

Vitamin D stellt sein Talent für Knochen und Muskeln unter Beweis¹

Heike A. Bischoff-Ferrari^a, Hannes B. Stähelin^b, Robert Theiler^c



Nationales Forschungsprogramm NFP 53
«Muskuloskeletale Gesundheit – chronische Schmerzen»

Hintergrund

Vitamin D hat in den letzten Jahren sein doppeltes Talent in der Prävention von Frakturen und Stürzen bei älteren Menschen bewiesen. Es wirkt auf den Kalziumstoffwechsel und stärkt damit die Knochen. Vitamin D hat aber auch einen direkten Effekt auf die Muskulatur und vermindert so das Sturzrisiko. Es scheint, dass Vitamin D ebenso das Risiko für verschiedene altersassoziierte chronische Erkrankungen wie Krebs oder Herz-Kreislauf-Beschwerden sowie bei jüngeren und älteren Menschen das Risiko für Infektionen positiv beeinflusst. Solche zusätzlichen Wirkungen haben sich bisher überwiegend in Beobachtungsstudien gezeigt – das allerdings konsistent und in verschiedenen Populationen. Trotzdem sollte dieser weitere potenzielle Nutzen von Vitamin D nun in klinischen Interventionsstudien untersucht werden.

Methode und Resultate

Im März 2009 publizierten wir eine Metaanalyse zur Supplementation mit Vitamin D [1]. Der Analyse lagen zwölf qualitativ hochwertige Doppelblindstudien mit 42 279 Studienteilnehmern zugrunde. Um die Adhärenz der Patienten einzubeziehen, berechneten wir für jede Studie die erhaltene Dosis an Vitamin D (Dosisadhärenz). Über alle Studien hinweg gerechnet resultierte eine Reduktion der nichtvertebralen Frakturen um 14 Prozent, wobei sich die Ergebnisse je nach Dosierung signifikant voneinander unterschieden.

Je höher in den Therapiegruppen die Dosierung von Vitamin D und der erreichte 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel waren, desto weniger Frakturen traten auf. Eine separate Analyse ergab, dass die drei niedrig-dosierten Studien (<400 IE am Tag, 9014 Teilnehmer) das Frakturrisiko nicht verminderten (pooled RR = 1,02; 95% CI: 0,92–1,15). Demgegenüber reduzierten die 9 Studien mit einer höheren Dosis Vitamin D (482 bis 770 IE; 33 265 Teilnehmer) das Frakturrisiko für alle nichtvertebralen Frakturen um 20 Prozent (pooled RR = 0,80; 95% CI: 0,72–0,89). Frakturen an den Hüften gingen um signifikante 18 Prozent zurück.

Höher dosiert hatte Vitamin D in verschiedenen Untergruppen stets einen Schutzeffekt – unabhängig davon, ob die Probanden zusätzlich Kalzium erhielten oder nicht (Tab. 1 ↩). Vitamin D wirkt in einer höheren Dosierung kalziumsparend. Das eröffnet besonders in der Prävention von Frakturen bei älteren Personen eine gute klinische Alternative: Monosupplementation mit Vitamin D sowie Kalziumeinnahme über Nahrungsmittel. In dieser

Kombination betrüge die täglich notwendige Kalziummenge nur 700 mg statt 1200 mg, was über natürliche Ernährung etwa mit Milchprodukten durchaus zu erreichen ist. Kalzium ohne Vitamin D sollte gerade bei älteren Menschen nicht mehr eingesetzt werden. Seine Wirkung auf nichtvertebrale Frakturen ist laut einer neuen Studie neutral, das Risiko für Hüftfrakturen nimmt möglicherweise sogar zu [2].

In einer Interventionsstudie vergleichen wir zurzeit zwei Gruppen von Patienten mit unterschiedlichen Dosierungen einer täglichen Vitamin-D-Supplementation (800 IE vs. 2000 IE). Während eines Jahres werden neu auftretende Stürze und Rehospitalisationen erfasst. An der Studie nehmen 173 Patienten teil, die wegen einer Hüftfraktur im Stadtspital Triemli in Zürich behandelt werden. Die Untersuchung soll die Grundlagen für neue Behandlungsrichtlinien liefern, um die muskuloskeletale Frührehabilitation im Akutspital zu etablieren. Die Resultate der Studie sind bis 2010 zu erwarten.

Diskussion

Frakturen bei älteren Personen sind eng mit Muskelschwäche und einem erhöhten Risiko für Stürze verbunden. Mehr als 90 Prozent aller Frakturen im Alter treten als Sturzfolge auf. Über 30 Prozent aller zu Hause lebenden Menschen im Alter von 65 stürzen einmal pro Jahr, unter den Gleichaltrigen im Pflegeheim sind es sogar 50 Prozent oder mehr. Zu schweren Verletzungen kommt es bei 10 bis 15 Prozent aller Stürze, 5 bis 6 Prozent davon sind Frakturen. Stürze stellen einen unabhängigen Risikofaktor für Funktionsverlust und Behinderung bei älteren Menschen dar; 40 Prozent aller Eintritte in ein Pflegeheim erfolgen wegen Stürzen. Die proximale Myopathie gilt als klassisches klinisches Zeichen einer schweren Unterversorgung mit Vitamin D. Sie kann mit Muskelschmerzen einhergehen und ist unter einer Vitamin-D-Therapie innert Wochen reversibel. Eine solche direkte Wirkung von Vitamin D ist deshalb mög-

^a Zentrum Alter und Mobilität, Universität Zürich und Therapeutic Exercise Sciences, Klinik für Rheumatologie und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital Zürich

^b Geriatrische Universitätsklinik Basel, Kantonsspital Basel

^c Klinik für Rheumatologie und Rehabilitation, Stadtspital Triemli, Zürich

¹ Vitamin D: Update Frakturprävention und zusätzliches Potenzial. Projektnummer: 405340-104845.

Tabelle 1. Nichtvertebrale Frakturvermeidung mit Vitamin D.

Analyse/Subgruppen Vitamin D	Frakturvermeidung
Gepoolte Analyse von 3 Studien für die niedrige Dosierung von Vitamin D (340–380 IE/Tag)	+2% Ø
Gepoolte Analyse von 9 Studien für die höhere Dosierung von Vitamin D (482–770 IE/Tag)	-20% Sig.
Gepoolte Subgruppenanalyse für die höhere Dosierung von Vitamin D (482–770 IE/Tag):	
- Vitamin D ₂	-10% Ø
- Vitamin D ₃	-23% Sig.
- Alter 65–74	-33% Sig.
- Alter 75+	-17% Sig.
- Institutionalisierte Personen 65+	-15% Sig.
- Zu Hause lebende Personen 65+	-29% Sig.
- Vitamin D plus Kalzium	-21% Sig.
- Vitamin-D-Haupteffekt	-21% Sig.

Adaptiert von [1]. Copyright® (2009) American Medical Association. Alle Rechte vorbehalten.

lich, weil es in der Muskulatur des Menschen einen Rezeptor gibt, der sehr spezifisch auf Vitamin D reagiert. Es scheint, dass Vitamin D durch eine direkte Bindung an diesen intrazellulären Rezeptor die Proteinsynthese in der Muskulatur fördert. Unabhängig davon begünstigt Vitamin D den Einstrom von Kalzium in die Muskelfaser. In Doppelblindstudien verbesserte Vitamin D über einen Zeitraum von 2 bis 12 Monaten das Gleichgewicht und die Muskelkraft von älteren Menschen.

2004 ergab eine Metaanalyse – basierend auf fünf randomisierten Doppelblindstudien (n = 1237) –, dass Vitamin D das Sturzrisiko einer älteren Person im Vergleich zu Placebo oder Kalzium um 22 Prozent reduziert [3]. Seither wurden zahlreiche, qualitativ hochwertige Studien mit Vitamin D durchgeführt. Alle wiesen nach, dass die Zahl der Stürze schon nach ein paar Monaten zurückging. Ebenso zeigte eine Langzeitstudie über drei Jahre mit 700 IE Vitamin D plus 500 mg Kalzium, dass sich die Häufigkeit von Stürzen bei gesunden älteren Frauen im Alter von mindestens 65 Jahren um 46 Prozent reduziert [4].

In den letzten Jahren erlebte Vitamin D eine wissenschaftliche Renaissance. Grund dafür sind neue Daten, die auf verschiedene nichtskelettale Wirkungen von

Vitamin D hinweisen. Das ist plausibel, zumal der Vitamin-D-Rezeptor in mehreren Organsystemen vorkommt. Laut epidemiologischen Erhebungen könnte ein Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Werte auf 75 nmol/l die Inzidenz aller Karzinome um 17 Prozent und die Krebsmortalität um 29 Prozent vermindern. Das Herzinfarktrisiko ginge um mehr als das Doppelte, das Risiko für Bluthochdruck bei Männern um etwa das Sechsfache und bei Frauen um etwa das Dreifache zurück. Zudem könnten die generelle Mortalität und die Herz-Kreislaufmortalität um das Doppelte gesenkt werden. Eine weitere neue Rolle von Vitamin D liegt möglicherweise in der Prävention von Infekten bzw. der Pathogenese von Immunerkrankungen. Der Vitamin-D-Rezeptor findet sich nämlich auch auf verschiedenen Immunzellen (T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen). Zudem weisen Personen mit einer besseren Vitamin-D-Versorgung weniger Infekte der oberen Luftwege auf.

Weniger als 20 Prozent der älteren Menschen in Europa – bei Hüftbruchpatienten sind es sogar weniger als 5 Prozent – erreichen Vitamin-D-Spiegel, die für eine optimale Knochen- und Muskelgesundheit wünschenswert sind (25-Hydroxyvitamin D von mindestens 75 nmol/l oder 30 ng/ml) [5]. Fälle von schwerem Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxyvitamin D <30 nmol/l oder 12 ng/ml) sind besonders in der älteren Bevölkerung weit verbreitet, unter den Patienten mit akuten Hüftbrüchen sind 50 Prozent davon betroffen [5]. Verglichen mit jüngeren Personen nimmt im Alter die Kapazität der körpereigenen Vitamin-D-Produktion um das Vierfache ab. Altersunabhängige Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel sind etwa eine dunklere Hauttönung, Adipositas, Malabsorption, Leben in einer Institution und konsequente Anwendung von Sonnenschutz (Tab. 2 ☞).

Praktische Schlussfolgerung

Aufgrund der bestehenden Evidenz in der Prävention von Stürzen und Frakturen sollte bei postmenopausalen Frauen und Männern ab 60 Jahren eine generelle Supplementation mit Vitamin D (mindesten 800 IE pro Tag) erwogen werden. Personen mit einem schweren Vitamin-D-Mangel oder solche mit Adipositas benötigen höhere Dosen.

Tabelle 2. Risikofaktoren für den weitverbreiteten Mangel an Vitamin D.

Hauteigene Vitamin-D-Produktion	Vitamin D über Ernährung
Alter: Ältere Personen produzieren 4-mal weniger hauteigenes Vitamin D	Vitamin-D-Quellen in der Ernährung sind rar: Fetter Fisch ist die einzige signifikante Quelle Wildlachs pro Portion = 400 IU Zuchtlachs pro Portion = 240 IU
Hautpigmentierung: Höherer Melaningehalt in der Haut schützt vor der Sonne und führt zu einer verminderten hauteigenen Vitamin-D-Produktion	Malabsorption: z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
Sonnenschutz-Crème: ist wichtig, aber ab Faktor 8 produziert die Haut weniger Vitamin D	Adipositas: Übergewichtige Menschen haben ein grösseres Verteilungsvolumen und daher weniger verfügbares 25-Hydroxyvitamin D
Keine Sonne: Winter in Europa, Leben in einer Institution, Kleidung	Kein Nahrungsmittelzusatz mit Vitamin D in Zentral- und Südeuropa

Ausblick

Vitamin D bildet die Basis, auf der weitere wichtige Elemente in der Osteoporose-Prävention aufgebaut werden können. Dazu gehören Bewegung, ausgewogene Ernährung sowie eine pharmakologische Therapie bei bereits bestehender Osteoporose. Das nichtskelettale Potenzial von Vitamin D ist derzeit noch nicht eindeutig nachgewiesen. Es stellt aber einen vielversprechenden möglichen Zusatzgewinn für die allgemeine Gesundheit dar – auch schon bei jüngeren Erwachsenen.

Die wichtigste Botschaft

Aufgrund der bestehenden Evidenz in der Prävention von Stürzen und Frakturen sollte eine generelle Supplementation mit Vitamin D von mindestens 800 IE pro Tag bei älteren Personen ab 60 Jahren erwogen werden.

Korrespondenz:

Prof. Heike A. Bischoff-Ferrari, DrPH
 Leiterin, Zentrum Alter und Mobilität, Universität Zürich
 Leiterin Therapeutic Exercise Sciences
 Abteilung Rheumatologie und Institut
 für Physikalische Medizin und Rehabilitation
 Universitätsspital Zürich
 Gloriastrasse 25
 CH-8091 Zürich
heike.bischoff@usz.ch

Literatur

- 1 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009; 169(6):551–61.
- 2 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1780–90.
- 3 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett CW, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291(16):1999–2006.
- 4 Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2006;166(4): 424–30.
- 5 Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone.* 2008;42(3):597–602.