

Diagnostik im Dialog

der Roche Diagnostics Deutschland GmbH

Unterstützung für Knochen, Muskeln und Herz

Prof. Dr. med. Heike Bischoff-Ferrari, DrPH, UniversitätsSpital Zürich

Die ausreichende Versorgung mit Vitamin D könnte die Inzidenz von Bluthochdruckerkrankungen um mehr als das Dreifache sowie das Herzinfarkttrisiko und die Herz-Kreislauf-Mortalität um mehr als das Zweifache senken – so die Ergebnisse großer Beobachtungsstudien in der erwachsenen Bevölkerung. Kleinere klinische sowie mechanistische Untersuchungen stützen diese These, große Interventionsstudien stehen aber noch aus. Als erwiesen gilt hingegen die positive Wirkung von Vitamin D für die Prävention von Stürzen und Knochenbrüchen, das Risiko hierfür sinkt um jeweils etwa 20%. Sowohl für das Herz als auch für Muskeln und Knochen ist ein 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von 75 bis 100 nmol/l optimal.

Unterversorgung ist fast schon die Regel

Im März 2010 war Vitamin D Thema im EU-Parlament in Brüssel. Es wurde festgehalten, dass – abhängig vom Zielwert – bei 50 bis 70 % der erwachsenen Bevölkerung in Europa eine Vitamin D-Unterversorgung besteht!¹⁾ Verantwortlich dafür sind unsere Lebensumstände und unsere geografische Lage, die in den Monaten November bis Mai nur sehr wenig Vitamin D-Produktion zulässt, sowie die geringe Anzahl an Lebensmitteln mit hohem Vitamin D-Gehalt. Besonders betroffen vom schweren Mangel sind ältere Men-



schen, weil die hauteigene Vitamin D-Produktion mit dem Alter abnimmt und Senioren die direkte Sonnenexposition vermeiden. In einer 2008 durchgeführten Untersuchung bei älteren Patienten mit akutem Hüftbruch hatten über 50 % einen schweren Vitamin D-Mangel (25-Hydroxyvitamin D < 30 nmol/l) und über 80 % einen Wert unter 50 nmol/l. Weniger als 5 % erreichten den optimalen Spiegel von 75 nmol/l, ab dem eine Reduktion von Knochenbrüchen zu erwarten ist.²⁾ In der Europa-weiten SENECA-Studie litten 36 % der älteren Männer und 47 % der älteren Frauen unter einem schweren Vitamin D-Mangel.³⁾

Knochenschutz und Muskelkraft

Vitamin D spielt eine entscheidende Rolle für die Regulation des Calciumspiegels im Blut. Es sorgt für eine ausreichende Mineralisierung der Knochen. Zusätzlich scheint das Vitamin den Calciumeinstrom in die Muskelzellen zu begünstigen und durch direkte Bindung an einen hochspezifischen intrazellulären Rezeptor die Proteinsynthese des Muskels zu fördern.^{4,5)} Vitamin D-Supplementierung verbessert bei älteren Personen das Gleichgewicht⁶⁾ und die Muskelkraft.^{7, 8)} Auch die proximale Myopathie als klassisches klinisches Zeichen einer schweren Vitamin D-Unterversorgung ist unter Vitamin D-Therapie innerhalb von Wochen reversibel.⁹⁾

Die protektive Wirksamkeit einer ausreichenden Vitamin D-Zufuhr auf Stürze und Frakturen ist durch randomisierte und kontrolliert durchgeführte Studien belegt.^{4–6, 10–12, 20–22)} Eine Dosierung von täglich 700 bis 1 000 Einheiten (IU) vermindert das jeweilige Risiko um etwa 20 %. Dagegen bewirken weniger als 480 IU/Tag in aktuellen Metaanalysen der beschriebenen Studien keine Fraktur-, und weniger als 700 IU/Tag keine Sturzreduktion.^{10, 11)} Von der höheren Vitamin D-Dosierung profitieren alle Untergruppen der älteren Bevölkerung unabhängig von ihrer Lebenssituation. Bemerkenswert ist zudem, dass der Effekt hinsichtlich Frak-

turverminderung von einer zusätzlichen Calciumeinnahme unabhängig war.¹¹⁾

Die neueste Vitamin D Benefit-Risikoanalyse ergab folgendes Ergebnis: Erst ab einem Wert von minimal 60 nmol/l für Stürze bzw. minimal 75 nmol/l für Frakturen lässt sich in den Therapiegruppen der doppelblind und randomisiert durchgeführten Studien eine Risikoreduktion nachweisen.¹²⁾ Aufgrund dieser Daten empfiehlt die International Osteoporosis Foundation (IOF) 2010 in ihrem „Position Paper on Vitamin D“ einen therapeutischen 25-Hydroxyvitamin-D-Zielwert von mindestens 75 nmol/l entsprechend einer Supplementierung von 800 IU Vitamin D/Tag für alle Erwachsenen ab dem sechzigsten Lebensjahr.¹³⁾

Die U.S. Preventive Services Task Force bestätigte im Dezember 2010 Vitamin D als relevante Intervention zur Sturzprävention.¹⁴⁾ Das Institute of Medicine (IOM) erhöhte im November 2010 die Vitamin D-Empfehlungen für die meisten Altersstufen, nennt allerdings einen konservativen Zielwert von 50 nmol/l.¹⁵⁾ Dies dürfte allerdings hinsichtlich Sturz- und Frakturvermeidung und auch hinsichtlich Herz-Kreislauf-Gesundheit zu tief angesetzt sein.

Stärkung für das Herz-Kreislauf-System

Vitamin D scheint verschiedene altersassoziierte chronische Erkrankungen positiv zu beeinflussen. Dazu gehört insbesondere die Stärkung des Herz-Kreislauf-Systems.¹⁶⁾ Die Daten hierzu beruhen heute überwiegend noch auf Beobachtungsstudien, unterstützt von mechanistischen und kleineren klinischen Studien.¹⁷⁾

Bezüglich des zugrunde liegenden Wirkungsmechanismus wurden aus der Grundlagenforschung folgende Erkenntnisse gezogen:

- Mäuse ohne Vitamin D-Rezeptor (VDR Knock-Out) fallen neben einer

schweren Mineralisationsstörung der Knochen auch durch eine von Geburt an bestehende Hypertension auf.¹⁸⁾

- Verschiedene *In-vitro*-Studien und Tiermodelle zeigen, dass Vitamin D eine vasoaktive Substanz ist und schützenden Einfluss auf die Entwicklung der Arteriosklerose hat.^{19, 20)}
- Die glatten Muskelzellen der Gefäßwände tragen den Vitamin D-Rezeptor.^{21, 22)}
- 1,25-Dihydroxyvitamin D wirkt über die Hemmung von Renin^{23, 24)} als Negativ-Modulator auf das Renin-Angiotensin System.^{25, 26)} Dies reduziert in Beobachtungsstudien das Risiko für Bluthochdruck und trägt zu einem verminderten Risiko für Herzinfarkt und Herz-Kreislauf-Mortalität bei.^{27, 28)}

Basierend auf prospektiven Kohortenstudien könnte ein Anstieg der 25-Hydroxyvitamin D-Werte auf 75 bis 110 nmol/l

- das Herzinfarktrisiko um mehr als das Zweifache senken.²⁹⁾
- das Risiko, an Bluthochdruck zu erkranken, bei Männern um etwa das Sechsfache und bei Frauen um etwa das Dreifache vermindern.³⁰⁾
- die generelle Mortalität um das Zweifache³¹⁻³⁵⁾ und die Herz-Kreislauf-Mortalität um etwa das Fünffache reduzieren.³⁶⁾

Dieser potenzielle zusätzliche Nutzen von Vitamin D auf das Herz-Kreislauf-System muss in großen klinischen Interventionsstudien belegt werden. Zwei kleinere Untersuchungen allerdings bestätigen die These. In der Studie von Pfeifer et al. bei postmenopausalen Frauen nahm der systolische Blutdruck unter der Gabe von Vitamin D (800 IU/Tag) plus Calcium verglichen zu Calcium allein innerhalb von zwei Therapiemonaten signifikant um 13 mmHg ($p = .02$), der diastolische Blutdruck nicht signifikant um 6 mmHg ($p = .10$) ab.³³⁾ Ähnliche Ergebnisse erzielte die sechswöchige Studie von Krause et al. Eine UVB-Therapie

(Lichtspektrum, das in der Haut Vitamin D produziert) ließ, verglichen mit einer UVA-Bestrahlung (Lichtspektrum, das in der Haut kein Vitamin D produziert) den systolischen und den diastolischen Blutdruck um durchschnittlich je 6 mmHg absinken.³⁷⁾

Intervalltherapie und hochdosierte Vitamin D-Therapie

Die Halbwertszeit von Vitamin D beträgt drei bis sechs Wochen. Damit ist die tägliche, wöchentliche oder monatliche Gabe einer äquivalenten Dosis nahezu gleichwertig.³⁸⁾ Ob die Vitamin D-Zufuhr in größeren Zeiträumen noch vor Knochenbrüchen schützt, wird kontrovers diskutiert. Eine orale Supplementierung mit 100 000 IU in einem 4-monatlichen Intervall führte zu einer Frakturdektion³⁹⁾, während 500 000 IU oral 1-mal pro Jahr das Risiko für Stürze und Knochenbrüche erhöht hat.⁴⁰⁾ Die Erklärung dazu bleibt spekulativ. Eventuell könnte eine Vitamin D-induzierte, schnelle Zunahme der Muskelkraft zu einer größeren Chance beitragen, unter der neu erlangten Mobilität zu stürzen.⁴¹⁾ Alternativ könnte es unter der hohen Dosis zu einem reaktiven endokrinen und parakrinen Schutzmechanismus mit stimuliertem Abbau des aktiven Vitamin D-Metaboliten gekommen sein, was dann zu einem gegenteiligen Effekt beigetragen hätte.⁴²⁾

Eine hochdosierte tägliche Vitamin D-Einnahme von 2 000 IU/Tag führte verglichen mit der täglichen Standarddosis von 800 IU bei 173 älteren Patienten (mittleres Alter 84 Jahre) mit akutem Hüftbruch zu einer 39 %-igen Verminderung der Re-Hospitalisationen im ersten Jahr. Dieser Effekt erklärte sich vor allem durch eine 60 %-ige Verminderung der Sturz-assoziierten Verletzungen und durch eine 90 %-ige Verminderung der schweren Infekte. Letzteres kann über eine immunmodulierende Wirkung von Vitamin D erklärt werden.^{17, 43)} Ein Vorteil auf das generelle Sturzrisiko konnte nicht nachgewiesen werden.⁴⁴⁾

Die neueste Benefit-Risiko-Analyse zeigte unter Berücksichtigung aller klinischen Interventionsdaten bei gesunden Erwachsenen keine Hypervitaminose bei täglichen Vitamin D-Dosen von 10 000 IU oder einem Vitamin D-Spiegel

Tabelle Vitamin D-Werte (bezogen auf 25-Hydroxyvitamin D)		
Vitamin D-Mangel	< 50 nmol/l	< 20 ng/ml
Vitamin D-Insuffizienz	> 50 bis < 75 nmol/l	> 20 bis < 30 ng/ml
Zielwert für optimale Sturz- und Frakturprävention	75 nmol/l	30 ng/ml
Maximaler Serumspiegel ohne nachweisbare Anzeichen einer Hypervitaminose	240 nmol/l	96 ng/ml

bis 240 nmol/l.¹²⁾ Physiologischerweise führt ein Ganzkörper-Sonnenbad zu einer Vitamin D-Produktion von 10 000 bis 14 000 IU. Allerdings reichen niedrigere Dosierungen für den optimalen 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel von 75 bis 100 nmol/l aus. Mit der heutigen Empfehlung von 800 IE Vitamin D am Tag erreichen nahezu 100 % aller Erwachsenen den Zielwert von 50 nmol/l und 50 % aller Erwachsenen erreichen den optimalen Zielwert von 75 nmol/l. Das IOM legte Ende 2010 für alle Erwachsenen und Kinder ab 9 Jahren eine sichere obere Einnahmedosierung von 4 000 IU pro Tag fest.¹⁵⁾

Bezahlbare Prävention

Die ausreichende Vitamin D-Supplementierung ist aufgrund ihrer bewiesenen Reduktion von Frakturen und Stürzen eine wichtige volksgesundheitliche Strategie, die insbesondere älteren Personen ab

60 Jahren breit empfohlen werden kann. Ein zusätzlicher potenzieller Benefit für das Herz-Kreislauf-System scheint nach den ersten Studien vielversprechend. Dies wäre aus Patienten- und aus volkswirtschaftlicher Sicht eine weitere wichtige Möglichkeit, die Gesundheit der älteren Bevölkerung ökonomisch vertretbar zu stärken. Auch wenn es diesbezüglich für generelle Empfehlungen noch zu früh ist, gilt festzuhalten, dass sich der optimale 25-Hydroxyvitamin D-Zielwert für die Sturz- und Frakturprävention mit den Daten aus den großen Beobachtungsstudien zur Risikoreduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen deckt.

Indikationen für die Bestimmung von Vitamin D

Für die Bestimmung des aktuellen Vitamin D-Spiegels sowie für ein eventuelles Monitoring unter Supplementierung

stehen diverse automatisierte Testformate zur Verfügung. Internationale Empfehlungen sehen eine Bestimmung des 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels bei folgenden Risikogruppen vor:

- Menschen mit Knochenbrüchen nach minimalem Trauma
- ältere Menschen bei denen ein schwerster Vitamin D-Mangel zu erwarten ist (nach Sturzereignis, Knochenbruch)
- Menschen die an einer Malabsorption leiden (z.B. bei entzündlichen Darmerkrankungen)
- Menschen mit schwerem Übergewicht oder dunkler Hautfarbe
- Patienten die bestimmte Anti-Epileptika einnehmen
- Menschen die sich aus medizinischen oder kulturellen/religiösen Gründen nicht der Sonne exponieren können

Literatur:

- 1) EU: http://www.theparliament.com/no_cache/latestnews/news-article/newsarticle/eu-urged-to-help-tackle-vitamin-d-deficiency/ 2010
- 2) Bischoff-Ferrari HA et al: Bone (2008); 42(3), 597-602
- 3) van der Wielen RP et al: Lancet (1995); 346(8969), 207-210
- 4) Boland R: Endocrine Reviews (1986); 7, 434-447
- 5) Bischoff-Ferrari HA et al: J Bone Miner Res (2004); 19(2), 265-269
- 6) Pfeifer M et al: J Bone Miner Res (2000); 15(6), 1113-1118
- 7) Bischoff HA et al: J Bone Miner Res 2003; 18(2): 343-351
- 8) Pfeifer M et al: Osteoporos Int (2008); 16, 16
- 9) Glerup H et al: Calcif Tissue Int (2000); 66(6), 419-424
- 10) Bischoff-Ferrari HA et al: BMJ (2009); 339(1), 339-b3692
- 11) Bischoff-Ferrari HA et al: Arch Intern Med (2009); 169(6), 551-561
- 12) Bischoff-Ferrari HA et al: Osteoporos Int (2010); 21(7), 1121-1132
- 13) Dawson-Hughes B et al: Osteoporos Int (2010); 21(7), 1151-1154
- 14) Michael YL et al: Ann Intern Med (2011); 153(12), 815-825
- 15) Medicine Io: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> 2010
- 16) Bischoff-Ferrari HA et al: Osteoporos Int (2009)
- 17) Bouillon R et al: J Bone Miner Res (2008); 23(7), 974-949
- 18) Bouillon R et al: Endocr Rev (2008); 29(6), 726-776
- 19) Hariharan S et al: J Lab Clin Med (1991); 117(5), 423-429
- 20) Mitsuhashi T et al: J Clin Invest (1991); 87(6), 1889-1895
- 21) Koh E et al: Life Sci (1988); 42(2), 215-223
- 22) Merke J et al: Calcif Tissue Int (1987); 41(2), 112-114
- 23) Li YC et al: J Steroid Biochem Mol Biol (2004); 89-90(1-5), 387-392
- 24) Catalli A et al: Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol (2002); 283(5): L1151-9
- 25) Li YC et al: J Clin Invest (2002); 110(2): 229-238
- 26) Rettig R et al: Eur Heart J (1987); 8(Suppl B), 129-132
- 27) Laragh JH: J Hum Hypertens (1995); 9(6), 385-390
- 28) Fujita T: Intern Med (2001); 40(2), 156-158
- 29) Giovannucci E et al: Arch Intern Med (2008); 168(11), 1174-1180
- 30) Forman JP et al: Hypertension (2007); 19, 19
- 31) Visser M et al: Am J Clin Nutr (2006); 84(3), 616-622; quiz 671-672
- 32) Dobnig H et al: Arch Intern Med (2008); 168(12), 1340-1349
- 33) Ginde AA et al: J Am Geriatr Soc (2009); 57(9), 1595-1603
- 34) Melamed ML: Arch Intern Med (2008); 168(15), 1629-1637
- 35) Zittermann A et al: Clin Chem (2009); 55(6), 1163-1170
- 36) Pilz S et al: Clin Endocrinol (Oxf) (2009); 18, 18
- 37) Krause R et al: Lancet (1998); 352(9129), 709-710
- 38) Chel V et al: Osteoporos Int (2008); 19(5), 663-671
- 39) Trivedi DP et al: BMJ (2003); 326(7387), 469
- 40) Sanders KM et al: JAMA (2010); 303(18), 1815-1822
- 41) Bischoff-Ferrari HA et al: Am J Clin Nutr (2004); 80(3); 752-758
- 42) Beckman MJ et al: Arch Biochem Biophys (1995); 319(2), 535-539
- 43) Kamen DL et al: J Mol Med; 88(5); 441-450
- 44) Bischoff-Ferrari HA et al: Arch Intern Med 2010; 170(9): 813-820



Prof. Dr. med. Heike Bischoff-Ferrari, DrPH
Leiterin Zentrum Alter und Mobilität
Universität Zürich und Stadtspital Waid
SNF-Professorin, Rheumaklinik, Universität
Spital Zürich
Gloriastraße 25
CH 8091 Zürich
00 41 (44) 2 55 26 99
heikeabischoff@aol.com

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

© 2011 Roche Diagnostics. Alle Rechte
vorbehalten.

www.roche.de