

DOI 10.17590/20200731-141633

## Vitamin D: Einnahme hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel unnötig

Stellungnahme Nr. 035/2020 des BfR vom 31. Juli 2020

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat als Nahrungsergänzungsmittel in Verkehr gebrachte Produkte mit einer Dosierung von 50 und 100 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) Cholecalciferol – dies ist die Vorstufe des aktiven Vitamin D - gesundheitlich bewertet. Sie stehen stellvertretend für hochdosierte Präparate, die von Verbraucherinnen und Verbrauchern eingenommen werden, um ihre Vitamin-D-Zufuhr zu erhöhen.

Vitamin D wird beim Menschen unter dem Einfluss von Sonnenlicht in der Haut gebildet. Im Gegensatz zur körpereigenen Bildung hat die Vitamin D-Zufuhr über die Ernährung nur einen relativ geringen Anteil an der Vitamin D-Versorgung. Eine Überdosierung ist durch die körpereigene Produktion nicht möglich, wohl aber über die Einnahme von hochdosiertem Vitamin D, z. B. über bestimmte Nahrungsergänzungsmittel.

Eine solche Überdosierung führt zu erhöhten Kalziumwerten im Blutserum (Hyperkalzämie). Die klinischen Symptome, die beim Menschen mit einer Hyperkalzämie einhergehen, reichen u. a. von Müdigkeit und Muskelschwäche über Erbrechen und Verstopfung bis hin zu Herzrhythmusstörungen und der Verkalkung von Gefäßen. Eine andauernde Hyperkalzämie kann zu Nierensteinen, Nierenverkalkungen und letztendlich zu einer Abnahme der Nierenfunktion führen.



Auch ohne Sonnenlichtbestrahlung reicht eine tägliche Aufnahmemenge von 20  $\mu\text{g}$  Vitamin D aus, um den körperlichen Bedarf bei der großen Mehrheit der Bevölkerung (97,5 %) zu decken.

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) nennt für Vitamin D den UL-Wert (*tolerable upper intake level*) von 100  $\mu\text{g}$ . Nehmen Erwachsene und Kinder ab elf Jahren täglich eine Menge von bis zu 100  $\mu\text{g}$  auf, sind nach derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen gesundheitliche Beeinträchtigungen unwahrscheinlich. Der UL-Wert bezieht die Aufnahme über alle Vitamin D-Quellen mit ein, also neben der Aufnahme über Supplemente auch die Aufnahme über die normale Ernährung sowie über angereicherte Lebensmittel. Wenn man hochdosierte Vitamin D-Präparate zu sich nimmt, kann man diesen Wert in Kombination mit den anderen Quellen überschreiten.

Eine tägliche Einnahme von Vitamin D-Präparaten mit Dosierungen von 50  $\mu\text{g}$  oder 100  $\mu\text{g}$  ist aus ernährungswissenschaftlicher Sicht nicht erforderlich. Allerdings sieht das BfR bei nur gelegentlichem Verzehr solcher hochdosierten Präparate gesundheitliche Beeinträchtigungen derzeit als unwahrscheinlich an. Nimmt man jedoch langfristig und täglich hochdosierte Vitamin D-Präparate zu sich, deutet die aktuelle Studienlage auf ein erhöhtes gesundheitliches Risiko hin.

Das BfR weist darauf hin, dass bei ausreichendem Aufenthalt im Freien und entsprechender Sonnenbestrahlung der Haut sowie ausgewogener Ernährung eine gute Vitamin D-Versorgung ohne die Einnahme von Vitamin D-Präparaten erreicht werden kann. Personen aus Risikogruppen, bei denen es vergleichsweise häufiger zu ernst zu nehmenden, behandlungsbedürftigen Zuständen von Unterversorgung oder Mangel an Vitamin D kommt, sollten die Einnahme solcher Präparate zuvor ärztlich abklären.

Die vorliegende Stellungnahme stellt keine Entscheidung darüber dar, ob das Produkt als Lebensmittel eingestuft wird oder nicht, und kann auch nicht als solche ausgelegt werden.

 <b>BfR-Risikoprofil:</b> Regelmäßige Einnahme hochdosierter Vitamin D-Nahrungsergänzungsmittel (Stellungnahme Nr. [Nr./Jahr])	
<b>A Betroffen sind</b>	Allgemeinbevölkerung 
<b>B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei regelmäßiger Überdosierung mit Vitamin D [1]</b>	Praktisch ausgeschlossen    Unwahrscheinlich <b>Möglich</b> <b>Wahrscheinlich</b> Gesichert
<b>C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei regelmäßiger Überdosierung mit Vitamin D [2]</b>	Keine Beeinträchtigung <b>Leichte Beeinträchtigung [reversibel]</b> <b>Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel]</b> Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]
<b>D Aussagekraft der vorliegenden Daten</b>	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei <b>Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich</b> Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich
<b>E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher</b>	Kontrolle nicht notwendig <b>Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen</b> <b>Kontrollierbar durch Verzicht</b> Nicht kontrollierbar

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. [Nr./Jahr] des BfR vom [Tag/Monat/Jahr]).

**Erläuterungen**

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

**Zeile B – Wahrscheinlichkeit der gesundheitlichen Beeinträchtigung:**

[1] – Die Wahrscheinlichkeit der Beeinträchtigung kann variieren. Sie ist auch davon abhängig, ob solche hochdosierten Präparate nur gelegentlich eingenommen und damit der von der EFSA empfohlene UL-Wert von 100 µg nur vereinzelt überschritten wird oder ob die Einnahme regelmäßig (z. B. täglich) erfolgt und damit eine Überschreitung des UL-Wertes oft erfolgt.

**Zeile C – Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung:**

[2] – Die Schwere der Beeinträchtigung kann variieren. Hier gilt dieselbe Erklärung wie bei Zeile B.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

**1 Gegenstand der Bewertung**

Das BfR wurde im Rahmen der amtlichen Lebensmittelüberwachung um Bewertung von zwei als Nahrungsergänzungsmittel in Verkehr gebrachten Produkten mit einem Vitamin D-Gehalt von 4.000 und 2.000 Internationalen Einheiten (IU) pro Tablette gebeten. Dabei handelt es sich um Produkte in Tablettenform, die 100 Mikrogramm (µg) bzw. 50 µg Vitamin D in Form von Cholecalciferol pro Tablette enthalten. Für beide Produkte lautet die Verzehrempfehlung „täglich 1 Tablette mit reichlich Flüssigkeit zu einer Mahlzeit einnehmen“. Beim Produkt mit 100 µg Vitamin D wird zusätzlich die Empfehlung „für Erwachsene und Kinder ab elf Jahren“ gegeben.

## 2 Ergebnis

Die Verwendung von Präparaten mit 100 µg Cholecalciferol und 50 µg Cholecalciferol für die Ergänzung der täglichen Ernährung mit Vitamin D ist ernährungswissenschaftlich nicht begründbar, da auch ohne Sonnenlichtbestrahlung der Haut ein Verzehr von 20 µg Vitamin D am Tag ausreicht, den physiologischen Bedarf zur Erhaltung der Knochengesundheit von 97,5 % der Population zu decken. Wenngleich der Verzehr höherer Mengen mit 50 bzw. 100 µg Cholecalciferol nicht per se mit pathologisch erhöhten Kalziumausscheidungen im Urin (Hyperkalziurie) und pathologisch erhöhten Kalziumkonzentrationen im Serum (Hyperkalzämie), als Anzeichen einer akuten Vitamin-D-Intoxikation, verbunden ist, so sind bezüglich der sicheren Verwendung entsprechender Produkte folgende Fakten zu berücksichtigen:

1. Ein Produkt mit 100 µg enthält die Menge an Cholecalciferol, die sowohl von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) als auch in den USA vom *Food and Nutrition Board des Instituts of Medicine (FNB/IOM)* als *tolerable upper intake level (UL)* für Erwachsene und Kinder ab elf (EFSA) bzw. neun Jahren (FNB) abgeleitet wurde. Der UL ist keine Verzehrempfehlung sondern entspricht der chronischen Aufnahmemenge eines Nährstoffes aus allen Quellen, die nach dem jeweils gegebenen Stand des Wissens nicht zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen beim Menschen führt. Eine gelegentliche Nährstoffaufnahme in Höhe des UL ist nicht unmittelbar mit einem gesundheitlichen Risiko verbunden. Allerdings steigt das Risiko für unerwünschte gesundheitliche Effekte bei Aufnahmemengen ab dem UL aufwärts an. Mit der Einnahme von Produkten mit 100 µg Vitamin D pro Tag wird der UL allein durch entsprechende einzelne Produkte zu 100 % und mit der Einnahme von mit 50 µg pro Tag zu 50 % ausgeschöpft (bei Kindern unter 11 Jahren ebenfalls zu 100 %). Die langfristige bzw. chronische Nutzung der Produkte entsprechend der vom Hersteller angegebenen Verzehrempfehlung führt bei Verbraucherinnen und Verbrauchern auf jeden Fall (100 µg) bzw. möglicherweise (50 µg) zu einer langfristigen Vitamin-D-Zufuhr oberhalb des UL.
2. Der UL wurde sowohl von der EFSA als auch vom FNB anhand des klinischen Endpunktes Hyperkalzämie abgeleitet, die mit großen individuellen Unterschieden bei 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumkonzentrationen ab 160 nM aufwärts beobachtet werden kann. In einer Reihe von großen Kohorten-Studien zeichnet sich jedoch ein U- bzw. *reverse-J*-förmiger Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Status und der Gesamt mortalität sowie der Herz-Kreislauf-Mortalität ab. Danach korrelieren sowohl 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumkonzentrationen unterhalb von 30-40 nM als auch oberhalb von 75 nM positiv mit der Gesamt- und der Herz-Kreislauf-Mortalität. In Interventionsstudien wurde gezeigt, dass Plasmakonzentrationen von 75 nM durch Zufuhrmengen von 75-100 µg Cholecalciferol über ein halbes Jahr erreicht werden können. Aus der epidemiologischen Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Mortalität kann zwar keine Ursache-Wirkungsbeziehung abgeleitet werden, jedoch weist sie darauf hin, dass langfristig mit der Aufnahme von Cholecalciferol in Mengen, die weit über dem physiologischen Bedarf zur Erhaltung der Knochengesundheit liegen, möglicherweise ein erhöhtes Mortalitätsrisiko verbunden ist. Auch Ergebnisse aus klinischen Studien weisen in diese Richtung. Weiterhin wurde ein erhöhtes Risiko für das Pankreaskarzinom bei höheren alimentären Aufnahmen von Vitamin D beobachtet.
3. In den USA wurde zwischen 2002 und 2011 ein signifikanter Anstieg (23-fach) der Personen mit 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumkonzentration oberhalb von 50 nM und oberhalb von 80 nM festgestellt, der u. a. auf die generelle Verfügbarkeit hochdosierter Vitamin-D-

Präparate zurückgeführt wird. Die Daten zeigten zwar keinen Anstieg an Hyperkalzämien als Zeichen akuter Vitamin-D-Toxizität, die Autoren empfehlen jedoch mit Blick auf die erhöhte Gesamt- und Herzkreislauf-Mortalität bei 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumkonzentrationen zwischen 75 und 150 nM eine ärztliche Überwachung der Serumwerte bei Personen, die über längere Zeiträume mehr als 4000 IE (100 µg) Vitamin D aufnehmen.

4. In den Pharmakovigilanz-Daten des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sind für die Einnahme von Cholecalciferol ab 25 µg pro Tag (bei Kindern von 0-4 Jahren ab 12,5 µg pro Tag) zahlreiche Nebenwirkungen (am häufigsten gastrointestinaler Art) gelistet. Diese Daten erlauben zwar keine Rückschlüsse auf Ursache-Wirkungsbeziehungen, jedoch wurde in einem systematischen Review zur Effektivität von Vitamin D und analoger Verbindungen zur Verhinderung von Knochenfrakturen bei älteren Frauen und Männern ebenfalls ein kleiner, jedoch signifikanter Anstieg gastrointestinaler Symptome sowie von Nierenerkrankungen nachgewiesen.

Zusammenfassend kann das BfR beim gelegentlichen Verzehr der in Rede stehenden Produkte keine unmittelbaren gesundheitlichen Risiken identifizieren. Langfristig besteht jedoch eine zwar moderate, aber zunehmende wissenschaftliche Evidenz für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumkonzentrationen ab 75 nM aufwärts, die durch den täglichen Verzehr von 75 – 100 µg Vitamin D über sechs Monate erreicht werden können. Im Kontext eines wachsenden Marktes an Vitamin-D-angereicherten Lebensmitteln haben hochdosierte Vitamin-D-Präparate daher das Potential, gesundheitlich bedenkliche Gesamtaufnahmemengen an Vitamin D zu verursachen.

### 3 Begründung

#### 3.1 Risikobewertung

##### 3.1.1 Charakterisierung der Substanz

Vitamin D ist der Oberbegriff für eine Reihe biologisch aktiver Calciferole. Man unterscheidet zwischen dem pflanzlichen bzw. in bestimmten Pilzen vorkommenden Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>) und dem in tierischen Lebensmitteln vorkommenden Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>). Vitamin D ist kein Vitamin im eigentlichen Sinne, da die alimentäre Zufuhr nur von essentieller Bedeutung ist, wenn die endogene Synthese in der Haut unter Sonnenbestrahlung nicht ausreicht.

Die Hauptfunktion des Vitamin D liegt in der Regulation der Kalziumhomöostase, die entscheidend für die Knochengesundheit ist. Dabei wird die Bildung des aktiven Metaboliten Calcitriol bzw. 1,25 Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) in der Niere aus 25-Hydroxycholecalciferol (25-OH-D<sub>3</sub>) durch ein Absinken des im Blut zirkulierenden Kalziums stimuliert. Die Stimulation erfolgt nicht direkt, sondern es wird zunächst von der Nebenschilddrüse Parathormon ausgeschüttet, welches wiederum die Niere zur Bildung von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> anregt. Der aktive Vitamin-D-Metabolit steigert den Serum-Kalziumspiegel, indem er die Resorption von Kalzium aus dem Darm erhöht, die Kalzium-Ausscheidung über die Niere verringert und Kalzium aus den Knochen mobilisiert (1).

Wegen seiner lokalen Bildung auf Anforderung und seiner kurzen Halbwertszeit von vier Stunden im Serum ist der aktive Metabolit 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> nicht geeignet, den Vitamin-D-Versorgungsstatus widerzuspiegeln. Daher wird die Serumkonzentration des Metaboliten 25-OH-

D<sub>3</sub>, der mit einer Halbwertszeit von 2–3 Wochen im Serum tausendfach höher konzentriert ist, als Marker für den Vitamin-D-Status verwendet.

### 3.1.2 Gefährdungspotenzial

Für Vitamin D besteht sowohl bei zu geringer Aufnahme als auch bei zu hoher Aufnahme ein gesundheitliches Gefährdungspotenzial. Im Rahmen dieser Stellungnahme steht die Bewertung des toxischen Vitamin-D-Potentials im Mittelpunkt.

Durch die körpereigene Synthese ist eine Vitamin-D-Überdosierung nicht möglich, da eine exzessive UVB-Bestrahlung zu einer Degradierung von Pro-Vitamin D<sub>3</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> in inaktive Fotoprodukte führt (1). Hohe orale Aufnahmemengen können dagegen eine Intoxikation verursachen. Sie führen zu einem Anstieg der 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumkonzentration, während der Serumspiegel des aktiven Metaboliten 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> unverändert bleibt (2) oder sogar sinkt (3). Angezeigt wird eine Vitamin-D-Intoxikation durch erhöhte Kalziumwerte im Serum (Hyperkalzämie), wobei in Abhängigkeit von der aufgenommenen Menge bereits nach kurzer Zeit (Tagen bis Wochen) klinische Symptome auftreten können.

Die klinischen Symptome, die beim Menschen mit einer Hyperkalzämie einhergehen, sind Müdigkeit, Muskelschwäche, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Tachykardie, Arrhythmie, Verkalkung von Gefäßen und anderer weicher Gewebe, Gewichtsverlust und Hyperkalziurie. Eine andauernde Hyperkalzämie kann zu Nierensteinen, Nierenverkalkungen und letztendlich zu einer Abnahme der Nierenfunktion führen (2).

Vitamin-D-Aufnahmemengen, die mit einer Intoxikation verbunden sind, variieren zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen und zeigen auch eine starke interindividuelle Varianz (3). Das FNB listet in seiner Ableitung der *Dietary Reference Intakes* zahlreiche Interventionsstudien auf, in denen Mengen zwischen 20 und 7.500 µg Vitamin D pro Tag über wenige Monate bis zu Jahren verabreicht wurden. Hyperkalzämien zeigten sich dabei regelmäßig in Studien, in denen Dosen ab 1.250 µg (50.000 IE) aufwärts verabreicht wurden, während in Studien mit Dosen unter 250 µg (10.000 IE) keine Hyperkalzämien festgestellt wurden. Das FNB zog daraus den Schluss, dass die regelmäßige Aufnahme ab 250 µg Vitamin D pro Tag aufwärts das Risiko für eine Hyperkalzämie erhöht (3). Auch das Ernährungsgremium der EFSA sieht 250 µg Cholecalciferol pro Tag als „No Adverse Effect Level“ an (2).

Individuell treten Hyperkalzämien in einem sehr weiten Bereich von Serumkonzentrationen an 25-OH-D<sub>3</sub> auf (339–804 nM) (2, 4). In der Studie von Heaney et al. (2003) hat eine Gabe von 275 µg Vitamin D über 20 Wochen bei 15 gesunden Männern zu 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumwerten von 220 nM geführt, ohne dass Hyperkalzämien auftraten (5). Perez-Barríos et al. (2016) identifizierten in 25.567 Serumproben von Patienten aus verschiedenen medizinischen Einrichtungen einen Anteil von 1,9 % (475 Seren) mit Serum-25-OH-D<sub>3</sub>-Werten oberhalb von 160 nM, von denen 11,1 % (51 Seren) gleichzeitig eine Hyperkalzämie aufwiesen. In den meisten hyperkalzämischen Seren lag die 25-OH-D<sub>3</sub>-Konzentration zwischen 161 und 375 nM. Bei 15 dieser Personen konnte die Hyperkalzämie auf das Vitamin D zurückgeführt werden (6). Diese Zahlen verdeutlichen, dass hyperkalzämische Effekte von Vitamin-D-Dosen um 250 µg/Tag nur in Interventionsstudien mit ausreichender großer Teilnehmerzahl und langer Studiendauer nachgewiesen und charakterisiert werden können. Derartige Studien liegen nicht vor.

Der Endpunkt Hyperkalzämie charakterisiert im Wesentlichen die akute Toxizität von Vitamin D. Für die Ableitung eines UL liefert die akute Toxizität zwar wichtige Informationen, jedoch sollten auch langfristige unerwünschte gesundheitliche Effekte herangezogen werden.

Bereits im Evidenz-Bericht 158 (*Effectiveness and Safety of Vitamin D in Relation to Bone Health*, 2007) der *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* des *U.S. Departments of Health and Human Services* wurde von den Autoren darauf hingewiesen, dass für Aufnahmemengen von Vitamin D oberhalb der bestehenden Ernährungsempfehlungen Hinweise für neu aufkommende Risiken, wie z. B. ein erhöhtes Risiko für Pankreaskrebs sowie eine erhöhte Gesamt mortalität, identifiziert werden konnten (7). Das FNB wertete daher weitere Studien aus, in denen der Vitamin-D-Status im Zusammenhang mit verschiedenen Endpunkten untersucht wurde. Dabei wurden vier Kohorten-Studien identifiziert, in denen die Gesamt mortalität als Endpunkt gesetzt wurde (3). In allen Studien zeigte sich erwartungsgemäß bei 25-OH-D3-Serumkonzentrationen unter 30 nM eine erhöhte Gesamt mortalität. Jedoch wurde in drei der vier Studien auch eine erhöhte Mortalität bei ansteigenden Serumkonzentrationen nachgewiesen. Insgesamt ergab sich in diesen Studien eine U bzw. *reverse-J*-förmige Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Gesamt mortalität. Eine der drei Studien wurde auf der Basis von *NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey; 1988–1994, 13.331 Probanden ≥ 20 Jahre, repräsentativ für die US-Bevölkerung)* für Mortalitätsdaten aus den Jahren 1991-2000 durchgeführt (8) und nach sechs Jahren wiederholt. In diesem zweiten *Follow up*, 15 Jahre nach Studienbeginn, konnte die *reverse-J*-förmige Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Gesamt mortalität als stärker geworden bestätigt werden (9). Auch in der Kopenhagener Vitamin-D-Studie (*CopD-Study*), in der die Daten von 247.574 Personen ausgewertet wurden, wurde eine *reverse-J*-förmige Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Gesamt mortalität (10) und zusätzlich der kardiovaskulären Mortalität nachgewiesen (11). Auch in dieser Studie fand sich das Mortalitätsminimum zwischen 40 und 80 nM 25-OH-D3 im Serum.

Durch epidemiologische Studien, zu denen Kohorten-Studien gehören, kann zwar keine Ursache-Wirkungsbeziehung begründet werden, jedoch spricht die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus mehreren großen Bevölkerungsstudien dafür, dass der Effekt real ist und in geeigneten Studien verifiziert werden sollte, ob moderat hohe Aufnahmemengen an Vitamin D kardiovaskuläre Parameter beeinflussen.

Die zu dieser Thematik bereits existierenden *high Quality*-Interventionsstudien wurden von Challoumas et al. (2015) mit folgendem Ergebnis ausgewertet: Durch Intervention mit Vitamin D werden weder positive noch negative Effekte auf den Blutdruck und auf kardiovaskuläre Ereignisse (Infarkt, Schlaganfall, Tod) sowie eher negative Effekte auf die Blutlipide erzielt, während die Effekte auf den Glukosestoffwechsel widersprüchlich sind (12). Bjelakovic et al. (2014) erstellten eine systematische Übersicht über 56 Studien, in denen für eine Vitamin-D-Intervention der Endpunkt Gesamt mortalität untersucht wurde. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Intervention mit Vitamin D<sub>3</sub> die Mortalität älterer Menschen, die sowohl selbständig als auch in Heimen leben, zu senken scheint. In den stratifizierten Analysen war das Ergebnis aber nur dann signifikant, wenn Personen mit nicht-adäquatem Vitamin-D-Status mit Dosen bis zu 800 IE (20 µg) supplementiert wurden (13). Darüber hinaus zeigen Reid et al. (2016) in einer systematischen Auswertung der Literatur eine Korrelation der Serumkalziumkonzentration mit Herzkreislauferkrankungen bereits im Bereich der normalen Serumkalziumwerte. Danach steigt das KHK (koronare Herzkrankheits)-Risiko pro Standardabweichung erhöhten Serumkalziums um 8 % und das Todesrisiko um 13 % an (14). Rubin et al. (2007) untersuchten, ob bereits bei hochnormalen Serumkalziumwerten subklinische Parameter der Herz-Kreislaufgesundheit verändert sind. Dazu haben sie die Dicke bestehender Plaques in der Halsschlagader (*Aorta carotis*), die als prädikativ für die Entwicklung von Herz-Kreislaufkrankungen gilt, bei 1.194 gesunden Probanden vermessen. Sie stellten fest, dass alle Personen, die überhaupt Plaques aufwiesen, Kalziumkonzentrationen im oberen Normalbereich hatten, während die Konzentrationen von Personen ohne Plaques im unteren Normalbereich lagen. Weiterhin korrelierte die Kalziumkonzentration im Serum positiv

mit der Plaque-Dicke (15). Auch Kamycheva et al. (2013) haben in einer Population von 4.194 Nichtrauchern Zusammenhänge zwischen der Dicke der Intima Media (IMT) sowie der Gesamtfläche an Plaques in der Halsschlagader mit dem Serumkalzium und dem Vitamin-D-Status untersucht. Dabei stellten sie fest, dass Männer mit höheren Serum-Werten für 25-OH-D<sub>3</sub> ein signifikant erhöhtes Risiko für eine IMT-Dicke im oberen Quartil hatten, während Frauen mit höheren 25-OH-D<sub>3</sub>-Werten ein signifikant höheres Risiko für größere Plaqueflächen aufwiesen (16). Rathod et al. (2015) haben in einer Populationsstudie mit 1.293 Probanden bei Frauen eine positive Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Kalziumausscheidung nachgewiesen (17).

Diese klinischen Studien können als Hinweise für eine ursächliche *reverse-J*-förmige Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Herz-Kreislaufmortalität interpretiert werden. Dringend zu klären wäre daher die Frage, ob und unter welchen Bedingungen der Vitamin-D-Status (unabhängig vom aktiven Metaboliten Calcitriol) die Serumkalziumkonzentrationen im Bereich der Normalwerte beeinflusst.

Weiterhin ergibt sich aus einer Auswertung von Fall-Kontrollstudien durch das internationale Pankreaskrebs-Konsortium (PanC4) der Verdacht, dass eine erhöhte Aufnahme von Vitamin D das Risiko für Pankreaskrebs erhöhen könnte (18). Auf der Basis des gegenwärtigen Wissens kann dieser Verdacht jedoch nicht verifiziert werden.

Aus der Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen des BfArM lassen sich mit Hilfe des Stichwortes „Cholecalciferol“ eingeschränkt nach „verwendet als Monopräparat“ 26 Verdachtsfälle finden, in denen Vitamin-D-Präparate als einziges Medikament eingenommen wurden. Sofern angegeben, enthielt das eingenommene Präparat überwiegend 1.000 IE (25 µg) Vitamin D bei Erwachsenen und 500 IE (12,5 µg) Vitamin D bei Kindern von 0-4 Jahren. Eine Auswertung der Effekte nach Organsystemen zeigte, dass am häufigsten gastrointestinale Effekte als Nebenwirkung erfasst wurden (23 %). Aus Pharmakovigilanz-Daten lassen sich jedoch keine Ursache-Wirkungsbeziehungen, sondern nur Verdachtsmomente identifizieren. Allerdings wurde in einem systematischen Review über die Effektivität von Vitamin D und analogen Verbindungen zur Verhinderung von Knochenfrakturen bei älteren Frauen und Männern ebenfalls ein kleiner, aber signifikanter Anstieg gastrointestinaler Symptome und darüber hinaus auch von Nierenerkrankungen nachgewiesen (19).

### 3.1.3 Exposition

Die Exposition des Menschen mit Vitamin D resultiert aus der Dauer der Bestrahlung der Haut mit UVB-Strahlung (Sonnenlicht oder Solarium) und dem Verzehr von Lebensmitteln bzw. der Einnahme Vitamin-D-haltiger Arzneimittel. Die Beurteilung der Exposition erfolgt anhand der 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumwerte. Dabei entsprechen 50 nM 25-OH-D<sub>3</sub> im Serum dem Referenzwert für eine adäquate Versorgung von 97,5 % der Bevölkerung. Serumwerte von 30 nM und weniger verweisen auf ein erhöhtes Risiko für eine Unterversorgung und für Serumwerte ab 125 nM aufwärts besteht gemäß dem *Institute of Medicine* (IOM) ein erhöhtes Risiko für toxische Effekte (3).

Bundesweit repräsentative Daten zur Vitamin-D-Versorgung der deutschen Bevölkerung wurden zuletzt vom Robert Koch-Institut (RKI) im Rahmen der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS) in den Jahren 2003 bis 2006 (20) und der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) in den Jahren 2008 bis 2011 erhoben (21). Für die Messungen wurde in beiden Studien eine immunologische Methode verwendet, die mittlerweile nicht mehr dem aktuellen Stand der Vitamin-D-Analytik entspricht. Im Rahmen eines internationalen Vitamin-D-Standardisierungsprogrammes des

amerikanischen *National Health Institutes* (NIH) wurden daher für 14 große europäische Studien (darunter auch DEGS und KiGGS) Rückstellproben mit einer Flüssigkeitschromatografie, gekoppelt mit Massenspektroskopie, vermessen. Aus den Ergebnissen wurden für alle Studien Korrekturfaktoren ermittelt, mit denen die ursprünglichen Ergebnisse korrigiert wurden. Zur Bewertung der Exposition werden hier die korrigierten Werte für DEGS und KiGGS herangezogen (22).

Bei Kindern liegt die korrigierte 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumkonzentration im Median bei 52,9 nM (SD 19,2 nM) und die 95. Perzentile bei 82,9 nM. 6 % der Kinder haben einen Serumwert unter 25 nM und 11,9 % unter 30 nM, während 55,5 % der Kinder einen Serumwert über 50 nM und 16,2 % über 75 nM haben.

Bei Erwachsenen liegt die korrigierte 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumkonzentration im Median bei 47,7 nM (SD = 18,1) und die 95. Perzentile bei 84 nM. 4,2 % der Erwachsenen haben einen Serumwert unter 25 nM und 12,9 % unter 30 nM während 45,5 % der Erwachsenen einen Serumwert über 50 nM und 9,1 % über 75 nM haben.

Damit spiegeln die 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumwerte sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen in Deutschland im Wesentlichen die Verteilung einer adäquat versorgten Population wider, mit geringen Anteilen an Personen, die einem Risiko der Unter- bzw. Überversorgung ausgesetzt sind. Anhand der korrigierten Gesamtverteilung ist erkennbar, dass vermutlich nur sehr wenige Personen Werte über 125 nM 25-OH-D<sub>3</sub> im Serum aufweisen. Allerdings haben bereits jetzt 16,2 % der Kinder und 9,1% der Erwachsenen Serumwerte in Bereichen, für die in Studien eine erhöhte Mortalität beobachtet wurde.

Die in KiGGS und DEGS ermittelten Serumwerte entsprechen einer Situation, in der etwa 80-90 % der Vitamin-D-Versorgung über die Sonnenlichtbestrahlung und nur 10-20 % über die Ernährung sichergestellt wurden. Gemäß der nationalen Verzehrstudie (NVS) II werden 2 bis 4 µg Vitamin D pro Tag von Jugendlichen und Erwachsenen über Lebensmittel (vor allem Fisch, Streichfette, Eier und Milchprodukte) aufgenommen (23). Bisher waren und sind in Deutschland nur sehr wenige Lebensmittel auf dem Markt, denen Vitamin D zugesetzt wird. Auch Nahrungsergänzungsmittel enthalten überwiegend 5 µg Vitamin D pro Tagesverzehreinheit, insbesondere wenn es sich um Multivitaminpräparate handelt. Dies entspricht in etwa der Menge, mit der die endogene Synthese durch orale Aufnahme ergänzt werden müsste (25 % des Referenzwertes). Allerdings zeichnet sich in den letzten Jahren bereits ab, dass mehr und mehr Vitamin-D-Monopräparate mit 20 und 25 µg Vitamin D pro Tagesverzehreinheit auf den Markt kommen.

Gegenwärtig verändert sich die Situation zudem deutlich durch die zunehmende künstliche Erhöhung des Anteils von Vitamin D in Lebensmitteln. Der Zusatz von Vitamin D zu Lebensmitteln kann durch die sogenannte Anreicherungsverordnung (Verordnung (EG) Nr. 1925/2006) (24) oder durch die *Novel Food*-Verordnung (VO 258/97/EG) (25) geregelt werden. Gemäß der Anreicherungsverordnung darf Vitamin D Lebensmitteln in Form von Ergocalciferol oder Cholecalciferol zugesetzt werden. Ebenso wie für andere Vitamine und Mineralstoffe gibt es aber bislang keine gesetzlichen Höchstmengen für den Zusatz von Vitamin D (26). Abgesehen von ein paar Ausnahmen bedarf in Deutschland die Vitamin-D-Anreicherung von Lebensmitteln einer speziellen Genehmigung durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Derzeit befinden sich bereits Margarine und Mischfette, Speiseöle, Pflanzencremes, Frischkäse-Zubereitungen und Frühstückszerealien mit Vitamin D auf dem Markt.



Neuartig nach der *Novel Food*-Verordnung sind Lebensmittel und Lebensmittelzutaten, die in der Europäischen Union vor dem 15. Mai 1997 (Stichtag der Verordnung) noch nicht in nennenswertem Umfang durch den Menschen verzehrt wurden. U. a. beinhaltet das auch Lebensmittel, bei deren Herstellung ein nicht übliches Verfahren angewendet wird. Neuartig sind daher auch Lebensmittel, deren Vitamin-D-Gehalt durch UV-Bestrahlung erhöht ist. Gegenwärtig sind beispielsweise eine UV-bestrahlte Hefe zur Herstellung von Backwaren und Nahrungsergänzungsmitteln, UV-bestrahlte Milch, UV-bestrahltes Brot und UV-bestrahlte Pilze als neuartige Lebensmittel zugelassen.

#### 3.1.4 Risikocharakterisierung

Anhand des Vitamin-D-Status von Kindern und Erwachsenen lässt sich erkennen, dass es in Deutschland bislang unwahrscheinlich war, eine Vitamin-D-Intoxikation über Lebensmittel zu erleiden. Allerdings unterliegen 16 % der Kinder und Jugendlichen sowie 9 % der Erwachsenen langfristig einem möglicherweise erhöhten Mortalitätsrisiko durch Vitamin D. Es ist nicht feststellbar, ob die hohen Plasmaspiegel bei den konkreten Personen in beiden Studien dauerhaft vorliegen oder nur Momentaufnahmen zum Zeitpunkt der Messungen darstellen. Im letzteren Fall wäre das tatsächliche Risiko für eine erhöhte Mortalität als gering anzusetzen.

Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass durch eine veränderte Anreicherungspraxis von Lebensmitteln mit Vitamin D und durch erhöhte Tagesverzehrungen von Vitamin D in Präparaten, die als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet werden, der Anteil an Personen, die möglicherweise einem erhöhten Mortalitätsrisiko durch chronisch erhöhte Vitamin D-Aufnahme unterliegen, in den nächsten Jahren ansteigen wird.

Dudenkov et al. (2015) haben den Anstieg der Personen, deren 25-OH-D<sub>3</sub>-Wert über 50 nM liegen, in einer amerikanischen Region (Olmsted County, Minnesota) für den Zeitraum von 2002 bis 2011 retrospektiv untersucht (27). Dafür nutzten sie Daten von 20.308 Personen aus verschiedenen medizinischen Zentren. Sie fanden einen Anstieg der Werte über 50 nM von 9 auf 233 Fälle pro 100.000 Personenjahre (23fach). Der Anstieg bezog sich sowohl auf die Serumkonzentration von 50 nM als auch von 80 nM, allerdings stieg der Anteil an Personen mit mehr als 100 nM 25-OH-D<sub>3</sub> im Serum nicht proportional an. Unter den Personen mit Serum-25-OH-D<sub>3</sub>-Werten über 50 nM und gleichzeitiger Hyperkalzämie waren vier, bei denen andere Gründe als Vitamin D (z. B. erhöhtes Parathormon) ausgeschlossen werden konnten. Ein Fall zeigte Anzeichen einer akuten Vitamin-D-Intoxikation (bei einem Serumwert für 25-OH-D<sub>3</sub> von 906 nM). Über die gesamte Population wurde jedoch keine Korrelation des Vitamin-D-Status mit den Serumkalziumkonzentrationen und dem Auftreten von Hyperkalzämien nachgewiesen. Als Hauptursache für den Anstieg ermittelten die Autoren die Einnahme von hochdosierten Vitamin-D-Präparaten, deren Propagierung sowohl über öffentliche Kommunikationsmittel als auch durch Ärzte in den letzten Jahren in den USA stark zugenommen hat.

Auch wenn in der Studie keine Anzeichen für die Erhöhung der akuten Vitamin-D-Toxizität nachgewiesen wurden, weisen die Autoren auf das Risiko der erhöhten Gesamt- und Herzkreislaufmortalität hin und empfehlen, eine tägliche Aufnahme von Vitamin D ab 4000 IE (100 µg) durch regelmäßige ärztliche Kontrolle der 25-OH-D<sub>3</sub>- und Kalziumserumwerte zu begleiten (27).

Insgesamt ergibt sich aus dieser Studie die Erkenntnis, dass die Verfügbarkeit hochdosierter Vitamin-D-Präparate nicht nur vermutlich, sondern tatsächlich ein hohes Potential in sich birgt, den Serumspiegel von 25-OH-D<sub>3</sub> in einer Population deutlich zu erhöhen. Die regelmäßige Einnahme von hochdosierten Präparaten trägt darüber hinaus dazu bei, dass konkrete

Personen tatsächlich dauerhaft und nicht nur gelegentlich einen Vitamin-D-Status in Bereichen aufweisen, die mit dem erhöhten Mortalitätsrisiko korrelieren.

### 3.2 Weitere Aspekte

Sowohl in den USA vom FNB, als auch in Europa vom EFSA-Gremium für Ernährung, diätetische Lebensmittel und Allergien sowie in Deutschland von der DGE wurden in den letzten Jahren neue Referenzwerte für die Zufuhr von Vitamin D festgelegt (3, 28, 29). Dabei empfehlen das FNB und die EFSA jeweils 15 µg Vitamin D am Tag (für die meisten Altersgruppen außer Kleinkindern) als adäquate Aufnahmemenge zum Erhalt der Knochengesundheit, während die DGE den Schätzwert auf 20 µg/Tag gesetzt hat. Da die endogene Synthese im Winter in verschiedenen Breitengraden mehr oder weniger reduziert wird und wegen der Hautkrebsgefahr die UV-Bestrahlung nicht forciert werden soll, wurden damit nunmehr Empfehlungen abgeleitet, die die endogene Vitamin-D-Synthese weitgehend (FNB und EFSA) bzw. vollständig (DGE) ignorieren. Das FNB integrierte in seiner Ableitung die Literaturdaten zum Anstieg des Serum-25-OH-D<sub>3</sub>-Spiegel durch die orale Verabreichung von Vitamin D in einem Modell, aus dem sich ergab, dass bei nördlichen Breitengraden in allen Altersgruppen 600 IE (15 µg) ausreichen, um wünschenswerte Plasmakonzentrationen um 50 nM zu generieren (3). In einem vergleichbaren Verfahren kam auch die EFSA dazu, 15 µg Vitamin D am Tag als adäquate Aufnahmemenge für die Bevölkerung ab dem ersten Lebensjahr anzusehen (28). Die DGE orientierte sich an einer Studie von Cashman et al. (2008), die in der irischen Bevölkerung in den Wintermonaten mit einer Vitamin-D-Zufuhr (als Supplement) von 10 µg pro Tag bei ca. 50 % der Bevölkerung eine 25(OH)D<sub>3</sub>-Serumkonzentration von über 50 nM erreichte und bei einer Zufuhr von etwa 20 µg pro Tag bei 90 bis 95 % der Bevölkerung (29, 30). In einer Studie von Heany et al. 2003 wurde darüber hinaus gezeigt, dass durch eine zusätzliche tägliche Zufuhr von ca. 12 µg Vitamin D das Absinken der 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumkonzentration im Winter verhindert werden kann (5).

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich daher eine Zufuhr von mehr als 20 µg Vitamin D am Tag über Lebensmittel, zu denen auch die Nahrungsergänzungsmittel gehören, ernährungswissenschaftlich nicht begründen. Diese Auffassung vertritt auch die Gemeinsame Expertenkommission von BVL und BfArM zur Einstufung von Stoffen (31).

#### Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Nahrungsergänzungsmittel

A-Z-Index Nahrungsergänzungsmittel: [https://www.bfr.bund.de/de/a-z\\_index/nahrungsergaenzungsmittel-4538.html](https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/nahrungsergaenzungsmittel-4538.html)

Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/ausgewaehlte-fragen-und-antworten-zu-vitamin-d.pdf>



„Stellungnahmen-App“ des BfR

#### 4 Referenzen

1. Holick MF (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 357: 266-81.
2. EFSA (2012). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. *EFSA Journal* 10: 2813.
3. IOM (2011). DRI - Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, pp. 1-1115.
4. Jones, G (2008). Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 88: 582S-586S.
5. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ (2003). Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 77: 204-10.
6. Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, GranadoLorencio F (2016). Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr.* 8: pii: S0261-5614(16)00088-1.
7. AHRQ (2007). Evidence Report/Technology Assessment Number 158 Effectiveness and Safety of Vitamin D in Relation to Bone Health AHRQ Publication. AHRQ Publication No. 07-E013.
8. Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley EA, Looker AC, Schleicher RL, Cao G, Burt V, Kramer H, Bailey RL, Dwyer JT, Zhang X, Gahche J, Coates PM, Picciano MF(2013). Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab.* 98: 3001-9.
9. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B (2008). 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 11: 168: 1629-1637.
10. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B (2012). A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 97: 2644-52.
11. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Tjønneland A, Olsen A, Halkjær J, Lind B, Heegaard AM, Schwarz P (2015). A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 100: 2339-46.
12. Challoumas D, Stavrou A, Pericleous A, Dimitrakakis G (2015). Effects of combined vitamin D-calcium supplements on the cardiovascular system: should we be cautious? *Atherosclerosis.* 238: 388-98.
13. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C (2014). Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD007470.
14. Reid IR, Gamble GD, Bolland MJ (2016). Circulating calcium concentrations, vascular disease and mortality: a systematic review. *J Intern Med.* 279: 524-40.

15. Rubin MR, Rundek T, McMahon DJ, Lee HS, Sacco RL, Silverberg SJ (2007). Carotid artery plaque thickness is associated with increased serum calcium levels: the Northern Manhattan study. *Atherosclerosis*. 194: 426-32.
16. Kamycheva E, Johnsen SH, Wilsgaard T, Jorde R, Mathiesen EB (2013). Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D as a predictor of carotid intima-media thickness and carotid total plaque area in nonsmokers: the Tromsø study. *Int J Endocrinol*. 2013: 305141.
17. Rathod A, Bonny O, Guessous I, Suter PM, Conen D, Erne P, Binet I, Gabutti L, Galilino A, Muggli F, Hayoz D, Péchère-Bertschi A, Paccaud F, Burnier M, Bochud M (2015). Association of urinary calcium excretion with serum calcium and vitamin D levels. *Clin J Am Soc Nephrol*. 10: 452-62.
18. Waterhouse M, Risch HA, Bosetti C, Anderson KE, Petersen GM, Bamlet WR, Cotterchio M, Cleary SP, Ibiebele TI, La Vecchia C, Skinner HG, Strayer L, Bracci PM, Maisonneuve P, Bueno-de-Mesquita HB, Zatoński W, Lu L, Yu H, Janik-Koncewicz K, Polesel J, Serraino D, Neale RE, for the ; Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) (2015). Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 26: 1776-83.
19. Avenell A, Mak JC, O'Connell D (2014). Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD000227.
20. RKI (2009). Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), in: Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
21. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB (2015). Vitamin D status among adults in Germany - results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health*: 15: 641.
22. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Mølgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lambert-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M (2016). Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 103: 1033-44.
23. MRI (2008). Nationale Verzehrsstudie II. [https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVSII\\_Abschlussbericht\\_Teil\\_2.pdf](https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf).
24. EU: Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten Stoffen zu Lebensmitteln. *Amtsblatt der Europäischen Union*. In Kraft seit 01. Juli 2007; L 404: 26-38.
25. Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 1997 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten (ABl. Nr. L

- 43 S. 1). Zuletzt geändert durch Art. 34 ÄndVO (EU) 2015/2283 vom 25.11.2015 (ABl.Nr. L 327 S. 1).
26. Domke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H, Richter K, Schmidt E, Weißenborn A, Wörner B, Ziegenhagen R (2004). Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte. BfR Wissenschaft: 1-323. [https://www.bfr.bund.de/cm/350/verwendung\\_von\\_vitaminen\\_in\\_lebensmitteln.pdf](https://www.bfr.bund.de/cm/350/verwendung_von_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf)
  27. Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Cha SS, Maxson JA, Quigg SM, Thacher TD (2015). Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/mL: A 10-year population-based study. *Mayo Clin Proc.* 90: 577-586.
  28. EFSA (2016). Dietary Reference Values for vitamin D. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). *EFSA Journal.* <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4547>
  29. D-A-CH (2012). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr - Vitamin D. 1. Auflage. 4. korrigierter Nachdruck.
  30. Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldowney S, Fitzgerald AP, Flynn A, Barnes MS, Horigan G, Bonham MP, Duffy EM, Strain JJ, Wallace JM, Kiely M (2008). Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 88: 1535–1542.
  31. BVL und BfArM (2017). Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten (01/2016) Revision 1.1. (2017). ([https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01\\_Lebensmittel/expertenkommission/Zweite\\_Stellungnahme\\_VitaminD\\_Revision1.1.pdf;jsessionid=3532C556BA670070FCE47A971775AD70.1\\_cid369?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/expertenkommission/Zweite_Stellungnahme_VitaminD_Revision1.1.pdf;jsessionid=3532C556BA670070FCE47A971775AD70.1_cid369?__blob=publicationFile&v=3) letzter Zugriff: 30.07.2020).

## Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.