

Risiken einer Supplementation von Vitaminen und Mineralstoffen

Dr. Birgit Niemann

Bundesinstitut für Risikobewertung

FGr „Neuartige Lebensmittel, Ernährung und
Allergien“

Nährstoffkonzentrate werden wahrgenommen ...

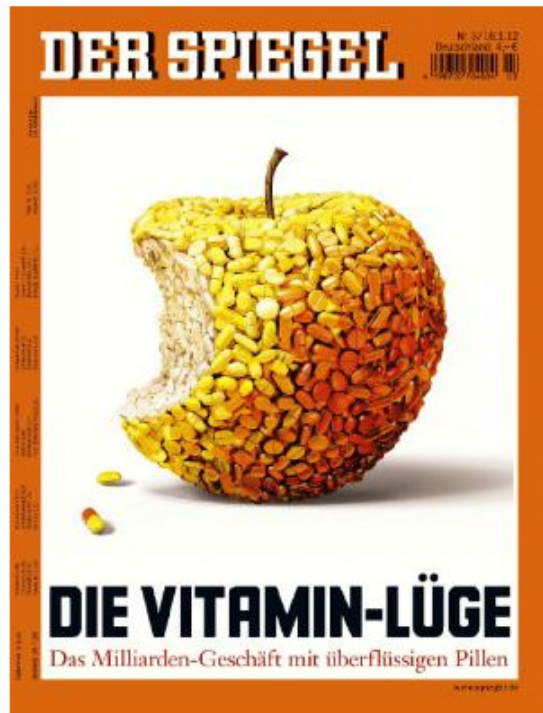
Ganzheitliches Vitalstoffkonzept zur Entfaltung der Lebensenergie

15.01.2012

Drucken | Senden | Feedback | Merken

Gesundheitsrisiken

Wissenschaftler raten von Vitaminpillen ab



Heft 3/2012

Die Vitamin-Lüge

Das Milliarden-Geschäft mit überflüssigen Pillen

Source of Life®



Inhaltsstoff	Menge
Vitamine	
Vitamin C	1.000 mg
Vitamin E	200 I.E.
Pantothensäure	60 mg
Niacinamid	40 mg
Cholin (Bitartrat)	30 mg
Inositol	30 mg
Vitamin B-1 (Thiamin)	25 mg
Vitamin B-2 (Riboflavin)	24 mg
Vitamin B-6 (Pyridoxine HCl)	25 mg
PABA (Para-Aminobenzoesäure)	15 mg
Vitamin A (als Beta Carotin)	10.000 I.E.
Folsäure	400 mcg
Vitamin B-12 (von Cobalamin)	200 mcg
Biotin	100 mcg
Vitamin D (als Ergocalciferol)	400 I.E. an Reiskeleie

MINERALSTOFFE

Kalzium (Aminoat Komplex)	200 mg
Magnesium (Aminoat Komplex)	100 mg
Kalium (Aminoat Komplex)	50 mg
Eisen (Aminoat Komplex, Ascorbat)	18 mg
Zink (Aminoat Komplex, picolinate)	
Mangan (Aminoat Komplex)	
Kupfer (Aminoat Komplex)	0,5 mg
Jod (Aminoat Komplex)	150 mcg
Selen (Aminoat Komplex)	25 mcg
Chrom (Aminoat Komplex)	20 mcg
aminoate sind hypoallergene vollkornreis-Chelate.	
NUKLEINSÄURE (Quelle: Spirulina)	
RNA (Ribonukleinsäure, Quelle: Spirulina)	21 mg
DANN (Desoxyribonukleinsäure, Quelle: Spirulina)	6 mg

KRÄUTER BASIS

Astragalus Wurzel, Ligustrum Beeren, Schisandra Frucht, Gertensprossen, Echinacea Wurzel, Irisch Moos and Thymian Blätter.

Vegetarisch, Hypo-Allergen, Frei von Hefe, Weizen, Mais, Soja und Milch
www.vitalabo.de

Fragen

- Sind mit der Aufnahme von Mikronährstoffen überhaupt Risiken verbunden ?
- Nach welchen Prinzipien werden die Risiken von Nährstoffen bewertet ?
- Was sind die Risiken einer Supplementierung mit ausgewählten Vitaminen und Mineralstoffen ?
(Folsäure, Vitamin E, Selen und Calcium)

Das Problem hat zwei Seiten

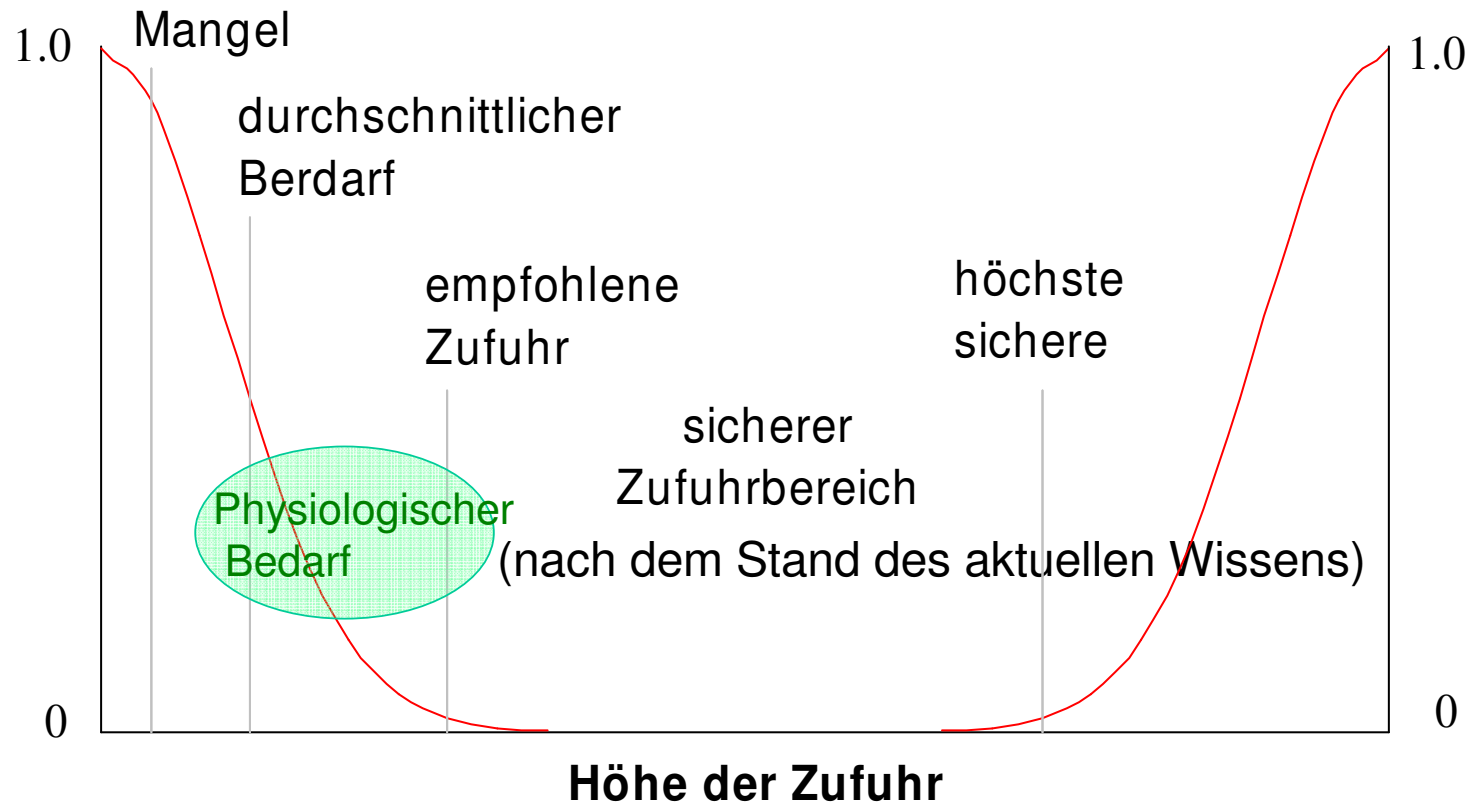
zu wenig

Risiko eines Nährstoffmangels



zu viel

Risiko einer Intoxikation



Konzept eines sicheren Zufuhrbereiches

nach Health and Welfare, Canada, 1983

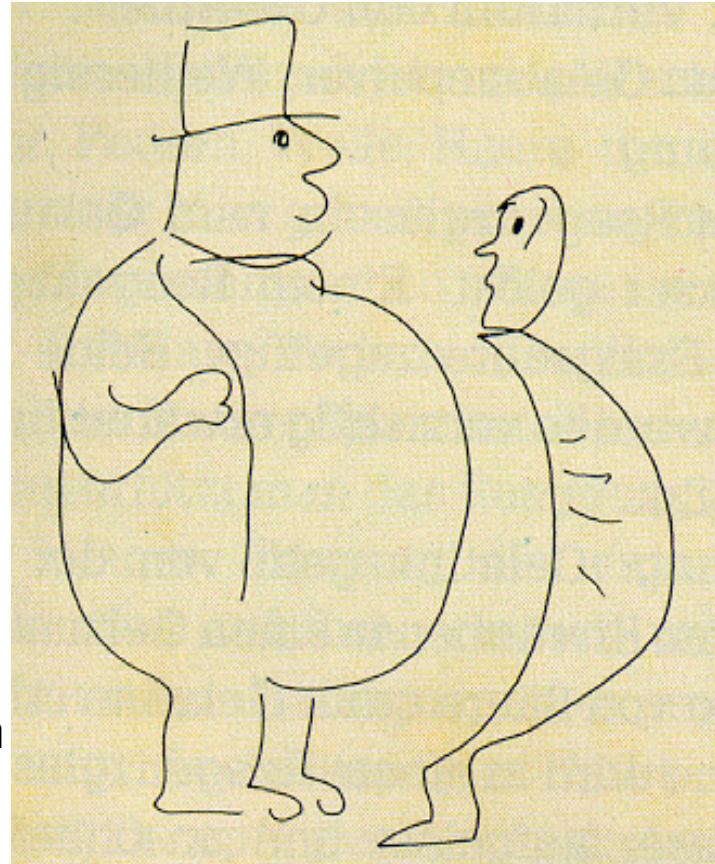
..... mit je eigenen Gesundheitsrisiken

Überernährung

- Fett- und Energieüberschuss
- **Überschuss an Mikronährstoffen** und anderen Stoffen



- Übergewicht
- Adipositas
- chronische Erkrankungen
- Imbalancen
- Intoxikationen



Unterernährung

- Protein und Energiemangel
- Mangel an essentiellen Mikronährstoffen



- Unterversorgung (Marker, unspezifische Symptome)
- Mangelkrankheiten
- Hungertod

aus: **U. Arens-Azevêdo et al.: Ernährungslehre zeitgemäß • praxisnah, Schroedel, Hannover, 1990**

Paradigmenwechsel im Umgang mit Mikronährstoffen:

(in der Mitte der 1990iger Jahre)

von der

Prävention des Mangel

zur

„Verbesserung des Wohlbefindens der Population“

Konzept „gesundheitliche Effekte über den Bedarf hinaus“ (benefits beyond nutrition)



Wiss. Diskussion um Mikronährstoffe

EU-Kommission

Addition of Nutrients to Food Task Force
FUFOSE
PASSCLAIM

RL 2002/46/EC
VO 1925/2006/EC
VO 1924/2006/EC

Wissenschaftliche Risikobewertung

.... ist ein systematisches Vorgehen der Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer gesundheitsschädigenden Wirkung in vier Schritten

- 1. Identifikation** einer nachteiligen Wirkung
- 2. Charakterisierung** der nachteiligen Wirkung sowohl qualitativ (Schwere) als auch quantitativ (Dosis-Wirkungsbeziehung).
Aus der Identifizierung von NOAELs (Zufuhr ohne nachteilige Wirkung) bzw LOAELs (niedrigste Zufuhr mit nachteiliger Wirkung) wird unter Berücksichtigung von Unsicherheiten (durch Unsicherheitsfaktoren) der UL abgeleitet.
- 3. Exposition** - Abschätzung und Verteilung der Zufuhr in der Bevölkerung
- 4. Risikocharakterisierung**
Beschreibung der Wahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung der Schritte 1 bis 3, dass in Bevölkerungsgruppen gesundheitsschädliche Wirkungen auftreten.

(SCF, 2000)

Risikobewertung von essentiellen Nährstoffen

Gesundheitsschädliche Wirkungen

a) durch Mangel

- Symptome/Marker/Mechanismen
- Dosis-Wirkungsbeziehung



Bedarf bzw. Empfehlung
bzw. Referenzwert

b) durch Überschuss

- Symptome/Marker/Mechanismen
- Dosis-Wirkungsbeziehung



LOAEL oder NOAEL

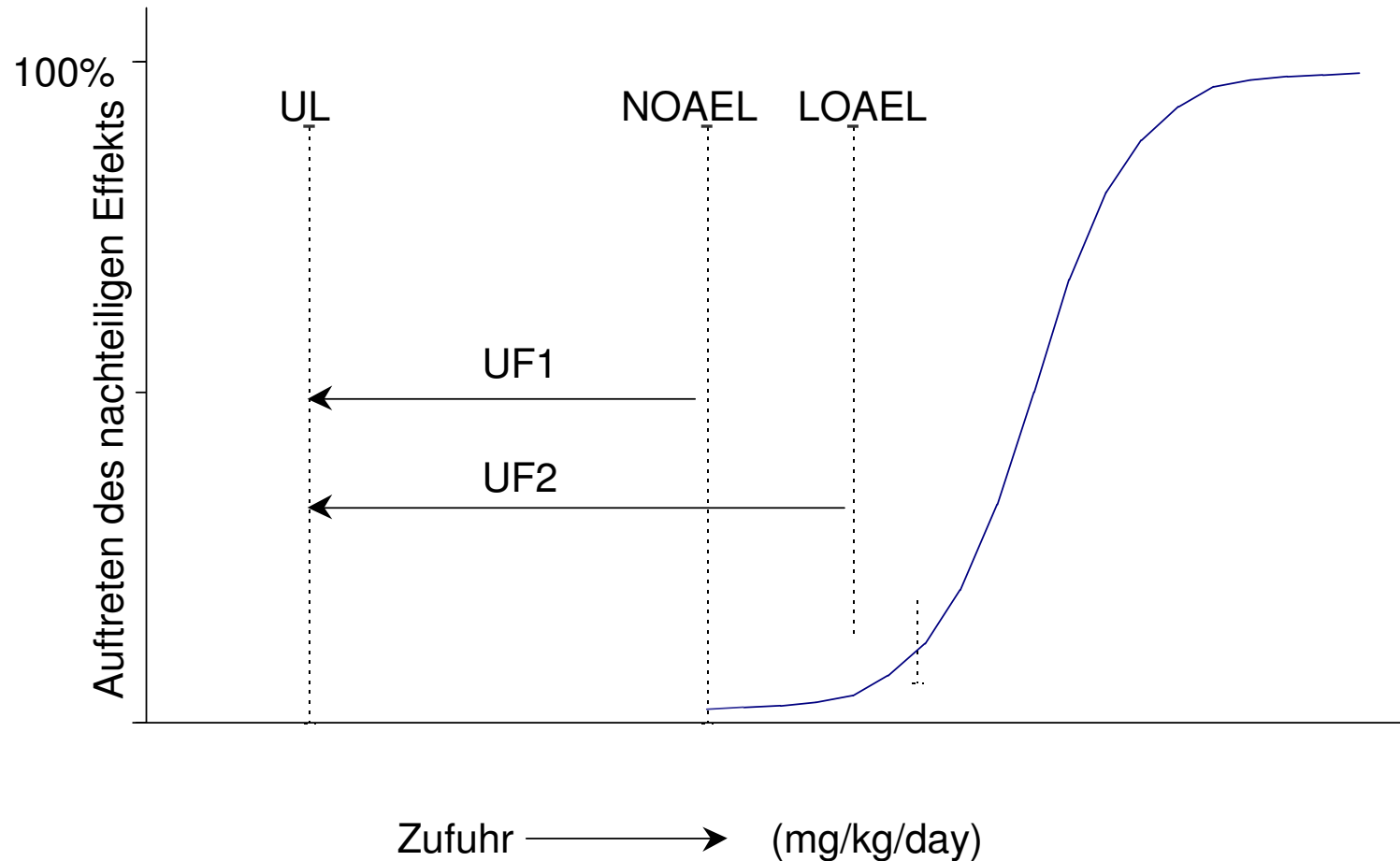


UL

Referenzwert < UL

„Dosis-Wirkungsbeziehung“ - Überschuss

Festlegung von UL aus NOAEL bzw. LOAEL
(Schema)



Kriterien der Datenauswahl

♦ Identifikation einer nachteiligen Wirkung (hazard)

- vorzugsweise menschliche Daten
- experimentelle Studien
- Qualität und Vollständigkeit der Daten
- Kausalität (zeitlicher Zusammenhang, Konsistenz, Stärke der Assoziation, Dosis-Wirkungsbeziehung, Spezifität, biologische Glaubwürdigkeit, Kohärenz)
- sensible Untergruppen

Nachteiligkeit des Effekts
Mechanismus des
nachteiligen Effekts

♦ Charakterisierung der nachteiligen Wirkung

- vorzugsweise menschliche Daten
- Bioverfügbarkeit
- Dosis-Wirkungsbeziehung
- NOAEL oder LOAEL und kritischer Endpunkt
- UL > RDA!

Zufuhrpfade
Dauer der Zufuhr
Unsicherheiten

Strukturierter Bericht

1. Beschreibung des Nährstoffes
2. Ernährungsrelevante Fragen
 - 2.1 Funktion
 - 2.2 Stoffwechsel und Homöostase
 - 2.3 Bioverfügbarkeit
 - 2.4 Quellen
 - 2.5 Aufnahme und Aufnahmeempfehlungen
 - 2.6 Mangel
3. Identifikation der Gefahr
 - 3.1 Tierversuche
 - 3.2 Mechanismen der Toxizität
 - 3.3 Toxische Effekte im Menschen
4. Dosis Wirkungs Beziehung
5. Ableitung des UL
 - 5.1 Erwachsene
 - 5.2 Schwangerschaft und Stillzeit
 - 5.3. Kinder und Jugendliche
 - 5.4. sonstige empfindliche Gruppen (z.B. Patienten)
6. Risikocharakterisierung

Vom SCF abgeleitete ULs für Vitamine

	UL (Erwachsene)	LOAEL	NOAEL	UF	Nachteiliger Effekt	Entscheidende Daten	Extrapolation Geltungsbereich
Vitamin A	3 mg	3 mg		1	Teratogenität	Rothman et al, 1995	Körpergewicht ^{0.75} Nicht gültig für postmenopausale Frauen
Vitamin D	0,1 mg (Erw)		0.1 mg	2	Hypercalcämie + erhöhtes Serum 25(OH)D	Tjellesen et al, 1986 Vieth et al, 2001	Kinder > 10 J.
	0,05 mg (0-24 Mon)		0.025 mg	1	Hypercalcämie	Ala-Houhala, 1985 Vervel et al, 1997	Kinder 3–10 J.
Vitamin E	300 mg TE		540 mg TE	2	Blutgerinnung	Meydani et al, 1998	Körpergewicht ^{0.75}
Niacin							
Nikotinsäure	10 mg	30 mg		3	Flush	Sebrell & Butler, 1938	Körpergewicht
Nikotinamid	900 mg		25 mg/kg/d	2	–	Supplementierungs- studien an Diabetikern	Körpergewicht
Folsäure	1 mg	5 mg		5	Maskierung der hämatologischen Symptome eines Vitamin B ₁₂ - Mangels	mehrere Autoren	Körpergewicht
Vitamin B₆	25 mg	100 mg		2x2	Neuropathie	Dalton und Dalton, 1987	Körpergewicht

Vom SCF/EFSA abgeleitete ULs für Mineralstoffe

	UL (Erwachsene)	LOAEL	NOAEL	UF	Nachteiliger Effekt	Entscheidende Daten	Extrapolation Geltungsbereich
Selen	0.3 mg		0.85 mg	3	Selenosis	Yang et al, 1989 Yang & Zhou, 1994	Körpergewicht
Molybdän	0.6 mg		0.9 mg/kg/d	100	Reproduktive Toxizität (Ratten)	Fungwe et al, 1990	Körpergewicht
Magnesium	250 mg	360 mg	250 mg	1	Durchfall	viele Autoren	Kinder \geq 4 J.; Zusatz von Magnesiumsalzen
Jod	0.6 mg		1.8 mg	3	Erhöhung von Serum TSH	Paul et al, 1988; Gardner et al, 1988	Körpergewicht ^{0.75}
Zink	25 mg		50 mg	2	Kupferstatus	Davis et al, 2000; Milne et al, 2001; Bonham et al, 2002	Körpergewicht ^{0.75}
Kupfer	5 mg		10 mg	2	Leberfunktion	Pratt et al, 1985 O'Connor et al, 2003	Körpergewicht ^{0.75}
Calcium	2500 mg		2500 mg	1	Interventionsstudien	viele Autoren	Nicht anwendbar für Kinder und Jugendliche
Fluorid	7 mg (>8J)	(0,6 mg/kg/d)		5	Knochenfrakturrisiko	Riggs et al, 1982, 1990, 1994; Li et al, 2001	Körpergewicht
	0,1 mg/kg/d (1–8J)	(0,1 mg/kg/d)		1	akzeptable Zahnfluorose	Dean, 1942; Fejerskov et al, 1996	Körpergewicht
Bor	10 mg		9,6 mg/kg/d	10x 6	Entwicklungstoxizität (Ratte)	Price et al, 1996	Körpergewicht ^{0.75}

Was bedeutet es, wenn kein UL abgeleitet werden kann?

- ◆ es wurde kein nachteiliger Effekt identifiziert:
→ Biotin, Thiamin, Riboflavin
- ◆ es wurden nachteilige Effekte identifiziert aber es fehlt eine Dosis-Wirkungsbeziehung:
→ Mangan, Natrium, Kalium, Chlorid, β -Carotin, Vitamin C, Silikon (Tiere), Phosphor
- ◆ es liegen zu wenig Daten vor, aber nachteilige Effekte sind möglich:
→ Vanadium, Pantothersäure (in Gramm-Dosen), Eisen, Nickel
- ◆ es liegen zu wenig Daten vor, nachteilige Effekte wurden bei bestimmten Dosierungen nicht gesehen:
→ Chrom (1 mg), Vitamin K (10 mg), Vitamin B₁₂ (1-5 mg)

Risikobewertung - Grenzen

Defizite in der Risikobeschreibung

- mangelnde Transparenz bei Datenerhebung/Beschreibung
- fehlende Referenzwerte
- Extrapolation „getestete“ vs. „erwartete“ Dosis
- Unpräzise Quotierung verschiedener Eintragspfade

Unzureichende Daten über Langzeitexpositionen supraphysiologischer Mengen von Mikronährstoffen

Risikobewertung Folat/Folsäure

* keine unerwünschten Effekte von Nahrungsfolat

* gleichzeitiger Vitamin-B12-Mangel] LOAEL 5mg UF = 5 UL = 1mg
a) Maskierung hämatologischer Symptome	
b) Förderung neurologischer Symptome	

* epileptogene oder neurotoxische Wirkungen: nein, bei Dosen bis 150mg

* Interaktionen mit chemotherapeutischen Folatantagonisten: nein, bei Dosen bis 1mg/Tag

* Hemmung der Zink-Absorption: nein, bei Dosen bis 10mg/Tag

* Carcinogenität: nicht überzeugend, epidemiologisch eher das Gegenteil

* Überempfindlichkeit: nicht überzeugende Einzelfälle

SCF, 2000

Interventionsstudie – Folsäure zur Krebsprävention

- ca. 1000 Studienteilnehmer 21 - 80 Jahre
- mit entfernten Adenomen und Polypen
- 1 mg Folsäure pro Tag, placebokontrolliert
- Untersuchung der Neuentstehung von Adenomen nach 3 und 6-8 Jahren

Table 3. Risk of Adenoma After Randomization in the Intention-to-Treat Population*

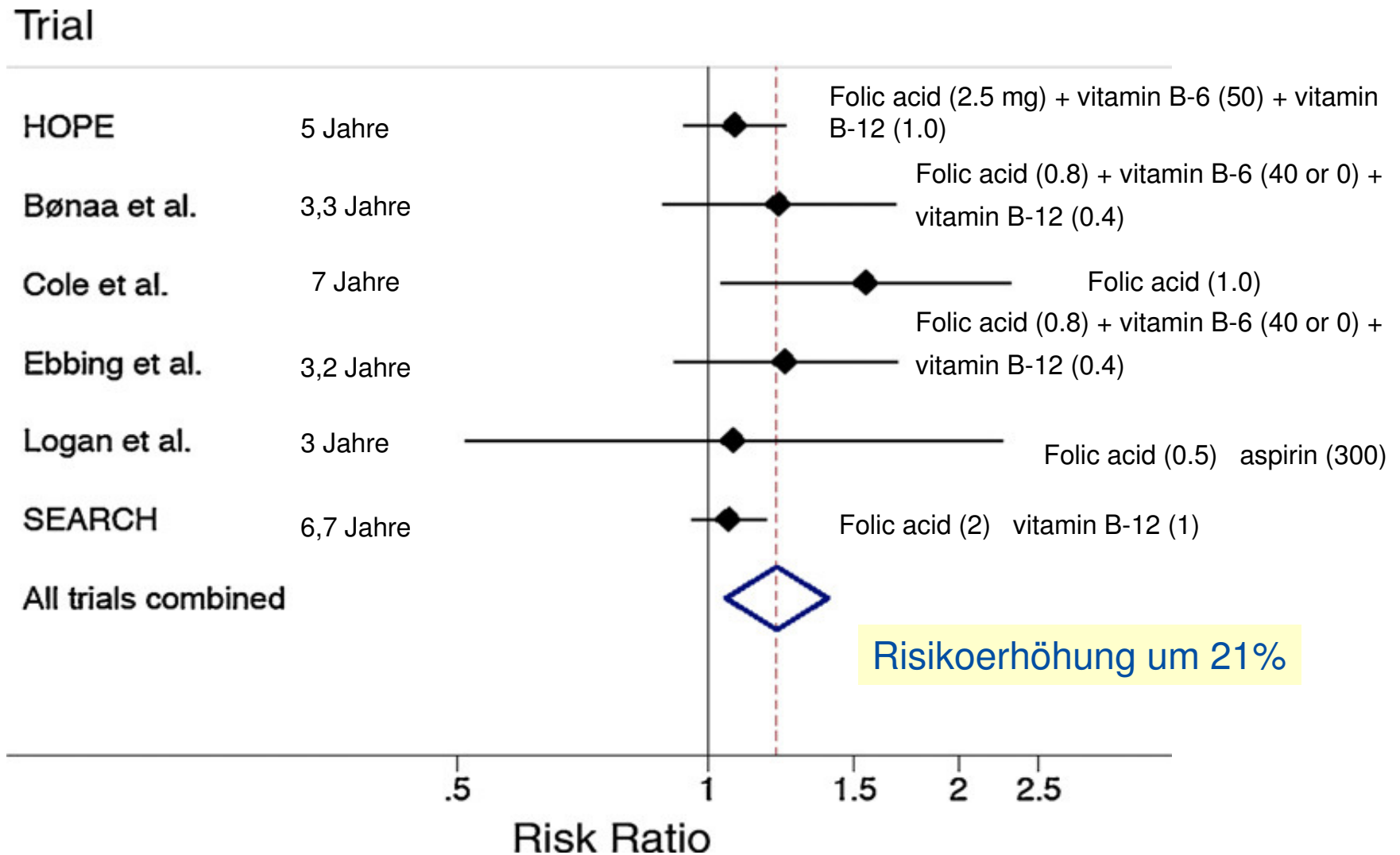
End Point	First Follow-up Interval				Second Follow-up Interval			
	No. (%) of Participants		Unadjusted RR (95% CI)	P Value	No. (%) of Participants		Unadjusted RR (95% CI)	P Value
	Placebo (n = 486)	Folic Acid (n = 501)			Placebo (n = 304)	Folic Acid (n = 303)		
Any adenoma	206 (42.4)	221 (44.1)	1.04 (0.90-1.20)	.58	113 (37.2)	127 (41.9)	1.13 (0.93-1.37)	.23
Advanced lesion	42 (8.6)	57 (11.4)	1.32 (0.90-1.92)	.15	21 (6.9)	35 (11.6)	1.67 (1.00-2.80)	.05
No. of adenomas								
1-2	168 (34.6)	174 (34.7)	1.00 (0.85-1.19)	.66	100 (32.9)	97 (32.0)	0.97 (0.77-1.22)	.02
≥3	38 (7.8)	47 (9.4)	1.20 (0.80-1.81)		13 (4.3)	30 (9.9)	2.32 (1.23-4.35)	

Abbreviations: CI, confidence interval; RR, risk ratio.

*The intention-to-treat population consisted of all randomized participants with a follow-up examination, including those participants who discontinued randomized supplementation. First follow-up interval included the initial 3-year protocol, and the second follow-up interval was 3 or 5 years later. *P* values are based on χ^2 tests. For number of adenomas, *P* values are global for the 3 categories (0, 1-2, and ≥ 3 adenomas), and separate RRs are shown to summarize the effect of folic acid on each adenoma-multiplicity category.

Cole, B. F. et al. JAMA 2007;297:2351-2359.

Meta-Analyse: Krebsrisiko durch Folsäuresupplementierung



Baggott JE, et al. Meta-analysis of cancer risk in folic acid supplementation trials. *Cancer Epidemiology* (2011)
 (In 2012 durch neue Meta-Analyse mit 10 Studien bestätigt, Wien et al., *BMJ* 2012)

Risikobewertung Vitamin E

Geltungsbereich:

α -Tocopherol-Äquivalente

Funktion: Verhinderung von Lipidperoxidation

Gesundheitsschädliche Wirkungen:

a) Tier: Blutungsneigung

b) Mensch: Blutungsstörungen, Muskelschwäche

NOAEL (Blutgerinnungsstörungen): 540 mg/Tag (Meydani et al, 1998)

Unsicherheitsfaktor (interindividuell): 2

UL: 300 mg/Tag für Erwachsene
(für Kinder und Jugendliche entsprechend Körpergewicht^{0,75})

Risikocharakterisierung:

Geringes Risiko in Europa, den UL zu überschreiten.

UL gilt nicht für Personen mit Vitamin-K-Mangel oder unter Antikoagulantien oder Aspirintherapie

(SCF, 2000)

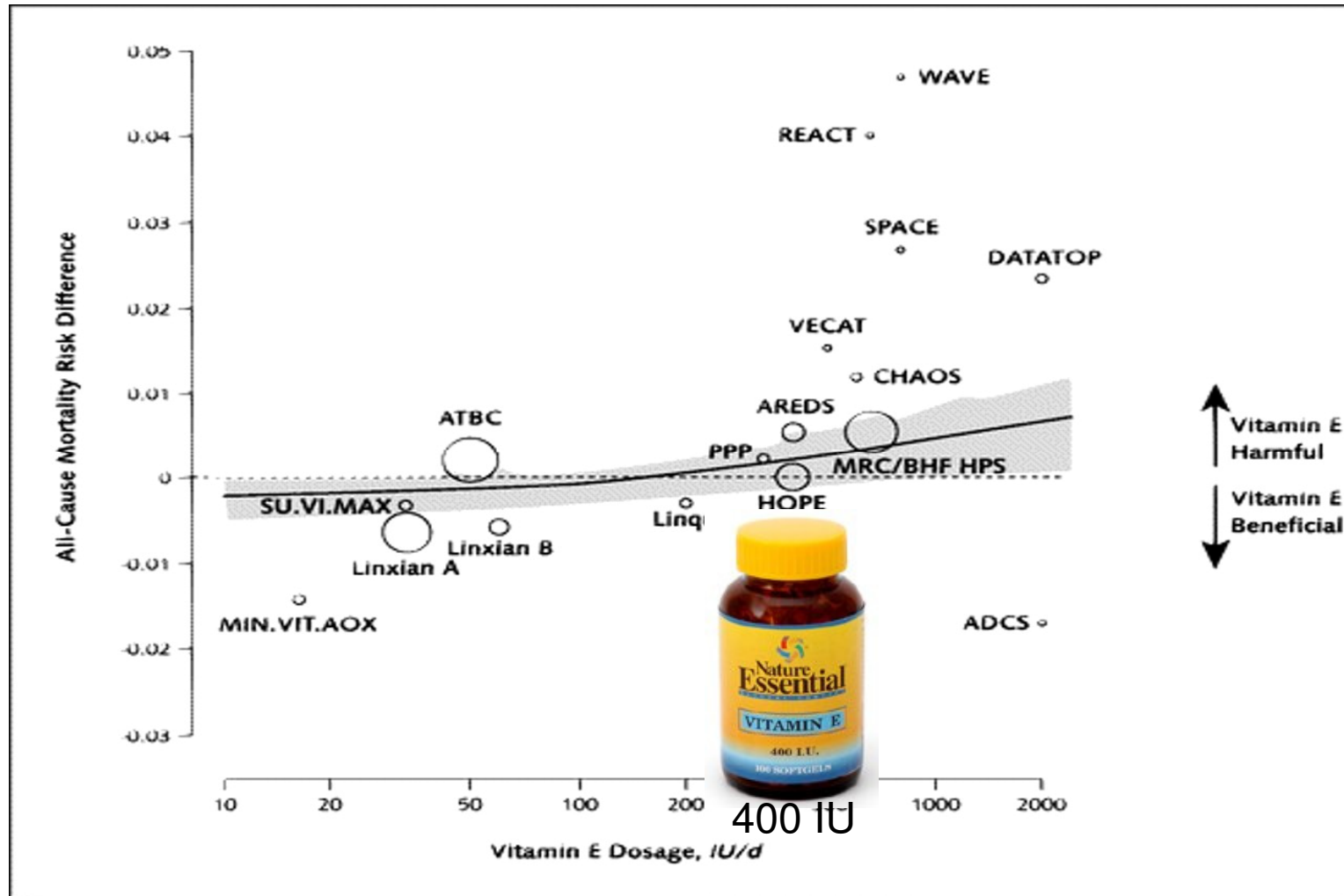
Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Vitamin-E-Dosierung und Sterblichkeitsrisiko (Meta-Analyse)

Neunzehn randomisierte kontrollierte Studien zwischen 1993 und 2004 mit Vitamin-E-Supplementen in Dosen zwischen 11 und 1340 mg TE/Tag über mindestens ein Jahr. Probandenzahl >135 000, Alter 47-84 Jahre, primäre und sekundäre Präventionsstudien.

Vitamin-E-Dosis mg TE/Tag	Risiko-Ratio (95% CI)	Risiko-Ratio (95% CI) unter Berücksichtigung anderer Vitamine oder Mineralstoffe
13	0,98 (0,95-1,01)	0,98 (0,95-1,02)
36	0,99 (0,96-1,01)	0,99 (0,96-1,03)
67	0,99 (0,97-1,02)	1,00 (0,97-1,04)
134	1,01 (0,98-1,03)	1,01 (0,98-1,05)
335	1,03 (1,00-1,06)	1,04 (0,99-1,08)
670	1,05 (1,01-1,09)	1,06 (1,00-1,11)
1340	1,07 (1,01-1,12)	1,08 (1,01-1,14)
< 270	0,98 (0,96-1,01)	p > 0,2
> 270	1,04 (1,01-1,07)	p = 0,035

(Miller III et al (2004) Ann Intern Med 142: 4. Januar)

Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Vitamin-E-Dosierung und Sterblichkeitsrisiko



Miller, E.R. et al. Ann Intern Med (2005) 142: 37-46.

Annals of Internal Medicine

Risikobewertung Selen

Geltungsbereich:

Na-Selenat, Na-Selenit, Natriumhydrogenselenit

(2008 und 2009 durch EFSA erweitert auf Selenhefen und Selenomethionin)

Funktion: Bestandteil von Selenoproteinen (z.B. antioxidative Enzyme)

Gesundheitsschädliche Wirkungen:

a) Tier: akute und chronische Toxizität

b) Mensch: akute und chronische Toxizität

NOAEL (Selenose): 850 µg/Tag (Yang et al., 1989)

Unsicherheitsfaktor (interindividuell): 3

UL: 300 µg/Tag für Erwachsene
(für Kinder und Jugendliche entsprechend Körpergewicht^{0,75})

Risikocharakterisierung:

Der UL beträgt etwa das 2,7 fache des Verzehrs in Europa. Es besteht daher ein hohes Risiko, den UL zu überschreiten.

(SCF, 2000)

Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers (SELECT: abgebrochen im April 2009)

Probanden:

- 35 533 Männer in den USA, Canada und Puerto Rico
- Alter \geq 50 Jahre
- Prostata-spezifisches Antigen im Serum \leq 4 ng/mL
- keine Anzeichen von Prostatakrebs
- doppelt blind randomisiert, Placebo-kontrolliert
- 4 Gruppen:
 - Selen, Vitamin E, Selen + Vitamin E, Placebo

Intervention: 200 μ g Selen pro Tag
270 mg Vitamin E pro Tag
August 2001 - Juni 2004

Follow-up über mindestens 7 – bis maximal 12 Jahre

The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)

Die SELECT Daten zeigen erhöhte Anzahlen von Prostata-Krebs in der Vit E- Gruppe und erhöhte Diabetes Typ II – Fälle in der Selen-Gruppe (Trend)

Lippman, S. M. et al. JAMA 2009;301:39-51.

Risikobewertung Calcium

Funktion: diverse Funktionen im Zellstoffwechsel, Knochenstoffwechsel

Gesundheitsschädliche Wirkungen:

a) Tier: erhöhtes Nierengewicht, Hyperkalzämie

b) Mensch: Hyperkalzämie; Interaktionen mit anderen Nährstoffen

NOAEL : 2500 mg/Tag (mehrere Humanstudien)

Unsicherheitsfaktor: wird als unnötig betrachtet, daher 1

UL: 2500 mg/Tag für Erwachsene
(für Kinder und Jugendliche entsprechend Körpergewicht^{0,75})

Risikocharakterisierung:

In Europa reichen die Aufnahmemengen bis dicht an den UL.

(SCF, 2003)

Erhöht Kalzium das Risiko für einen Herzinfarkt ?

BMJ

RESEARCH

Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis

Mark J Bolland, senior research fellow,¹ Andrew Grey, associate professor,¹ Alison Avenell, clinical research fellow,² Greg D Gamble, research fellow,¹ Ian R Reid, professor of medicine and endocrinology¹

¹Department of Medicine, University of Auckland, Private Bag 92 019, Auckland 1142, New Zealand

²Health Services Research Unit, University of Aberdeen, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZD, Scotland

Correspondence to: I R Reid
i.reid@auckland.ac.nz

Cite this as: *BMJ* 2011;342:d2040
doi:10.1136/bmj.d2040

ABSTRACT

Objectives To investigate the effects of personal calcium supplement use on cardiovascular risk in the Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D Supplementation Study (WHI CaD Study), using the WHI dataset, and to update the recent meta-analysis of calcium supplements and cardiovascular risk.

Design Reanalysis of WHI CaD Study limited access dataset and incorporation in meta-analysis with eight other studies.

infarction (relative risk 1.24 (1.07 to 1.45), P=0.004) and the composite of myocardial infarction or stroke (1.15 (1.03 to 1.27), P=0.009).

Conclusions Calcium supplements with or without vitamin D modestly increase the risk of cardiovascular events, especially myocardial infarction, a finding obscured in the WHI CaD Study by the widespread use of personal calcium supplements. A reassessment of the role of calcium supplements in osteoporosis management is warranted.

Benefits beyond Nutrition – Fazit ca. 15 Jahre später

Prof. K. Pietrzik auf einem ILSI work shop 1997 zum Zusatz von Nährstoffen zu LM
(ADDITION OF NUTRIENTS TO FOOD: NUTRITIONAL AND SAFETY CONSIDERATIONS - Moving towards a scientific consensus)

Nährstoffempfehlungen wurden entwickelt, um Mangel zu verhindern, aber:

- Folsäure verhindert Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen, wenn doppelt so viel verzehrt wird, wie empfohlen (400 µg statt 200 µg/d)
- Homocystein hat sich als Risikofaktor für KHK nicht bestätigt und unphysiologisch hohe Mengen an Folsäure begünstigen Karzinogenese-Prozesse.
- Unphysiologisch hohe Dosen an Vitamin E und β -Karotin begünstigen die Ausbildung von Lungenkrebs und erhöhen die Gesamtsterblichkeit.
- Die Verwendung von Calciumsupplementen > 500 mg/d ist mit und ohne Vitamin D mit erhöhtem Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden, verbunden

Zwar werden noch klinische Studien zum Nachweis dieser Wirkungen benötigt, ~~jedoch sind unerwünschte Effekte unwahrscheinlich.~~

Positive Effekte einer Mikronährstoffzufuhr über den Bedarf hinaus konnten bisher nicht bestätigt werden.



Risiken erkennen – Gesundheit schützen

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Dr. Birgit Niemann

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. 0 30 - 84 12 - 0 • Fax 0 30 - 84 12 - 47 41

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de