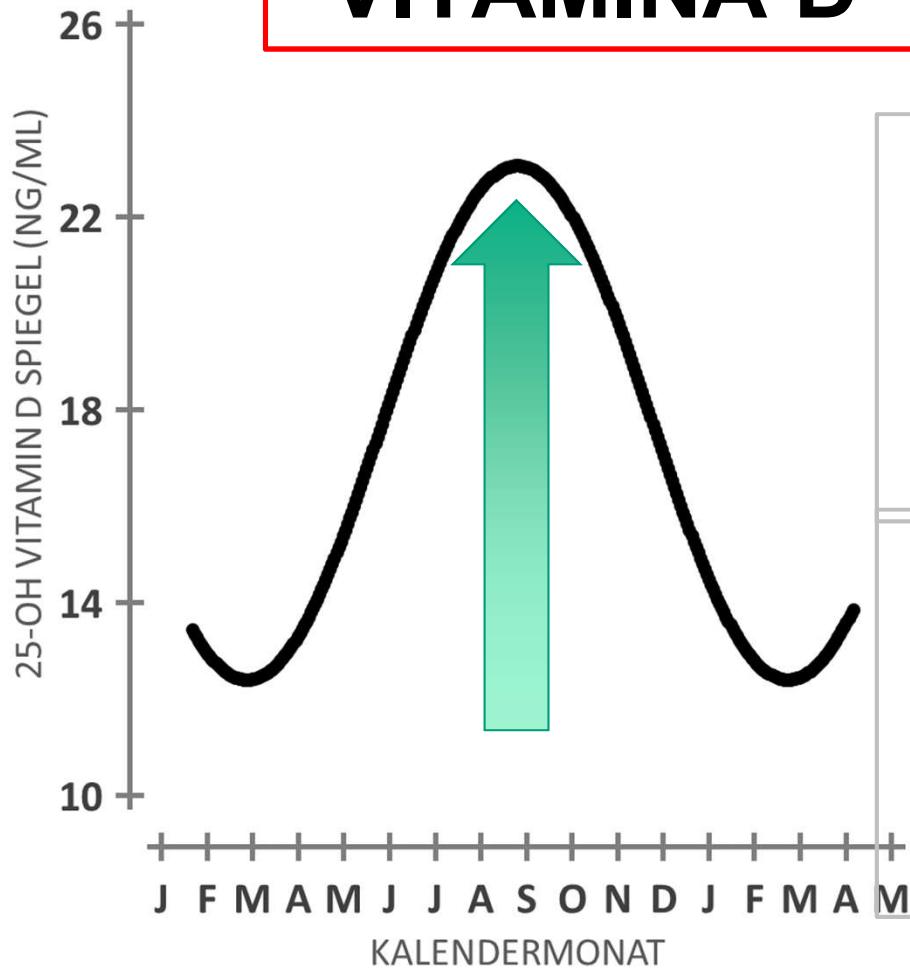
# riassunto

- in caso di anemia perniciosa controllare malattie correlate: carenza marziale e malattie autoimmuni
  - der Fälle eine Perniziosa als Ursache, ohne dass ein Vitamin B12 Mangel vorliegt
- Erhöhte Werte können aufgrund der Pathophysiologie oder von analytischen Interferenzproblemen auftreten
- Vitamine B12 elevate in pazienti non sostituiti possono essere un indizio di una malattia soggiacente
- è possibile avere un aumento di B12 anche in caso di defici
  - uso di marcatori alternativi in questo caso (z.B.  
CML → HoloTc; CKD 4/5 → RBC Folat; Perniziosa  
→ HoloTc, MMA, Hcy)

# Update Vitamina D



## **“VITAMINA D” È UN ORMONE**



**PRECURSORE →  
SOSTITUZIONE**

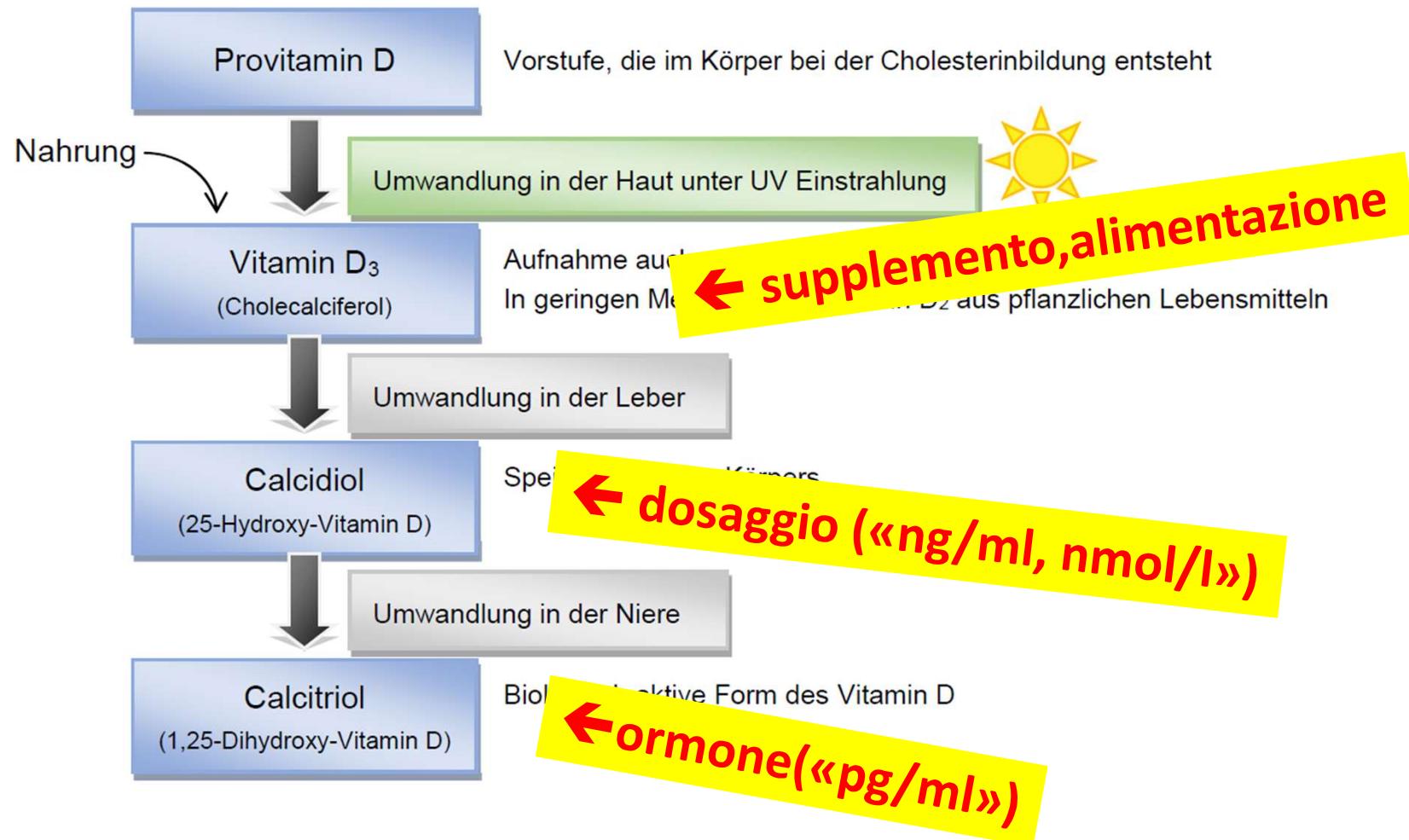
$+100 \text{ IE/d} = +1 \text{ ng/ml}$   
 $+400 \text{ IE/d} = +10 \text{ nmol/l}$

**Forma intermedia →  
monitoraggio**

$\Delta$  **Nel corso dell’anno  
10-15 ng/ml = 25-40 nmol/l**

Umrechnung: 1.0 ng/ml = 2.5 nmol/l

# Un nome – diverse molecule??



# Vitamin D è un ormone

1,25-DiOH-VitD

Ruolo primario: osso

Ca / P omeostasi

**deficit → Rachitis**

**Osteoporose**

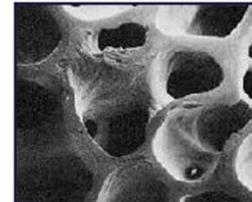
**Osteomalazie**



Section of bone showing osteoporosis



Normal Bone

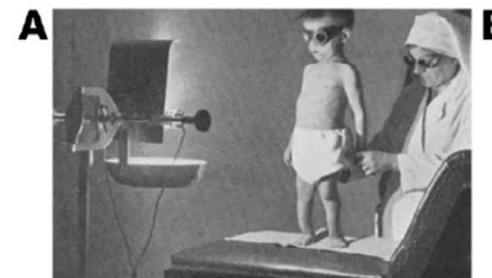


Osteoporotic Bone



Reproduced from J Bone Miner Res 1986;1:16-21 with permission of the American Society for Bone and Mineral Research [www.marioncountyhealthdept.org/Osteoporosis/](http://www.marioncountyhealthdept.org/Osteoporosis/)

[emedicine.medscape.com/article/412862-overview](http://emedicine.medscape.com/article/412862-overview) [www.marioncountyhealthdept.org/Osteoporosis/](http://www.marioncountyhealthdept.org/Osteoporosis/)





# Moderne Sichtweise

## Vitamin D und Knochengesundheit

## Vitamin D und Sturz Prävention

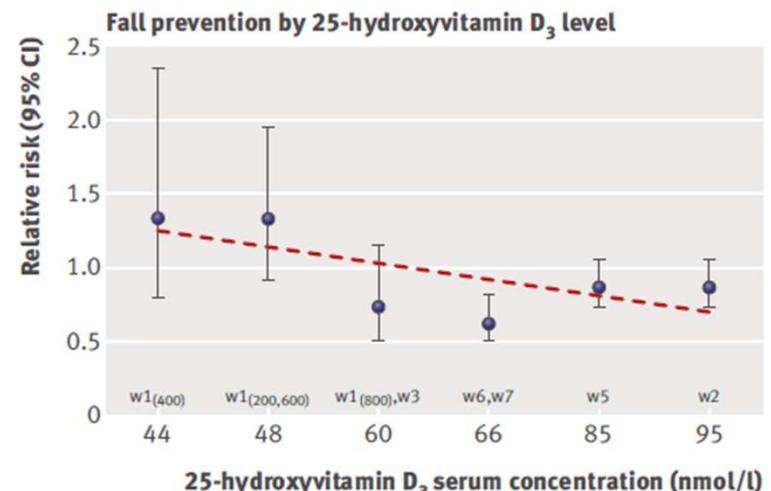
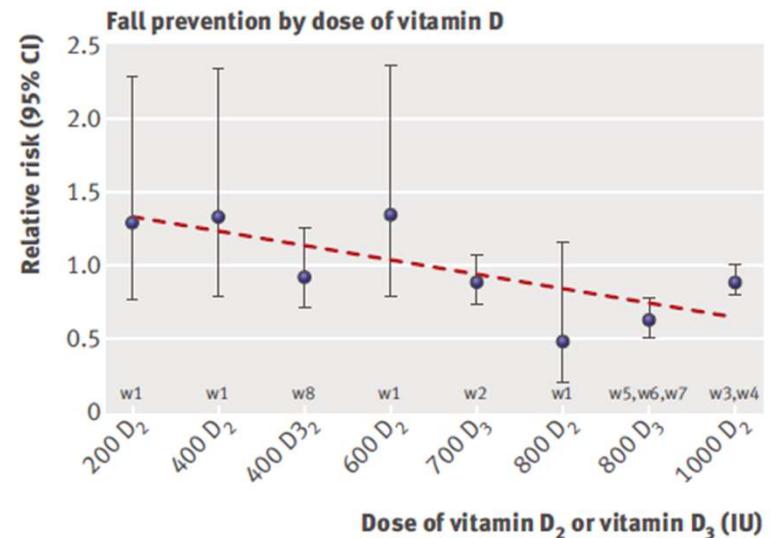
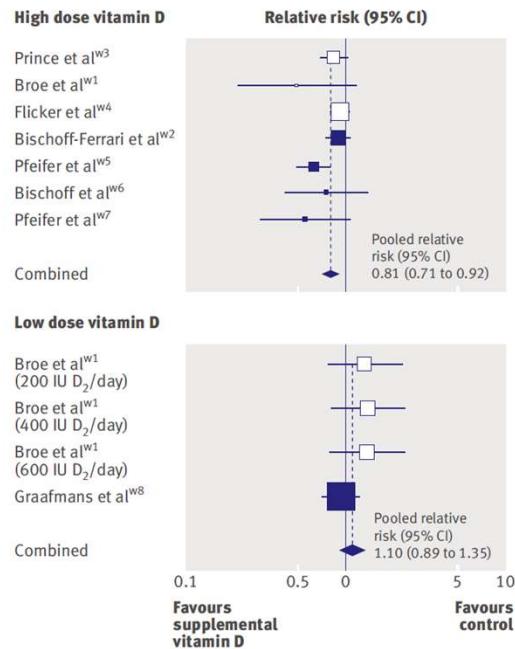
Dosis und Spiegelabhängigkeit !!

BMJ

RESEARCH

Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials

H A Bischoff-Ferrari, director of centre on aging and mobility,<sup>1,2</sup> D Dawson-Hughes, director of bone metabolism laboratory,<sup>3</sup> H Stoeberl, professor emeritus,<sup>4</sup> JE Orav, associate professor of biostatistics,<sup>5</sup> A E Stuck, professor of geriatrics,<sup>6</sup> R Theiler, head of rheumatology,<sup>7</sup> B Wong, professor of medicine,<sup>8</sup> A Egli, fellow,<sup>9</sup> D P Zed, associate professor of medicine,<sup>10</sup> J Herschkowitz, fellow<sup>11</sup>





# Moderne Sichtweise

## Vitamin D und Knochengesundheit

## Vitamin D und Sturz Prävention

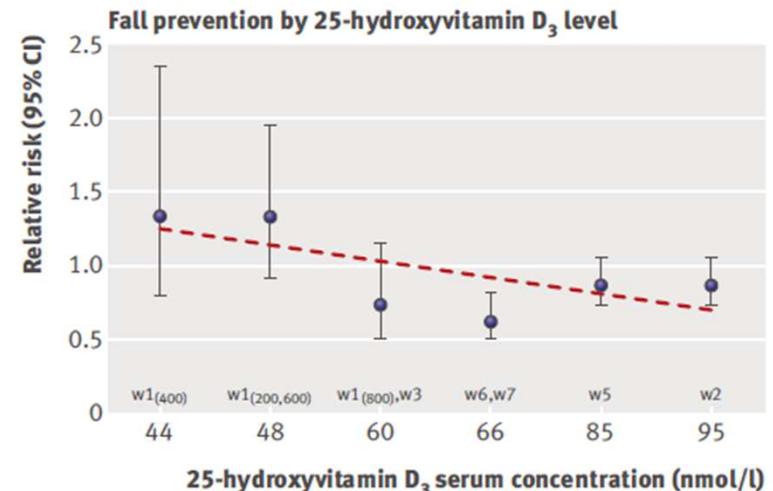
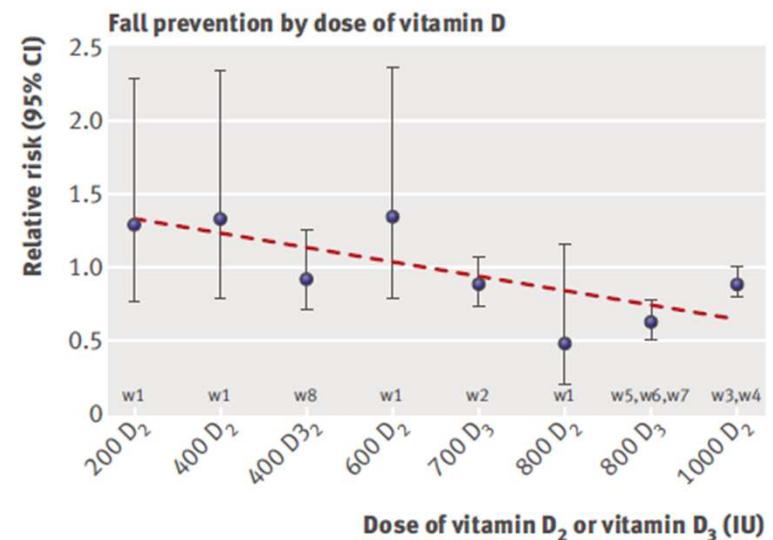
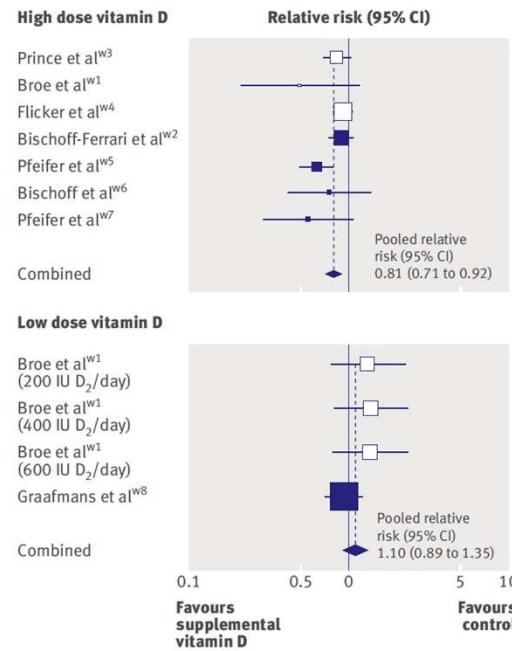
Dosis und Spiegelabhängigkeit !!

BMJ

RESEARCH

Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials

H A Bischoff-Ferrari, director of centre on aging and mobility;<sup>1,2</sup> B Dawson-Hughes, director of bone metabolism laboratory;<sup>1</sup> H B Staehelin, professor emeritus;<sup>3</sup> T E Dray, associate professor of biostatistics;<sup>4</sup> A E Stock, professor of genetics;<sup>5</sup> R Heier, head of rheumatology;<sup>6</sup> T B Wong, professor of medicine;<sup>7</sup> A Egli, fellow; D P Kiel, associate professor of medicine;<sup>8</sup> J Herschkowitz, fellow<sup>9</sup>





# Die Position der EEK

## 2012 und 2014 - Zielwerte

**Tabelle 1**

Serum-25(OH)D-Konzentrationen und deren Interpretation.

	<b>Klassifikation</b>	<b>Serum-25(OH)D nmol/l (ng/ml)</b>	<b>Klinische Implikationen</b>
<b>Vitamin-D-Mangel (&lt;50 nmol/l)</b>	Schwerer Vitamin-D-Mangel	<25 nmol/l (<10 ng/ml)	Erhöhtes Risiko für Rachitis, Osteomalazie, sekundären Hyperparathyreoidismus, Myopathie, Stürze und Frakturen
	Vitamin-D-Insuffizienz	25–50 nmol/l (10–20 ng/ml)	Erhöhtes Risiko für Knochenverlust, sekundären Hyperparathyreoidismus, Stürze und Frakturen
<b>Zielwerte</b>	Zielwert für adäquaten Vitamin-D-Spiegel bei allen	>50 nmol/l (20 ng/ml)	Erniedrigtes Risiko für Knochenabbau und sekundären Hyperparathyreoidismus, neutrale Wirkung auf Stürze und Frakturen
	Wünschenswerter Zielwert für die Sturz- und Fraktur-Prävention bei Risikopatienten	>75 nmol/l (30 ng/ml)	Optimale Suppression von Parathormon und Knochenabbau; Verminderung von Stürzen und Frakturen

*Umrechnung: 1.0 ng/ml = 2.5 nmol/l*

Schweiz Med Forum 2012;12:775-778

# Pazienti a rischio di deficit di Vitamina D



## 2012 und 2014 - Risikogruppen

**Tabelle 2**

Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Vitamin-D-Mangel verbunden sind und bei denen eine 25(OH)D-Blutspiegel-messung indiziert ist.

Personengruppe	Spezifische Bedingungen
Personen mit Knochenerkrankungen	Rachitis Osteomalazie Osteoporose Fraktur bei geringem Trauma Hyperparathyreoidismus
Ältere Erwachsene	Anamnese eines Sturzes oder einer Fraktur mit geringem Trauma
Adipöse Personen	Erwachsene mit BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ Adipöse Kinder mit zusätzlichen Risikofaktoren/Symptomen
Schwangere und stillende Frauen mit Risikofaktoren oder mit fehlender Vitamin-D-Einnahme	Dunkler Hauttyp, Frauen mit Übergewicht, Gestationsdiabetes, geringe Sonnenexposition
Kinder und Erwachsene mit dunkler Hautfarbe	Afrikaner, Inder oder andere Personen mit dunkler Hautfarbe
Sportler jeden Alters	Sportarten, die in erster Linie in Gebäuden ausgeübt werden
Chronische Nierenerkrankungen	
Leberversagen	
Malabsorptionssyndrome	Mukoviszidose Entzündliche Darmerkrankungen Morbus Crohn Status nach Adipositaschirurgie Strahlenenteritis
Medikamente	Antiepileptische Medikamente Glucocorticoide HIV-Medikamente Antipilzmittel Cholestyramin
Granulombildende Erkrankungen	Sarkoidose Tuberkulose Histoplasmose Coccidiomykose



# Ist das alles was zu sagen ist?

## Prävalenz des Mangels

- Schweizer «Allgemein-Bevölkerung»
- 50% unter **50 nmol/l**, 30% unter **75 nmol/l**



Haben diese  
Konzentrationsangaben  
eine Bedeutung?

## EEK Dosis-Empfehlung

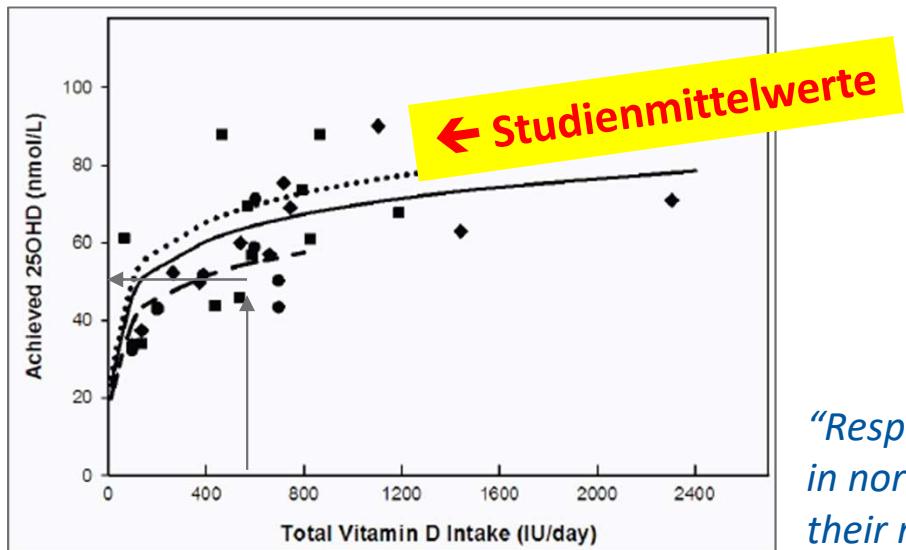
- Schweizer «Allgemein-Bevölkerung» unterschieden vom «Personen mit schwerem Mangel», Aussagen über **tolerierte Höchstmengen**

## EEK Begründung für 50 nmol/l

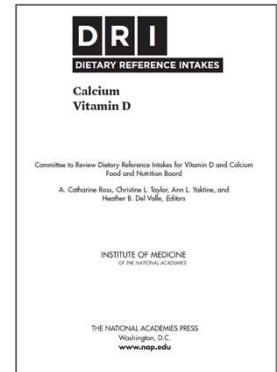
- 50 nmol/l ... Schwellwert «um die **Knochengesundheit** bei Erwachsenen und die **Muskelgesundheit** älterer Personen zu unterstützen»
- Basis: IOM – Publikation und IOF / US Endocrine Society Guidelines

Umrechnung:  $1.0 \text{ ng/ml} = 2.5 \text{ nmol/l}$

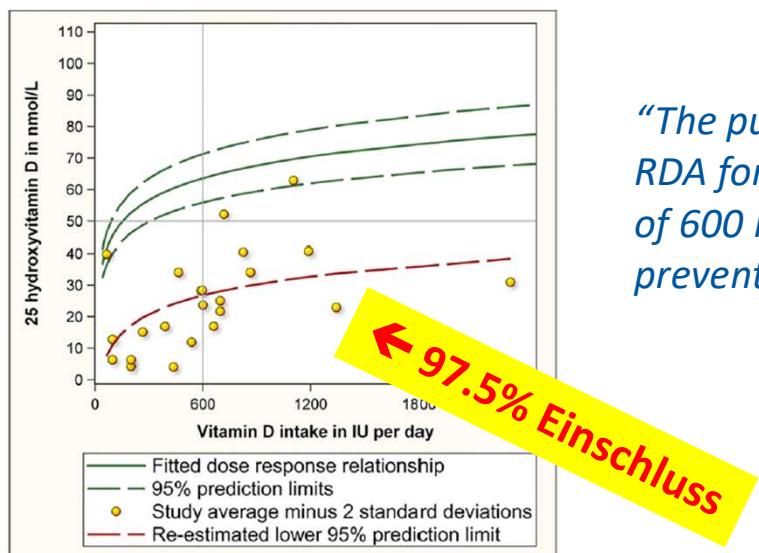
Schweiz Med Forum 2012;12:775-778



## Basis des RDA des IOM



*"Response of serum 25OHD level to total intake of vitamin D in northern latitudes in Europe and Antarctica during their respective winter seasons"*



*"The public health and clinical implications of the miscalculated RDA for vitamin D are serious. With the current recommendation of 600 IU, bone health objectives and disease and injury prevention targets will not be met."*

**OPEN ACCESS**  
**nutrients**  
 ISSN 2072-6643  
[www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)

*Letter*

**A Statistical Error in the Estimation of the Recommended Dietary Allowance for Vitamin D**

Paul J. Veugelers \* and John Paul Ekwaru

School of Public Health, University of Alberta, 350 University Terrace, Edmonton, AB T6G 2T4, Canada

\* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: paul.veugelers@ualberta.ca; Tel.: +1-780-492-9095.

*Received: 16 August 2014; in revised form: 10 October 2014 / Accepted: 11 October 2014 / Published: 20 October 2014*



# Go and see !!

---

Was bedeutet 600 IE / Tag?

50 nmol/l – ist das ein konstanter Spiegel?

Muss man das messen?

# Wie erreicht man 600 IE / Tag?

---

## Zur Erinnerung: Prävalenz des Mangels

- 50% unter 50 nmol/l
- 30% unter 75 nmol/l



## EEK Substitutions-Empfehlung

- «Solare UV-Strahlung, insbesondere UVB, ist die wichtigste Quelle für Vitamin D»
- «Sonnenstrahlung keine verlässliche Vitamin-D-Quelle und es gibt damit verbundene Risiken wie Hautalterung und Krebs»
- «Unabhängig vom Alter vermindert die Verwendung von Sonnenschutzmitteln und -kleidung die Produktion von Vitamin D in der Haut»

*Umrechnung 100 ng/ml = 25 nmol/l*, dass in ganz Europa in den Monaten November bis Ende

Schweiz Med Forum 2012;12:775-778



◀ Elektromagnetische Felder (EMF), UV, Laser und Licht

## Sonne und UV-Strahlung

Sonnenschutz

Sonnenstrahlung

UV-Index

UV-Index Prognose

UV-Index Tagesverlauf

# Sonne und UV-Strahlung



Kontakt

Die UV-Strahlung der Sonne schädigt ab einer gewissen Intensität unsere Haut und unsere Augen, ist gleichzeitig aber wichtig, dass der Körper das lebensnotwendige Vitamin D bilden kann. Einfache Verhaltensregeln helfen dabei, die positiven Eigenschaften der Sonnenstrahlen zu nutzen und ihre Risiken zu vermeiden.

## UV-Strahlung der Sonne

4% der Sonnenstrahlung sind UV-Strahlen. Sie können - ohne dass wir dabei ein Hitzegefühl verspüren – in die Zellen der Augen und Haut eindringen und deren Erbgut beschädigen. In aller Regel werden solche Schäden durch Reparatursysteme in den Zellen wieder beseitigt. Häufige, lang anhaltende und intensive UV-Bestrahlung können diese Reparatursysteme jedoch überlasten. Zurück bleiben nicht fehlerfrei reparierte Erbgutveränderungen (Mutationen), die zu Hautkrebs und Krebs in den Augen führen können.

Bundesamt für Gesundheit BAG  
Abteilung Strahlenschutz  
Sektion NIS und Dosimetrie  
Schwarzenburgstrasse 157  
3003 Bern  
Schweiz  
Tel. +41 58 462 96 14

✉ E-Mail

🖨️ Kontaktinformationen drucken



# Faktenblatt Vitamin D und Sonne



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI  
Bundesamt für Gesundheit BAG

## Vitamin D und Sonnenstrahlung

Datum:

10. März 2017

Tabelle 3. Aufenthaltsdauer an der Sonne, um entweder vormittags ab 9 Uhr, oder mittags ab 12 Uhr oder nachmittags ab 15 Uhr die Vitamin D-Menge von 600 internationalen Einheiten zu bilden (aufrechte Körperhaltung, Haut des Gesichts, der Hände und der Arme sonnenbeschienen)

	besonders UV-empfindliche Personen mit sehr heller und heller Haut sowie Kinder			normal UV-empfindliche Personen mit mittelheller Haut		
	Vormittag	Mittag	Nachmittag	Vormittag	Mittag	Nachmittag
März	50	15	35	65	20	50
April	45	10	10	60	10	15
Mai	25	5	10	30	10	10
Juni	20	5	5	25	5	10
Juli	20	5	5	30	5	10
August	30	5	5	35	5	10
September	45	10	10	55	10	15
Oktober	85	15	25	100	20	30

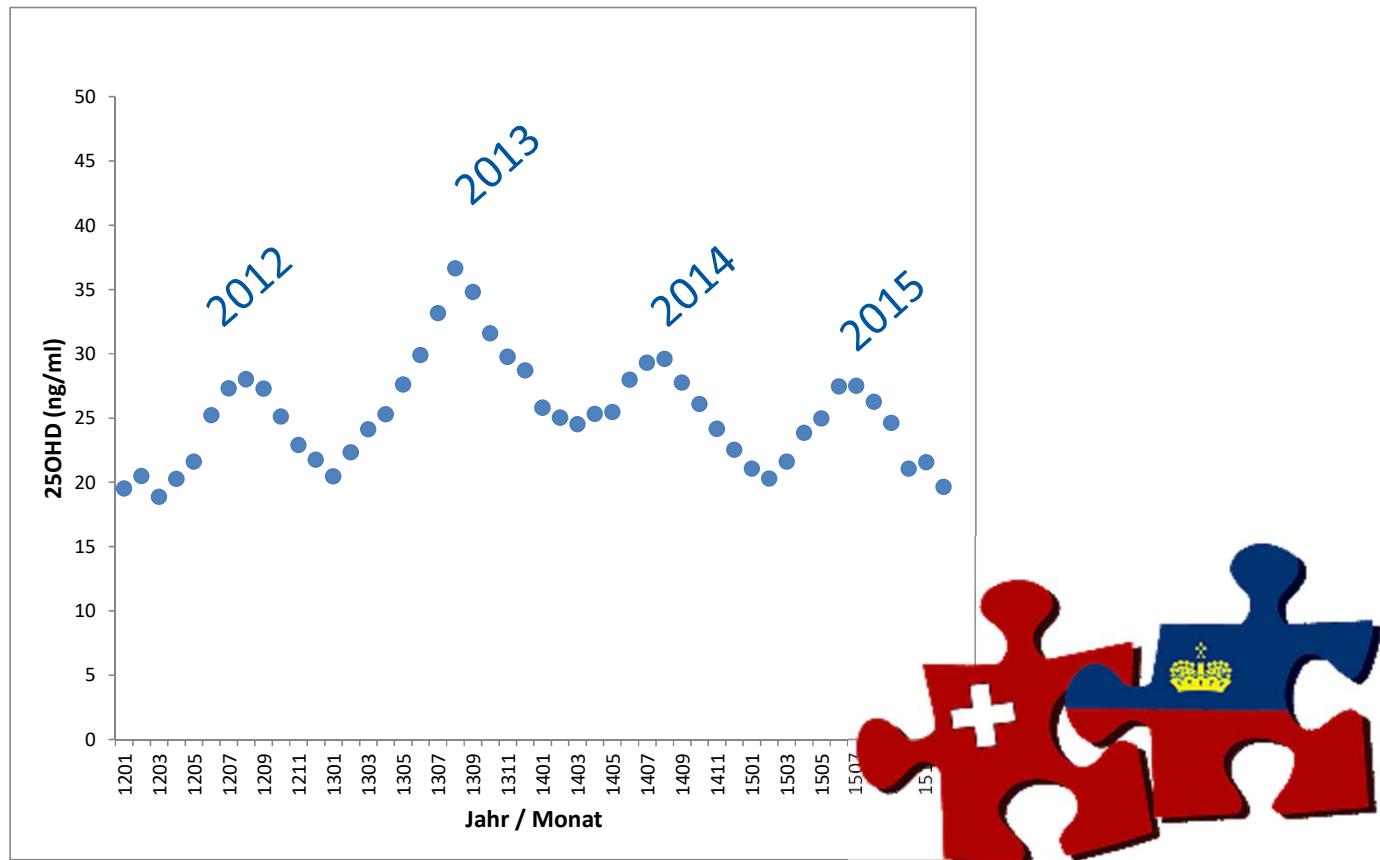
- Sonnen-Exposition Gesicht, Arme, Hände  
= ausreichend für 600 IE
- Im Winter nicht möglich
- Die Mittagssonne wird gefürchtet

«An der Mittagssonne ist das benötigte Vitamin D in weniger als zehn Minuten produziert. Empfehlenswerter allerdings ist die Sonnenbestrahlung am Vor- oder Nachmittag. Denn damit ist es möglich, während der starken Sonnenstrahlung über die Mittagszeit den Schatten aufzusuchen oder sich anderweitig gut zu schützen.»



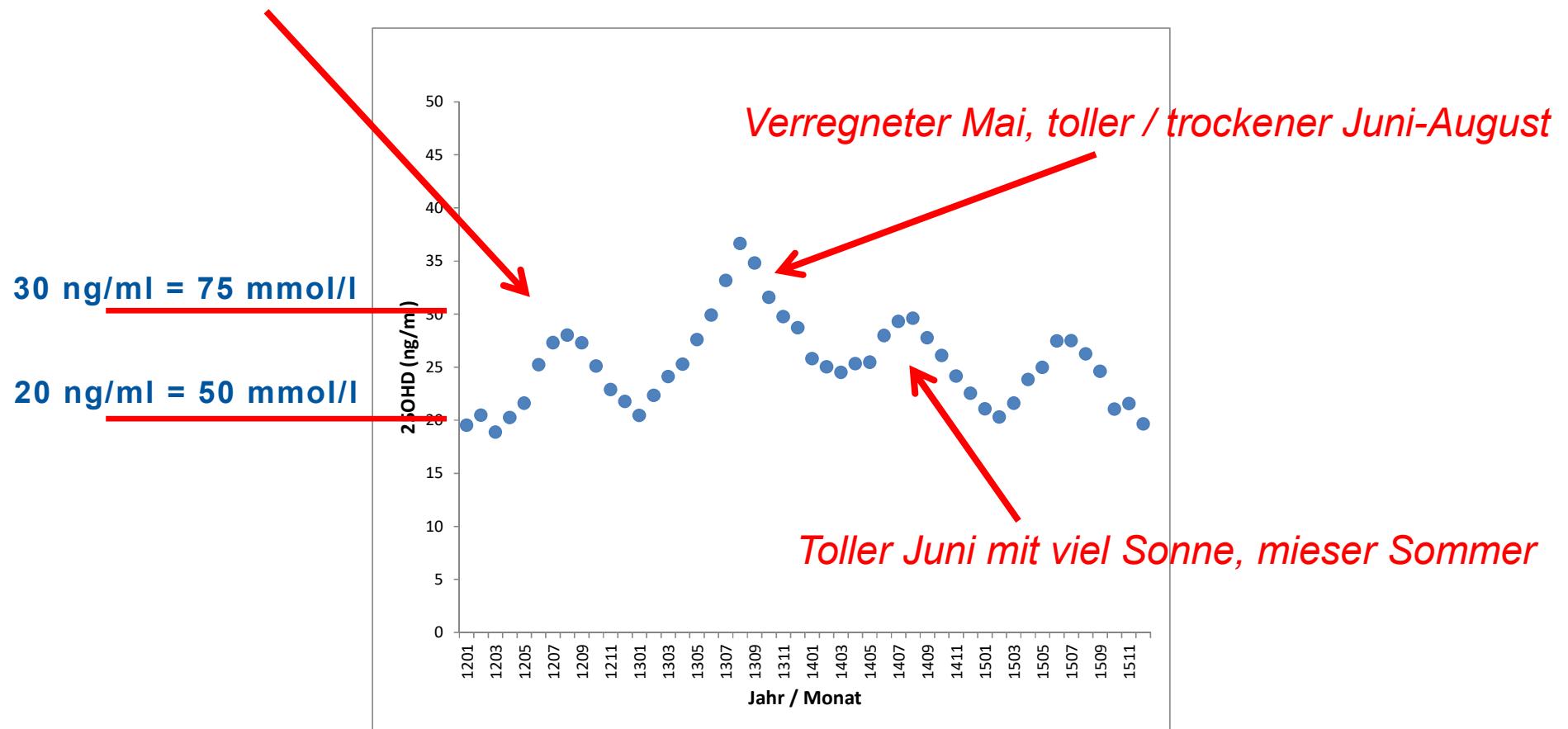
# CH & FL Daten zum VITD

Rahmenbedingungen der Abbildung:  
Statistik über ganze RISCH Gruppe, Mittelwerte der Monat



# CH & FL Daten zum VITD

*Sonniger Mai, verregneter Juni, Juli OK, August nicht OK*

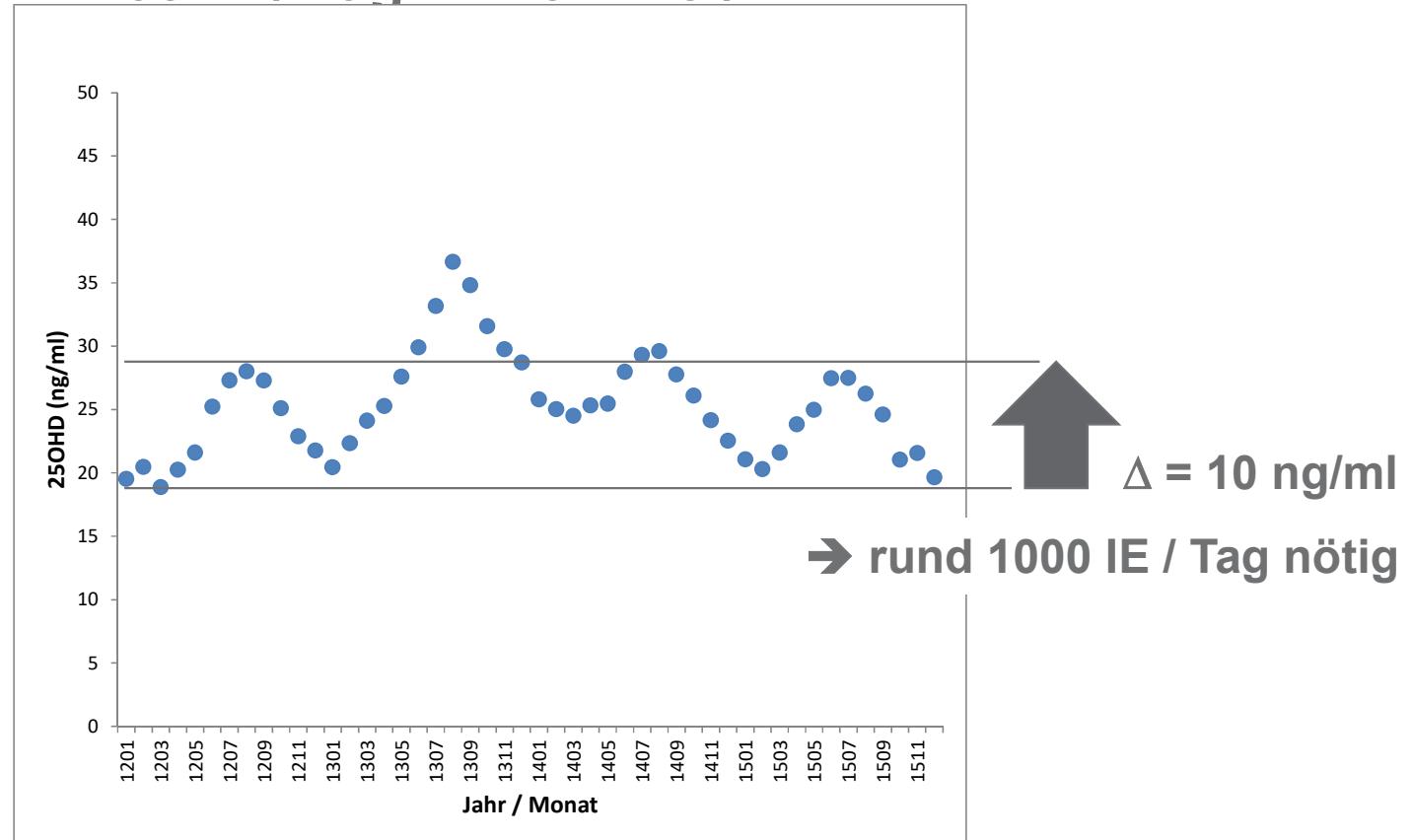


Rahmenbedingungen der Abbildung: Statistik über ganze RISCH Gruppe, Mittelwerte der Monat

# Wie erreicht man einen Schwellwert?

FAUSTREGEL:  $100 \text{ IE / Tag} = +1 \text{ ng/ml}$

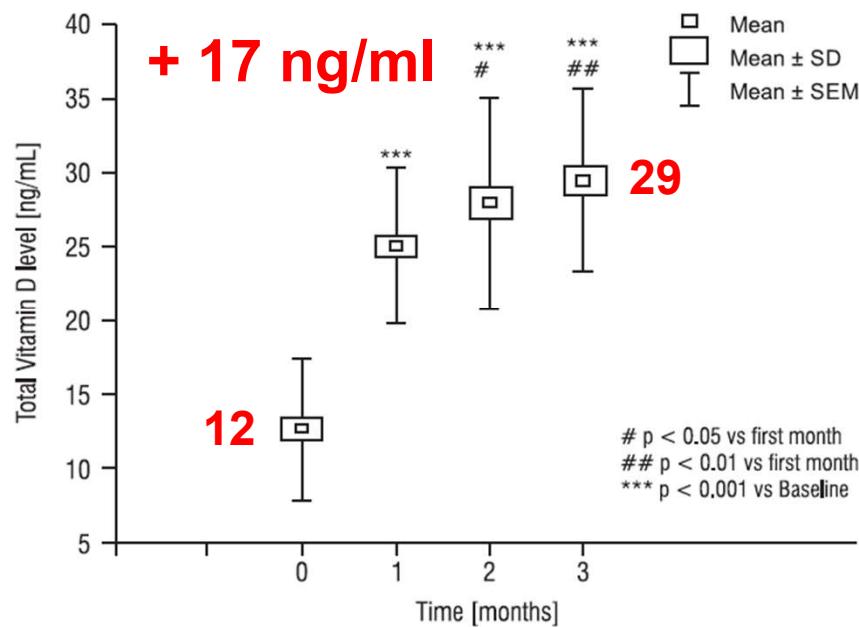
$400 \text{ IE / Tag} = +10 \text{ nmol/l}$



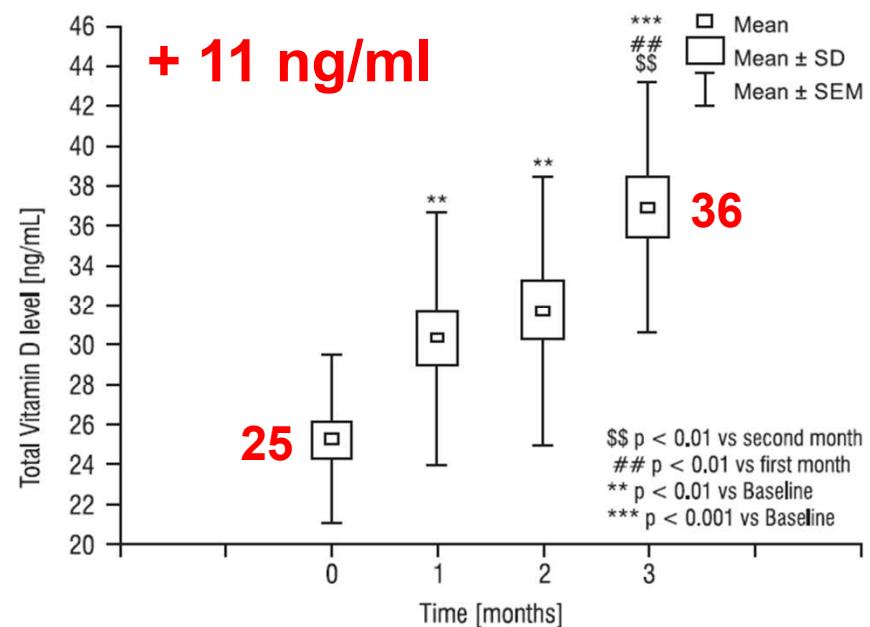
# Effekt von 800 IE / Tag

Frauen, 20-30 Jahre, n = 106, nur 67 bleiben im Programm (Dauer: Jan → Mai)

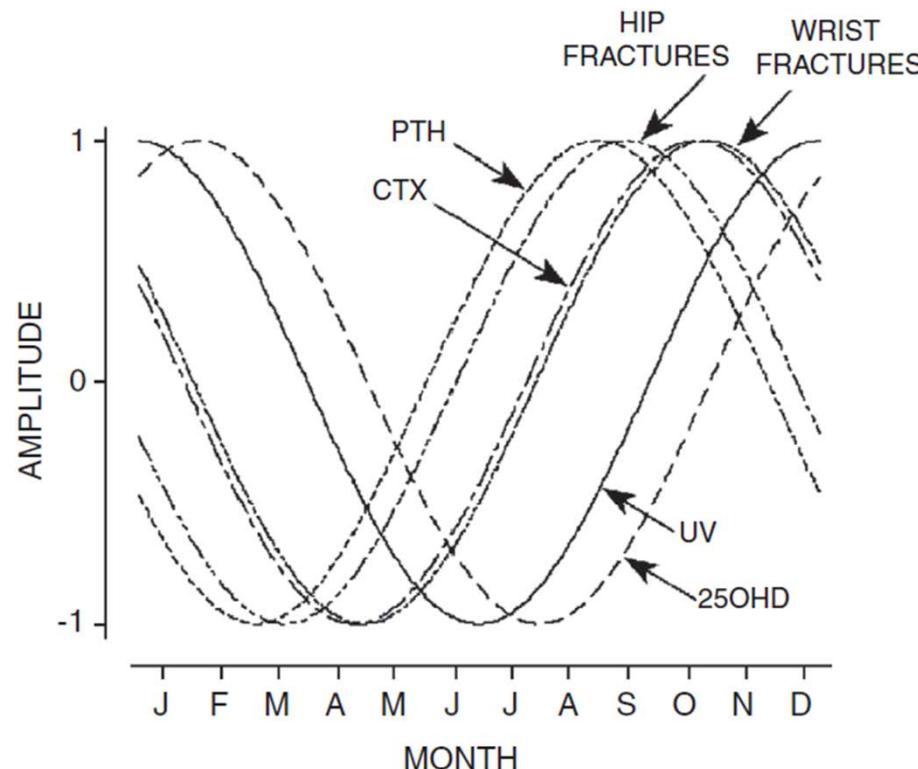
**Gruppe 1 (n = 46) = MANGEL**  
 <20 ng/ml am Beginn  
**1500 IE / Tag, 3 Monate**



**Gruppe 2 (n = 21) = NORMAL**  
 >20 ng/ml am Beginn  
**800 IE / Tag, 3 Monate**



# Ist das Auf / Ab von Bedeutung?



**Figure 1** Sine curves showing the periodicity of UV, serum 25(OH)D, PTH, CTx, and hip and wrist fractures in the southern hemisphere. Amplitude set a maximum of +1 and a minimum of -1 (Pasco *et al.*<sup>25</sup>). 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; CTx, C-telopeptide; PTH, parathyroid hormone; UV, ultraviolet radiation.



# Zusammenfassung bis hierher

---

## Sonnenabhängigkeit

- Schwankungen von zumindest 10 ng/ml (25 nmol/l) sind im Jahresgang zu erwarten
- Diese Schwankungen haben einen physiologischen Effekt, die winterliche Versorgungslücke ist signifikant
- Der Großteil der Bevölkerung hat nicht die Möglichkeit ohne Supplementation diese Lücke zu schließen
- Der Mangel hat mittelfristige Auswirkungen und die frühe Erkennung ist ohne Spiegelmessungen nicht leicht möglich

## Empfehlung

- Sonne und Ernährung reichen nicht aus um die Versorgung sicherzustellen

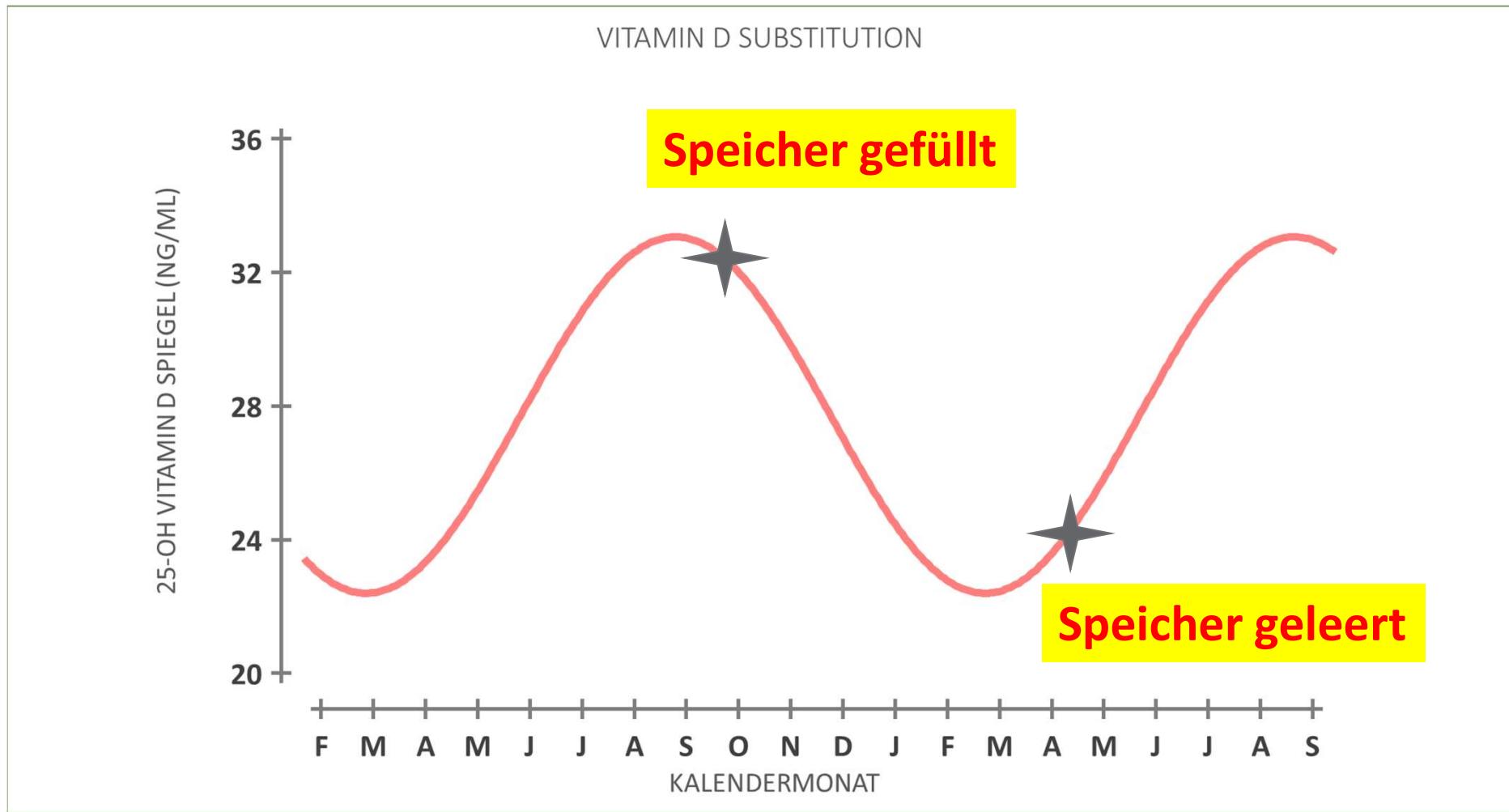


# Wann soll man messen?

---

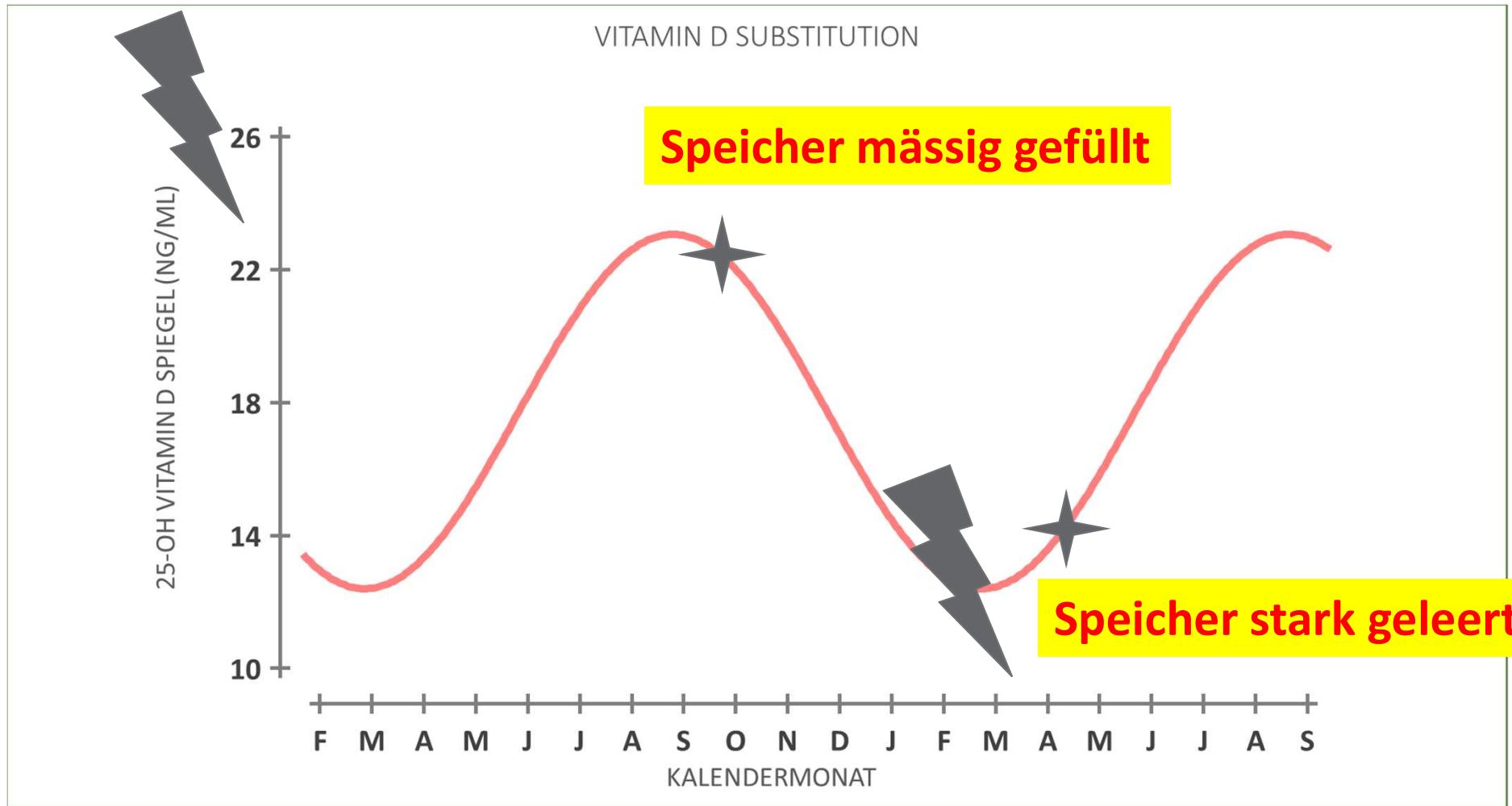


# Nadir und Zenit



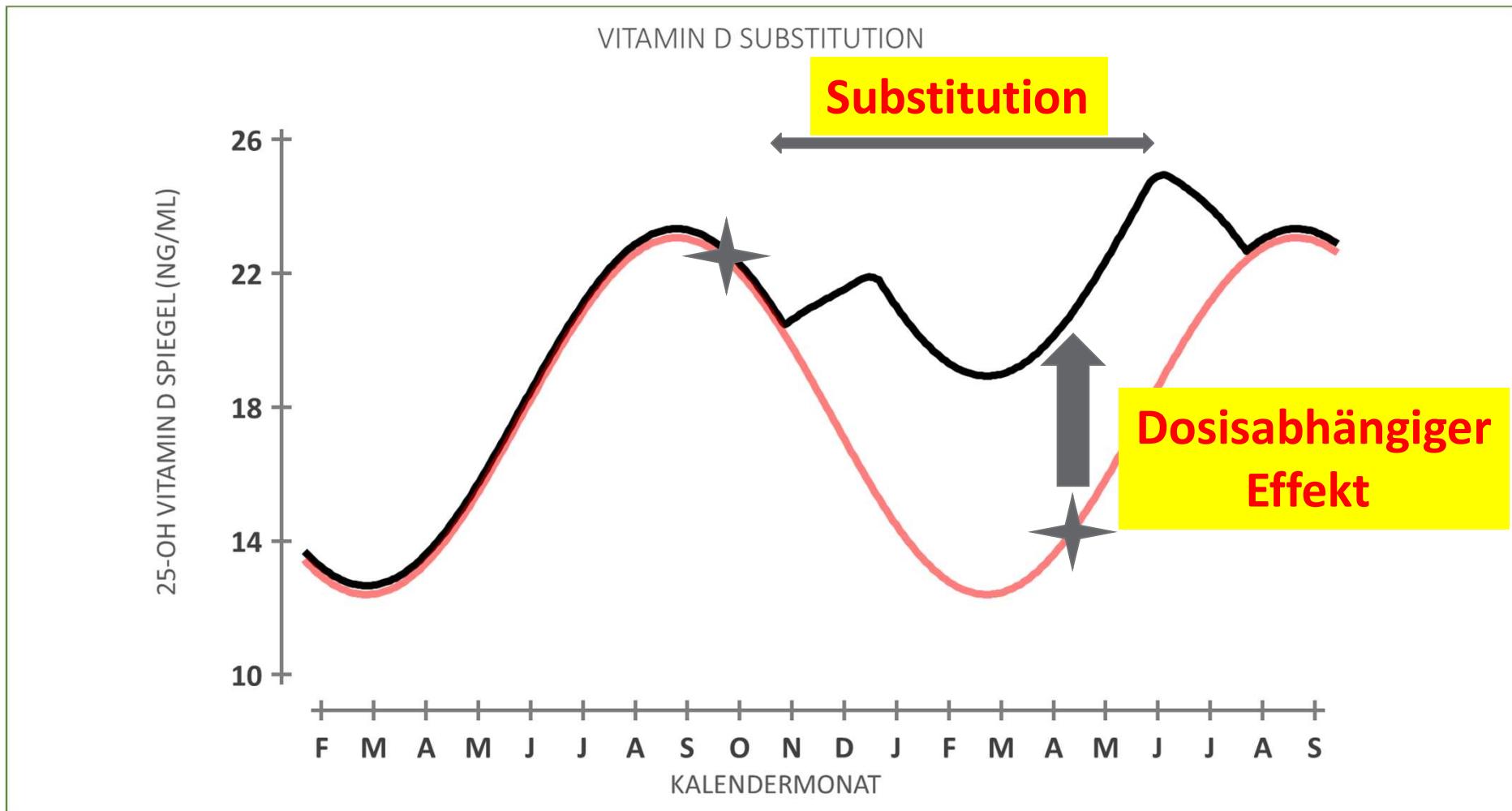
Messpunkt

# Mangel



Messpunkt

# Substitution



Messpunkt



# Risiko-Patienten

---

Zielspiegel bei 75 nmol/l, auf Grund des Risikos ist entweder mit einem zu tiefen Ausgangsspiegel oder einer höheren Dosierung zu rechnen.

- Personen mit Knochenerkrankungen (Hyperpara, Osteoporose, Osteomalazie ...)
- Ältere Personen (nach Sturz, Fraktur mit geringem Trauma)
- Adipöse Personen (Erwachsene BMI >30, Kinder bei zusätzl. Risikofaktoren)
- Schwangere und stillende Frauen bei zusätzl. Risikofaktor (wenig Sonne, Hauttyp, Übergewicht, Gestationsdiabetes)
- Personen mit dunklem Hauttyp
- Sportler jeden Alters, wenn In-Door-Sport
- Chronisches Nierenversagen



# Rationale Vitamin D Substitution

## MESSEN HEISST WISSEN

- Risikopatient identifizieren
  - Mangel durch Spiegelmessung aufdecken
  - Zielspiegel definieren
  - Spiegeladäquate Dosierung
  - Therapie durchführen
  - Therapieerfolg kontrollieren
  - Nächster Zyklus in Abhängigkeit des frühherbstlichen Spiegels
  - Bei chronischen Entzündungen etc. muss mit einer beschleunigten Speicherleerung gerechnet werden
  - Nie über 4000 IE / Tag
- $+ 100 \text{ IE} / \text{Tag} = + 1 \text{ ng/ml}$   
 $+ 400 \text{ IE} / \text{Tag} = + 10 \text{ nmol/l}$

# Dosierung

+ 100 IE / Tag = + 1 ng/ml  
+ 400 IE / Tag = + 10 nmol/l

Tabelle 4

Übersicht über die empfohlene tägliche perorale Vitamin-D-Zufuhr bei minimaler Sonnenexposition.

	Schweizer Allgemein-bevölkerung	Personen mit schwerem Vitamin-D-Mangel (25[OH]D-Konzentrationen <25 nmol/l)	Beide Gruppen
	Empfohlene tägliche Zufuhr	Empfohlene tägliche Zufuhr	Tolerierbare Höchstmengen/Tag
<b>Kinder/Jugendliche</b>			
0–6 Monate	400 IE (10 µg)	400–1000 IE (10–25 µg)	1000 IE (25 µg)
6–12 Monate	400 IE (10 µg)	400–1000 IE (10–25 µg)	1500 IE (37,5 µg)
1–3 Jahre	600 IE (15 µg)	400–1000 IE (10–25 µg)	2500 IE (62,5 µg)
4–8 Jahre	600 IE (15 µg)	400–1000 IE (10–25 µg)	3000 IE (75 µg)
9–18 Jahre	600 IE (15 µg)	400–1000 IE (10–25 µg)	4000 IE (100 µg)
<b>Erwachsene</b>			
19–59 Jahre	600 IE (15 µg)	1500–2000 IE (37,5–50 µg)	4000 IE (100 µg)
>60 Jahre	800 IE (20 µg)	1500–2000 IE (37,5–50 µg)	4000 IE (100 µg)
<b>Schwangere und stillende Frauen</b>			
	600 IE (15 µg)	1500–2000 IE (37,5–50 µg)	4000 IE (100 µg)



# Tiamina (B1)

Prima vitamina del gruppo B riconosciuta (B1)

Ruolo nella produzione energetica corporea

Fonte nutrizionale: legumi, carne

Deficit: dovuto ad una dieta non equilibrata, nei paesi occidentali il deficit è rappresentato da abuso alcolico (interferenza da assorbimento) e malattie croniche come i tumori.

Clinica del deficit:

- Beri beri (Cardiomegalia, Stanchezza, edema)
- Sindrome di Korsakoff: perdita di memoria, pz che confabula, psicosi

La sostituzione non presenta grossi problemi: a volte anafilassi (caso raro)