

Vitamin-D- und Kalziumsupplementation

Neue Richtlinien und Public-Health-Aspekte

Heike Bischoff-Ferrari^a, Hannes B. Stähelin^b

^a Zentrum Alter und Mobilität, Universität Zürich und Stadtspital Waid, Schweizerische Nationalfonds-Professorin, Rheumaklinik, UniversitätsSpital Zürich

^b Geriatriische Universitätsklinik Basel

Einleitung

Kalzium ist ein wesentlicher Baustein unserer Knochen. Neue Daten zeigen jedoch, dass Kalziumtabletten gezielter zum Einsatz kommen sollten. Zum einen führen Kalziumtabletten als Einzeltherapie zu keiner Verminderung des Frakturrisikos, andererseits kann anhand einer Metaanalyse von Doppelblindstudien eine Zunahme des Herzinfarkttrisikos unter Kalziumtabletten nicht ausgeschlossen werden. Letzteres primär bei Menschen, die über die Ernährung bereits gut mit Kalzium versorgt sind. Daher sollten Kalziumtabletten gezielter zum Einsatz kommen und natürliche Kalziumquellen aus der Ernährung in der Osteoporoseprävention berücksichtigt werden.

Neben einer kalziumreichen Ernährung steht anhand neuerer Empfehlungen für die Knochengesundheit die Vitamin-D-Versorgung im Vordergrund. Derzeitige Richtlinien zur Vitamin-D-Supplementation wurden 2010 vom *Institute of Medicine* (IOM) neu definiert und beziehen sich ausschliesslich auf Endpunkte der Knochengesundheit. Das IOM empfiehlt 600 IE (internationale Einheiten) Vitamin D für alle Altersstufen bis 70 Jahre und 800 IE pro Tag im höheren Alter. Dies unter der Annahme einer beschränkten Sonnenexposition. Das IOM verdoppelt in der neusten Empfehlung die sichere obere Einnahmegrenze bei Erwachsenen von 2000 IE auf 4000 IE pro Tag und setzt die sichere obere Einnahmegrenze bei Kindern, abhängig vom Alter, auf 1000 bis 3000 IE pro Tag. Laut IOM ist ein 25-Hydroxyvitamin-D-Blutwert von 50 nmol/l ausreichend für 97% der Bevölkerung, auch bezogen auf die Knochengesundheit.

2010 definiert die *International Osteoporosis Foundation* (IOF) Vitamin-D-Empfehlungen, die sich primär auf ältere Erwachsene beziehen. Konsistent mit dem IOM empfiehlt die IOF 800 IU Vitamin D am Tag zur Optimierung der Knochengesundheit. Im Gegensatz zum IOM gilt diese Empfehlung generell und unabhängig von der Sonnenexposition ab dem 60. Lebensjahr und bezieht sich auf die evidenzbasierte Wirkung von Vitamin D auf die Prävention von Frakturen und Stürzen. Zudem empfiehlt die IOF einen 25-Hydroxyvitamin-D-Zielwert von 75 nmol/l für eine optimale Fraktur- und Sturzprävention. Der Bericht der *Endocrine Task Force on Vitamin D* der *US Endocrine Society* bestätigt 2011 den Zielwert von 75 nmol/l für eine optimale Fraktur- und Sturzprävention.

Allen Empfehlungen gemeinsam ist, dass ein Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxyvitamin-D <50 nmol/l), der anhand von verschiedenen Studien bei etwa 50% der erwachsenen europäischen Bevölkerung besteht, vermieden wer-

den sollte. Die Empfehlungen zur Menge der Supplementation zur Prävention eines Vitamin-D-Mangels decken sich ebenfalls grösstenteils. Als wesentlicher Unterschied ist der 25-Hydroxyvitamin-D-Zielwert mit 50 nmol/l deutlich niedriger in den Empfehlungen des IOM im Vergleich zu den 75 nmol/l als Zielwert der anderen internationalen Empfehlungen. In diesem Überblick sollen vor allem die praktische Anwendung der neuen Empfehlungen zu Vitamin D und damit verbundene Public-Health-Aspekte besprochen werden.

Kalzium und Knochengesundheit

Die Richtlinien der Schweizer Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO), des *Institute of Medicine* (IOM), der *International Osteoporosis Foundation* (IOF) und der *World Health Organization* (WHO) empfehlen ausnahmslos eine ausreichende Kalziumzufuhr für eine optimale Knochengesundheit, wobei die Zufuhrempfehlungen für Erwachsene zwischen 1000 und 1300 mg pro Tag schwanken. Allen Richtlinien gemeinsam ist, dass immer die gesamte Kalziumzufuhr gemeint ist, also die Kalziumquellen aus der Nahrung die Basis bilden. Gemäss dem IOM-Bericht vom November 2010 wird Kindern zu einer altersabhängigen Kalziumeinnahme von täglich 700 bis 1200 mg geraten; für alle Erwachsenen im Alter von 19 bis 50 Jahren sind es 1000 mg täglich, 1200 mg pro Tag für Frauen ab 51 Jahren und älter, 1000 mg für Männer bis zum 70. beziehungsweise 1200 mg für Männer über dem 70. Lebensjahr. Die sichere obere Einnahmegrenze für Erwachsene wurde vom IOM altersabhängig auf Werte zwischen 2000 und 3000 mg Kalzium pro Tag festgelegt.

2010-IOM-Empfehlungen für Kalzium diskutiert

Die neuesten IOM-Empfehlungen für die verschiedenen Altersgruppen basieren grösstenteils auf Kalzium-Balance-Studien, die sich meist auf kleine Zeiträume von 7 bis 12 Tagen beziehen [1]. Dies ist ein Kritikpunkt, da längerfristige Expositionen mit diesem Studienansatz nicht erfasst werden. Klinische Studien mit den Endpunkten «Knochendichte» oder «Frakturen» würden die neuesten Empfehlungen des IOM nicht unbedingt unterstützen beziehungsweise bei älteren Menschen mit Hüftbruchrisiko sogar Sicherheitsbedenken postulieren. In einer Zusammenfassung der klinischen Interventionsstudien wurden Supplementdosierungen zwi-

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

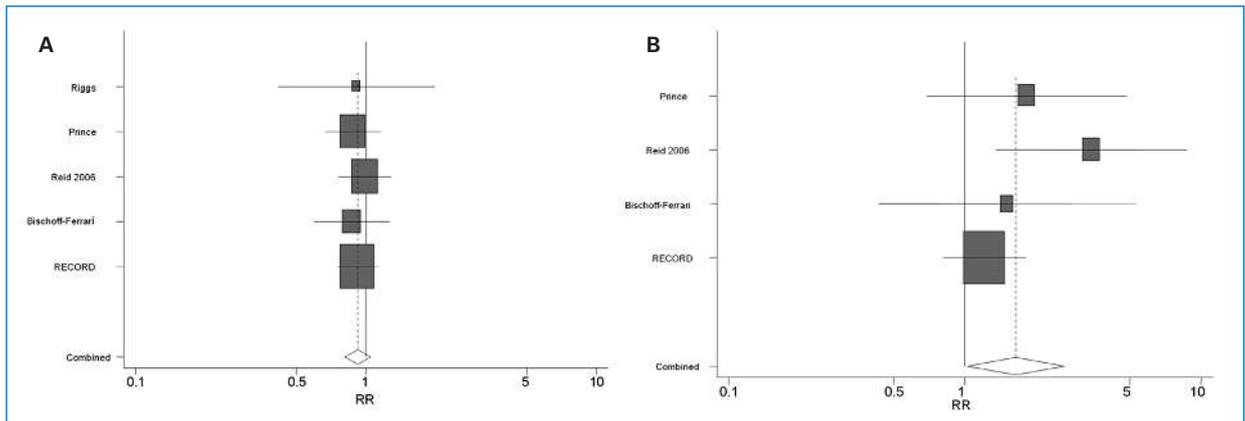


Abbildung 1

Kalziumsupplementation im Vergleich zu Placebo – Ergebnisse aus randomisierten Doppelblindstudien.

A) Nichtvertebrale Knochenbrüche

B) Hüftbrüche

Die Grafiken A und B sind adaptiert nach: Bischoff-Ferrari HA, et al. Calcium Intake and Risk of Hip Fracture in Men and Women: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. Am J Clin Nutr. 2007. Copyright © (2007), Am J Clin Nutrition. All Rights reserved [5].

Die Grafiken bilden die relativen Risiken der einzelnen Studien ab (Raute); der jeweilige Querbalken repräsentiert das 95%-Konfidenz-Intervall.

A: Unter Einbezug von 6740 Studienteilnehmern (Männern und Frauen) aus fünf randomisierten Doppelblindstudien [35, 62–65] war die Kalziumsupplementation (800 bis 1600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo mit einer neutralen Wirkung auf nichtvertebrale Frakturen verbunden (pooled RR = 0,92 [95% CI: 0,81, 1,05]).

B: Unter Einbezug von 6504 Studienteilnehmern (Männern und Frauen) aus vier randomisierten Doppelblindstudien [35, 62–64] war die Kalziumsupplementation (600 bis 1200 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo mit einem 64%igen signifikant erhöhten Hüftbrüchrisiko verbunden (pooled RR = 1,64 [95% CI: 1,02, 2,64]).

schen 500 und 2000 mg Kalzium pro Tag untersucht, die mit 1,66% an der lumbalen Wirbelsäule oder 1,64% an der Hüfte nur mässige Zunahmen der Knochendichte zeigten [2, 3]. Hinsichtlich des wichtigsten Endpunkts «Knochenbruch» konnten zwei Metaanalysen von klinischen Studien im Vergleich zu Placebo keine signifikante Frakturreduktion unter einer Kalziumsupplementation von täglich 800 bis 1600 mg (ohne Vitamin D) nachweisen [4, 5]. In einer Metaanalyse mit vier Doppelblindstudien konnte zudem ein nachteiliger Effekt einer Kalziumsupplementation zwischen 600 und 1200 mg pro Tag auf das Hüftfrakturrisiko nicht ausgeschlossen werden [5]. Jede einzelne dieser vier Doppelblindstudien wies auf ein erhöhtes Hüftbrüchrisiko hin, was insgesamt einem signifikant erhöhten Risiko von 64% entsprach (Abb. 1 ) [5].

Die beschriebenen Daten aus randomisiert und doppelblind durchgeführten Interventionsstudien spiegeln sich auch in der grossen populationsbasierten NHANES-Studie wider, wo sich kein Zusammenhang zwischen einer höheren Kalziumzufuhr und der Knochendichte an der Hüfte zeigen liess. Lediglich bei Frauen mit 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln unter 50 nmol/l korrelierte die höhere Kalziumeinnahme mit der Knochendichte an der Hüfte [6]. Ferner konnte in einer Metaanalyse grosser Kohortenstudien keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der mit der Ernährung aufgenommenen Kalziummenge und dem Hüftbrüchrisiko etabliert werden [5].

Die kalziumsparende Wirkung von Vitamin D (oft wird ja Kalzium mit Vitamin D verabreicht) ist in den neusten IOM-Empfehlungen nicht berücksichtigt. Neuere Studien, die sich mit der Interaktion zwischen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln und der zugeführten Kalzium-

menge beschäftigen, zeigen, dass eine Kalziumaufnahme über 800 mg täglich ab einem mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von etwa 45 nmol/l keinen weiteren Benefit bezüglich Parathormonsuppression [7] oder Knochendichte an der Hüfte [6] bringt. In einer kleinen Interventionsstudie, die eine Supplementation mit Kalzium (1000 mg), Kalzium (1000 mg) plus Vitamin D₂ (1000 IU) und Placebo über fünf Jahre bei 120 Frauen im Alter von 70 bis 80 Jahren verglichen hat, zeigte sich analog, dass eine langfristige Erhaltung der Knochendichte, der Parathormonsuppression und Abnahme des Knochenabbaus nur mit dem Vitamin-D-Zusatz erzielt werden konnte, nicht aber mit einer alleinigen Kalziumgabe ohne Vitamin D [8].

Ein weiterer Kritikpunkt an den neusten IOM-Empfehlungen zur Kalziumeinnahme ist die hoch gewählte sichere obere Einnahmegrenze von 2000 bis 3000 mg Kalzium pro Tag. Neuere Daten von Bolland et al. zum kardiovaskulären Risiko unter einer Kalziumsupplementation [9] sind mit diesen Vorgaben des IOM nicht sicher vereinbar.

Bolland untersuchte in einer Metaanalyse von elf qualitativ hochwertigen klinischen Studien die Wirkung von Kalziumtabletten auf das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko [9]. Die Resultate zeigen, dass Kalziumtabletten in einer Dosierung von täglich 600 bis 1200 mg im Vergleich zu einem Scheinpräparat das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko um 31% signifikant erhöhen, vor allem bei Personen, die bereits über die Ernährung ausreichend (>805 mg/Tag) Kalzium beziehen. Dieses Ergebnis präsentiert sich als konsistent über die Mehrzahl der einbezogenen Studien hinweg. Zudem zeichnet sich ein erhöhtes Risiko für andere Herz-Kreislauf-Ereignisse wie Schlaganfall ab. Obgleich diese Arbeit auf einer sekundären Analyse von Fraktur-

studien beruht und deshalb auch kritisiert wurde, imponiert die Datenlage durch die Konsistenz über die einzelnen Studien und verschiedenen Endpunkte hinweg. Die Metaanalyse von Bolland wird durch eine Langzeitbeobachtung von Lewis et al. bezüglich des Risikos von Herz-Kreislauf-Ereignissen (eine Studie [10], die in der Metaanalyse von Bolland eingeschlossen war) nicht entkräftet. Wichtig zu bemerken ist, dass Ergebnisse von Subgruppenanalysen der Bolland-Metaanalyse ergaben, dass das Herzinfarkttrisiko vor allem bei solchen Personen erhöht war, die bereits über die Nahrung gut mit Kalzium versorgt waren. Dies betraf Personen mit einer ernährungsbedingten Kalziumaufnahme von täglich mehr als 805 mg. Hier war das Herzinfarkttrisiko unter der Kalziumsupplementation um 85% erhöht (RR = 1,85, 95% CI 0,28 bis 2,67), während bei Personen mit einer geringeren ernährungsbedingten Kalziumaufnahme kein Risiko bestand (RR = 0,98, 0,69 bis 1,38, P for interaction 0,01) [9]. Um ein kardiovaskuläres Risiko zu vermeiden, sollte also eine gezielte Kalziumsupplementation bei Personen erfolgen, die ihren Kalziumbedarf nicht über die Ernährung decken können.

Wichtig ist festzuhalten, dass es in der Studie von Bolland um die Einnahme von Kalziumtabletten und nicht um die Nutzung von Kalziumquellen aus der Nahrung ging. Eine kalziumreiche Ernährung über Milchprodukte oder kalziumreiche Mineralwasser ist, wie in grossen Beobachtungsstudien untersucht wurde, nicht mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkt oder Nierensteine verbunden [11, 12].

Kann der Kalziumbedarf nicht über die Ernährung gedeckt werden, was bei älteren Menschen häufig der Fall ist, sollten Kalziumtabletten – wie die Bolland-Daten erkennen lassen – nicht überdosiert werden. Für die Praxis wäre daher eine gezielte Kalziumsupplementierung unter Berücksichtigung der bereits über die Ernährung erfolgenden Kalziumversorgung sinnvoll. Dieser Aspekt ist in der Empfehlung der SVGO berücksichtigt (1000 mg Kalzium insgesamt bezieht sich auf Ernährung + Tabletten). Da in verschiedenen Ernährungskohorten älterer Menschen selten weniger als 500 mg Kalzium täglich über die Ernährung konsumiert werden, sind Kalziumtabletten mit einer Dosierung von mehr als 500 mg pro Tag selten indiziert.

Vitamin D und Knochen-/Muskelgesundheit

Ein schwerer Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxyvitamin-D-Blutwerte <25 nmol/l) führt bei Kindern zu Rachitis und bei Erwachsenen zu einer Osteomalazie [13, 14]. Klinisch gehört neben einer Mineralisationsstörung eine proximal betonte Myopathie, die sich in Schmerzen und Muskelschwäche äussern kann, zu den Symptomen eines schweren Vitamin-D-Mangels [15]. Die Mineralisationsstörung kann zu Knochenschmerzen und Frakturen führen. Bei älteren Erwachsenen führt ein Mangel an Vitamin D zu einem erhöhten Sturz- und Frakturrisiko [16]. In Muskelbiopsien imponiert ein schwerer Vitamin-D-Mangel durch eine Typ-II-Faseratrophie [17]. Typ-II-Muskelfasern erlauben ein schnelles Reagieren und sind für die Sturzprävention essentiell.

Übereinstimmend zeigen zwei kleine klinische Studien bei älteren Menschen eine relative Zunahme der Anzahl und des Durchmessers der schnellen Muskelfasern Typ II unter Vitamin-D-Supplementation [18, 19].

In der Osteoporoseprävention – insbesondere bei älteren Menschen – steht daher eine Optimierung der Vitamin-D-Versorgung im Vordergrund. Vitamin-D-Supplementation führt, wie in Metaanalysen von randomisiert und doppelblind durchgeführten klinischen Interventionsstudien bei älteren Menschen belegt, zu einer etwa 20%igen Verminderung von Stürzen und Frakturen, inklusive Hüftfrakturen [20, 21]. Dieser Benefit war jedoch nur in Studien mit höheren Vitamin-D-Dosierungen nachweisbar, was in den neuen Richtlinien zur Empfehlung von 800 IU Vitamin D am Tag bei älteren Menschen beigetragen hat.

Die Sicherstellung einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung ohne Supplemente ist schwierig, da die haut-eigene Vitamin-D-Produktion via Sonneneinstrahlung von der Jahreszeit, dem Tragen von Sonnenschutz und dem Alter abhängt und Vitamin-D-Quellen in der Ernährung rar sind [22]. Das spiegelt sich in der weit verbreiteten Vitamin-D-Unterversorgung in der Bevölkerung wider. Man geht heute davon aus, dass etwa 50% der Personen aller Altersstufen einen Mangel aufweisen (25-Hydroxyvitamin D <50 nmol/l) und weniger als 30% einen für die Frakturrisiko adäquaten Vitamin-D-Spiegel von 75 nmol/l erreichen [23, 24].

Neue Richtlinien und Knochengesundheit

Die neuesten IOM-Empfehlungen zu Vitamin D aus dem Jahr 2010 beziehen sich primär auf die Knochengesundheit und befürworten eine tägliche Zufuhr von 600 IE Vitamin D für alle Altersstufen bis 70 beziehungsweise 800 IE im höheren Alter – dies unter der Annahme einer beschränkten Sonneneinstrahlung. In der neuesten Empfehlung verdoppelt das IOM die sichere obere Einnahmegrenze von Vitamin D bei Erwachsenen von 2000 auf 4000 IE pro Tag und setzt sie bei Kindern altersabhängig auf 1000 bis 3000 IE pro Tag fest. Laut IOM ist ein 25-Hydroxyvitamin-D-Blutwert von 50 nmol/l ausreichend für 97% der Bevölkerung, auch im Hinblick auf die Knochengesundheit.

Mit der IOM-Empfehlung von 600 bis 800 IE Vitamin D am Tag erreichen die meisten Erwachsenen einen Zielwert von 50 nmol/l 25-Hydroxyvitamin D. Damit ist ein wichtiges Ziel, nämlich die Prävention eines Vitamin-D-Mangels und eine Förderung der Knochengesundheit, gewährleistet. Allerdings erreichen mit dieser Empfehlung weniger als 50% der erwachsenen Bevölkerung einen Wert von 75 nmol/l als Zielwert für eine optimale Prävention von Frakturen und Stürzen [25]. In zwei 2009 publizierten Metaanalysen von Doppelblindstudien war ein Blutwert von 50 nmol/l nicht ausreichend für eine Knochenbruch- oder Sturzprävention, gemessen an den in den Behandlungsgruppen erreichten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln [20, 21]. Auch zeigen epidemiologische Daten aus der populationsbasierten grossen NHANES-Studie, dass die Knochendichte an der Hüfte sowohl bei jüngeren (Alter 20 bis 49) als auch bei älteren (Alter 50+) Erwachsenen weit über einen 25-Hydroxyvitamin-D-Wert von 50 nmol/l hinaus kontinuierlich ansteigt, was

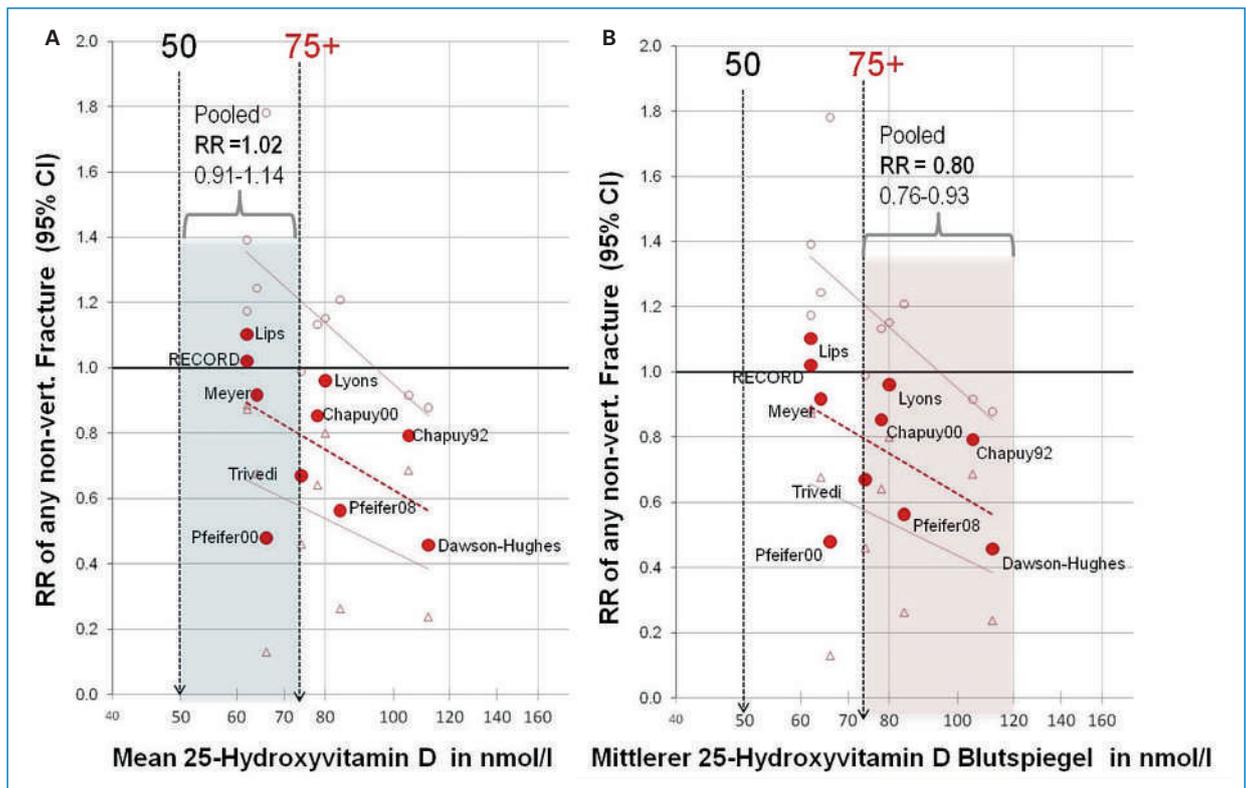


Abbildung 2

Erreichter 25-Hydroxyvitamin-D-Wert in randomisierten und kontrollierten Doppelblindstudien.

A: Risikoreduktion von nichtvertebralen Frakturen in Studien, die in der Therapiegruppe einen Zielwert zwischen 50 und 74 nmol/l erreicht haben. **B:** Risikoreduktion von nichtvertebralen Frakturen in Studien, die in der Therapiegruppe einen Zielwert von mindestens 75 nmol/l erreicht haben. Die dicke gestrichelte Linie in Rot gibt die Trendlinie durch die relativen Risiken der einzelnen Studien an. Die dünnen gestrichelten Linien in Rot geben die Trendlinie durch das 95%-Konfidenz-Intervall der einzelnen Studien an. Die Studien sind mit Namen der Studie oder des Erstautors gekennzeichnet. Darstellung in Anlehnung an die 2009 publizierte Metaanalyse von Bischoff-Ferrari HA, et al. [21].

darauf hinweist, dass der IOM-Zielwert von 50 nmol/l zu niedrig gewählt ist für eine optimale Knochengesundheit bei jüngeren und älteren Erwachsenen [26].

Tatsächlich kam es in keiner verblindeten und randomisiert durchgeführten Studie, die in einer Therapiegruppe einen Mittelwert von 50 nmol/l erreicht hat, zu einer Verminderung des Frakturrisikos (Abb. 2A). Hingegen zeigen drei individuelle Studien [27–29], die einen Zielwert von mindestens 75 nmol/l erreicht haben, eine signifikante Verminderung des Sturzrisikos, unterstützt vom gepoolten Effekt aller Studien in diesem Zielwertbereich (Abb. 2B). Entsprechend empfiehlt die IOF, im Gegensatz zum IOM und unter Berücksichtigung der gleichen wissenschaftliche Daten, einen 25-Hydroxyvitamin-D-Zielwert von 75 nmol/l für optimale Knochenbruchprävention bei Personen im Alter von 60 oder darüber [30].

Neue Richtlinien und Muskelgesundheit

Neben einer positiven Wirkung auf die Knochendichte hat Vitamin D einen unmittelbaren stärkenden Effekt auf die Muskulatur, was neben einer Begünstigung des Kalziumeinstroms in die Muskelzelle durch eine rezeptorvermittelte Stimulation der Muskelproteinsynthese erklärt wurde [31, 32]. Möglicherweise ist dieser Zusatzeffekt für die Frakturreduktion unter Vitamin-D-Supplementation entscheidend, da Stürze den primären Risikofaktor für Frakturen darstellen [33]. Dazu passt, dass es unter Vitamin-D-Supplementen bereits nach zwei bis drei Mo-

naten zu einer signifikanten Reduktion des Sturzrisikos kommt, die Muskulatur also sehr schnell auf eine Vitamin-D-Zufuhr reagiert [20], und dass sich die Frakturreduktion bereits nach etwa sechs Monaten bemerkbar macht, wie Studien mit Vitamin D zeigen – was nicht allein durch eine Verbesserung der Knochendichte erklärt werden kann [28, 29].

Die neuen IOM-Richtlinien schliessen jedoch, dass die Datenlage zu Vitamin D und Sturzprävention inkonsistent sei und weiter evaluiert werden müsse. Die vom IOM durchgeführte Metaanalyse umschloss zwölf randomisierte klinische Studien (n = 14 101) und zeigte unter Einschluss aller zwölf Studien einen signifikanten Effekt auf die Sturzreduktion unter Vitamin D (OR = 0,89; 95% CI 0,80–0,99). Ausserdem zeigte der Grossteil der Subgruppenanalysen einen Benefit, womit Vitamin D in der Sturzprävention klar unterstützt wird. Die Subgruppenanalyse ohne Benefit umschloss vier Studien, die nicht als verlässliche Indikatoren einer Wirkungseffizienz gelten können, da diese Studien entweder niedrig dosiert waren [34], weniger als 50% Adhärenz aufwiesen [35], eine schlechte Qualität der Sturzerfassung hatten [27] oder nur ein grosser Bolus bei älteren Menschen in instabilem Gesundheitszustand untersucht wurde [36].

Zudem wurde in der vom IOM vorgeschlagenen Re-Analyse der 2009-Metaanalyse [20] der acht doppelblind und randomisiert durchgeführten Studien mit

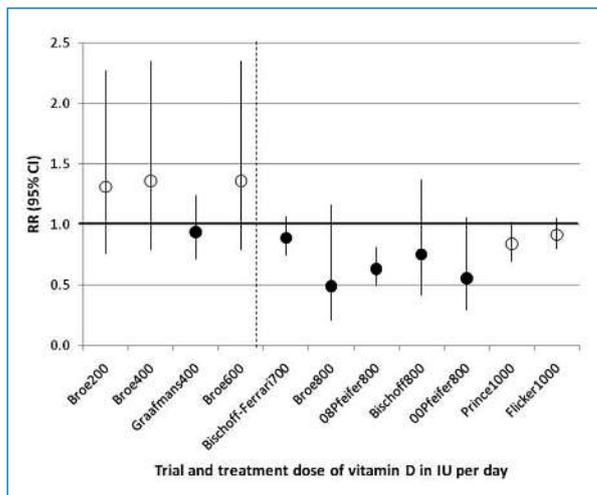


Abbildung 3
 Gefüllte Kreise markieren Studien mit oralem Vitamin D₃ (Cholecalciferol), die offenen Kreise markieren Studien mit oralem Vitamin D₂ (Ergocalciferol). Die gestrichelte Linie zeigt den Schwellenwert der Dosierung. Ab 700 IE Vitamin D pro Tag zeigt sich eine Verminderung des Sturzrisikos. In der höheren Dosis (700–1000 IE Vitamin D pro Tag) reduzierte Vitamin D das Sturzrisiko um 34% (OR = 0,66 [0,53, 0,82]; p = 0,0002), während in der niedrigeren Dosierung keine Sturzreduktion auftrat (OR = 1,14 [0,69, 1,87]; p = 0,61) [37].

einer hochwertigen Sturzerfassung ein Benefit von Vitamin D über alle Studien hinweg bestätigt (OR = 0,73 [0,62, 0,87]; p = 0,0004) [37]. Ferner konnte die Relevanz der Vitamin-D-Dosierung auch in der Re-Analyse bestätigt werden (Abb. 3): In der höheren Dosis (700–1000 IE Vitamin D pro Tag) reduzierte Vitamin D das Sturzrisiko um 34% (OR = 0,66 [0,53, 0,82]; p = 0,0002), während in der niedrigeren Dosierung keine Sturzreduktion auftrat (OR = 1,14 [0,69, 1,87]; p = 0,61). In der Originalpublikation der 2009-Metaanalyse wurde zudem eine Sensitivitätsanalyse aller kontrollierten Studien mit Sturzerfassung durchgeführt: Es wurden insgesamt 15 Studien identifiziert (n = 17 786) und eine nichtsignifikante 7%-Sturzreduktion unter Vitamin D dokumentiert (RR = 0,93; 95% CI 0,87–1,01). Die Autoren konnten die signifikante Variation (Heterogenität) zwischen den 15 Studien über die Dosierung erklären, wobei sich für die höhere Dosierung eine signifikante 8%-Verminderung des Sturzrisikos ergab (700 IE +/Tag; n = 17 281; pooled RR: 0,92 [95% CI, 0,85–1,00]). Ausserdem konnte eine signifikante Variation unter den höher dosierten Studien über die Studienqualität erklärt werden. Zusammenfassend muss die Interpretation des IOM bezüglich der Evidenz zu Vitamin D und Sturzprävention in Frage gestellt werden. Anhand der bestehenden Evidenz reduziert Vitamin D das Sturzrisiko bei älteren Menschen. Dies findet auch Bestätigung in den Empfehlungen der *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) for the U.S. Preventive Services Task Force* [38], den 2010-Richtlinien der *American Geriatric Society/ British Geriatric Society* [39], den 2010-Richtlinien der IOF [30] und den neusten Richtlinien der *US Endocrine Society* [40]. Alle vier Institutionen empfehlen anhand eigener Sichtung der Literatur und zusätzlicher Metaanalyse Vitamin D als evidenzbasierte Strategie zur Sturzprävention.

Neue Richtlinien und nichtskeletale Wirkungen

Eine grosse Anzahl von Beobachtungsstudien, unterstützt von mechanistischen Studien und dem ubiquitären Nachweis des Vitamin-D-Rezeptors in allen wichtigen Organsystemen [41], zeigen zudem eine Assoziation zwischen einem höheren 25-Hydroxyvitamin-D-Blutspiegel von 75 und 110 nmol/l (30–40 ng/ml) in der erwachsenen Bevölkerung und einer verminderten Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [42], der allgemeinen und der Herz-Kreislauf-Mortalität [43] und der Inzidenz von Karzinomerkrankungen [44], insbesondere kolorektalen Karzinomen [45], sowie der Inzidenz von Infekten und Autoimmunerkrankungen [25]. Allerdings fehlen heute grosse klinische Interventionsstudien, die diese Wirkungen und die Langzeitsicherheit höherer Vitamin-D-Dosierungen belegen. Entsprechend wurde in den USA eine grosse klinische Studie (VITAL) mit 2000 IE Vitamin D am Tag initiiert. Analog unterstützt die EU eine grosse Interventionsstudie in Europa (DO-HEALTH), die 2012 beginnen wird und vom Zentrum Alter und Mobilität der Universität Zürich koordiniert wird. Ab Mai 2012 sollen Studienteilnehmer (Menschen im Alter 70+) an den Universitäten Zürich, Basel, Genf, Charité (Berlin), Toulouse, Nürnberg, Innsbruck und Coimbra in die Studie eingeschlossen werden.

Ogleich 25-Hydroxyvitamin-D-Blutwerte über 50 nmol/l für nichtskeletale Endpunkte nicht durch grosse Interventionsstudien belegt sind, überwiegen die wissenschaftlichen Hinweise für einen Benefit, besonders für die Prävention von kolorektalen Karzinomen [46]. Die IOM-Meinung, dass eine geringere Vitamin-D-Einnahme für den Grossteil der amerikanischen Bevölkerung ausreichend ist, basiert auf der Annahme, dass ein Mangel an Evidenz gleichzusetzen ist mit keinem Benefit, was nicht logisch erscheint. Eine alternative Konklusion wäre, dass es eine Unsicherheit bezüglich der definitiven Evidenz höherer 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel und nichtskeletaler Wirkungen von Vitamin D gibt. Die 2011-Richtlinie der *US Endocrine Society* argumentiert daher, dass trotz fehlender grosser Interventionsstudien für nicht-skeletale Endpunkte zahlreiche epidemiologische Studien darauf hinweisen, dass ein Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Zielwert von mindestens 75 nmol/l zusätzliche gesundheitliche Vorteile mit sich bringt wie eine Verminderung des Herz-Kreislauf-Risikos, eine Verminderung des Karzinomrisikos (insbesondere des kolorektalen Karzinomrisikos) sowie eine Verminderung von Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes [40].

Public-Health-Aspekte in der Umsetzung der neuen Vitamin-D-Richtlinien

Mit Vitamin D Kalzium sparen

In einer 2009-Metaanalyse von doppelblind und randomisiert durchgeführten klinischen Studien zeigte sich in der Subgruppenanalyse für die höhere Dosis Vitamin D ein Benefit auf die Frakturvermeidung mit oder ohne zusätzliche Kalziumsupplementation [21]. Letzteres ist am ehesten durch einen kalziumsparenden Effekt von Vitamin D erklärt [47]. Das eröffnet insbesondere in der Frakturprävention älterer Personen eine gute klinische

Alternative, nämlich Vitamin-D-Monosupplementation plus Kalziumeinnahme über natürliche Nahrungsmittelquellen wie Milchprodukten, die neben Kalzium auch Protein liefern. Da Vitamin D in einer höheren Dosierung kalziumsparend wirkt, könnte der Zielwert für die tägliche Kalziumeinnahme von 1200 mg auf etwa 800 mg Kalzium am Tag reduziert werden, was über natürliche Nahrungsmittel durchaus erreicht werden kann [47, 48]. Kalzium ohne Vitamin D sollte anhand neuester Daten in der Frakturprävention älterer Personen nicht mehr eingesetzt werden, da die Wirkung auf nichtvertebrale Frakturen neutral ist und das Hüftbruchrisiko möglicherweise angehoben wird [5].

Die kalziumsparende Wirkung von Vitamin D wird in den neusten IOM-Empfehlungen bezüglich Knochengesundheit nicht berücksichtigt. Neuere Studien, die sich mit der Interaktion zwischen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln und der zugeführten Kalziummenge beschäftigen, zeigen jedoch, dass eine Kalziumaufnahme über 800 mg täglich ab einem mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von etwa 45 nmol/l keinen weiteren Benefit bezüglich Parathormonsuppression [7] oder Knochendichte an der Hüfte [6] bringt, hingegen verbessern sich die Parathormonsuppression [7] und die Knochendichte [6] an der Hüfte mit höheren 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln unabhängig von der Kalziumzufuhr. Dieser Aspekt ist wichtig in der praktischen Umsetzung der neuen Vitamin-D-Empfehlungen.

Einfluss des Behandlungsintervalls

Zu einer Intervallbehandlung mit Vitamin D ist zu bemerken, dass die Halbwertszeit von Vitamin D drei bis sechs Wochen beträgt. Eine tägliche, wöchentliche oder monatliche Gabe einer äquivalenten Dosis ist damit nahezu gleichwertig, um einen Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels zu erreichen (800 IE täglich = 5600 IE wöchentlich = 24000 IE monatlich [49]).

Inwieweit eine Therapie mit Vitamin D in grösseren Intervallen zu einer Knochenbruchprävention beiträgt, wird anhand der heutigen Datenlage kontrovers diskutiert. In einer Studie führte beispielsweise eine orale Supplementierung mit 100000 IE in einem viermonatlichen Intervall zu einer Frakturreduktion [27], während eine orale Gabe von 500000 IE Vitamin D in einem zwölfmonatlichen Intervall keine Frakturreduktion ergab, sondern vielmehr das Risiko für Stürze und Knochenbrüche erhöhte, wie eine kürzlich publizierte Studie berichtete [50]. Warum es bei den frakturgefährdeten älteren Studienteilnehmern unter der hochdosierten Bolustherapie zu einer Zunahme des Risikos kam, bleibt spekulativ. Eine Erklärung könnte eine durch die Vitamin-D-Wirkung ausgelöste schnelle Zunahme der muskulären Funktionsfähigkeit gewesen sein, was eventuell die Chance erhöht hat, unter der neu erlangten Mobilität zu stürzen [51]. Alternativ könnte es unter der hohen Vitamin-D-Dosis zu einem akuten endokrinen und parakrinen Schutzmechanismus mit einem dadurch stimulierten Abbau des aktiven Vitamin-D-Metaboliten gekommen sein, der zu diesem gegenteiligen Effekt beigetragen haben könnte [52].

Im Gegensatz zu einer hochdosierten jährlichen Gabe von Vitamin D führte eine hochdosierte tägliche Vitamin-D-

Gabe (2000 IE/Tag) – im Vergleich zum Standard von 800 IE/Tag – zu einer 39%igen Verminderung der Re-Hospitalisationen im ersten Jahr nach der Hüftfraktur, wie eine ebenfalls kürzlich publizierte doppelblinde randomisierte Studie mit 173 älteren Patienten mit akutem Hüftbruch berichtet [53]. Bei den im Mittel 84-jährigen Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen wurde dieser Effekt vor allem erreicht durch eine signifikante 60%ige Verringerung der Sturz-assoziierten Verletzungen (im Wesentlichen Re-Frakturen) sowie eine 90%ige signifikante Verminderung der schweren Infekte, die zur Re-Hospitalisation geführt haben [53]. In dieser Studie zeigte eine höhere Vitamin-D-Dosis von 2000 IE/Tag verglichen mit 800 IE/Tag keinen Vorteil hinsichtlich des generellen Sturzrisikos [53].

Aus diesen Daten ergibt sich, dass ein wöchentliches und monatliches – bis viermonatliches – Behandlungsintervall in der Prävention von Frakturen möglich ist. Aufgrund der heutigen Datenlage sollte dagegen auf hochdosierte jährliche Behandlungsintervalle verzichtet werden.

Sicherheit

In der neusten Benefit-Risiko-Analyse, die 2010 publiziert wurde, zeigte Vitamin D unter Einbezug aller klinischer Interventionsdaten bei gesunden Erwachsenen kein erhöhtes Risiko bei einer Dosis von täglich 10000 IE am Tag oder einem erreichten Vitamin-D-Spiegel bis 240 nmol/l [25]. Als erster Risikomarker wurde ein Anstieg des Serumkalziumwerts evaluiert. Physiologisch drängt sich bezüglich Sicherheit der oralen Supplementierung ein Vergleich mit der maximalen hauteigenen Vitamin-D-Produktion auf: Ein Ganzkörper-Sonnenbad führt zu einer Vitamin-D-Produktion von 10000 bis 14000 Einheiten [54]. Basierend auf den Daten der Benefit-Risiko-Analyse und unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 2,5 erhöhte das IOM in den neusten Richtlinien die sichere obere Einnahmegrenze von 2000 auf 4000 IE Vitamin D pro Tag für alle Erwachsenen und Kinder ab neun Jahren [1].

Bezüglich Sicherheit scheint zudem anhand einer Vielzahl von Beobachtungsstudien ein 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel zwischen 75 und 110 nmol/l einen schützenden Effekt auf die Herz-Kreislauf-Gesundheit und generelle Mortalität zu haben [42, 55]. Eine Umkehr der positiven Wirkung beim Erreichen von sehr hohen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln wurde anhand neuerer Studien diskutiert. 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel wurden in mehreren grossen epidemiologischen Studien mit der Mortalität korreliert [43, 56–59], wobei die meisten Studien auf eine inverse Beziehung zwischen Mortalität und zunehmenden 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln hinweisen. In zwei Studien zeigte sich allerdings eine U-förmige Beziehung mit einer erhöhten Mortalität im Bereich niedriger, aber auch im Bereich sehr hoher 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel [58, 60]. Bezüglich Interventionsstudien wurden in einer Metaanalyse insgesamt 18 Studien zusammengefasst, die unter Vitamin-D-Supplementierung eine signifikante 7%ige Verminderung des Mortalitätsrisikos aufweisen [61]. Dies war unabhängig von der Dosierung (die Supplementdosis variierte zwischen 300 und 2000 IE pro Tag) [61].

Wann sollte der 25-Hydroxyvitamin-Blutwert gemessen werden?

Die Blutwertbestimmung des 25-Hydroxyvitamin-D-Wertes sollte anhand internationaler Richtlinien nicht als breites Screeningtool zum Einsatz kommen [40]. Anhand der hohen Prävalenz der Unterversorgung wird eine generelle Supplementation ohne vorherige Messung des Blutwertes, und insbesondere bei älteren Menschen, empfohlen. Bei Risikogruppen (z.B. Patienten mit osteoporotischen Frakturen, bei älteren Patienten mit Sturzereignis, Patienten mit Malabsorption – entzündlichen Darmerkrankungen –, Patienten, die sich aufgrund medizinischer oder kultureller Gründe nicht der Sonne exponieren, Patienten, die Anti-Epileptika einnehmen, adipösen Patienten und generell Personen mit einem dunklen Hautton) ist eine Messung jedoch sinnvoll, um sicherzustellen, dass der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel optimal korrigiert werden kann. Personen mit einem schweren Vitamin-D-Mangel (häufig bei älteren Personen mit Hüftfraktur, adipösen Menschen und Personen mit dunkler Hautfarbe) brauchen oft mehr als 800 IE Vitamin D pro Tag, um einen Zielwert von 75 nmol/l zu erreichen.

In eine Studie bei älteren Hüftbruchpatienten erreichten über 70% der im Mittel 84-Jährigen nach zwölf Monaten einen Wert von 75 nmol/l unter einer täglichen Gabe von 800 IE Vitamin D und über 90% unter 2000 IE Vitamin D pro Tag [53]. Wichtig ist die Adhärenz. In dieser Studie lag die Adhärenz nach zwölf Monaten bei über 90%. Um den Erfolg einer begonnenen Therapie zu beurteilen, könnte der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel nach 6–12 Wochen kontrolliert werden. Als Faustregel gilt, dass die tägliche Aufnahme von 400 IE Vitamin D den Spiegel um etwa 10 nmol/l erhöht.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die Vitamin-D-Supplementation anhand der neusten Richtlinien eine wichtige evidenzbasierte volksgesundheitliche Strategie, um die Knochen-

gesundheit in allen Altersstufen zu fördern und das Fraktur- und Sturzrisiko bei älteren Menschen zu vermindern. Potentielle zusätzliche Wirkungen von Vitamin D auf Herz-Kreislauf-Gesundheit, Krebsprävention und Immunsystem finden in Beobachtungsstudien, mechanischen Studien und kleinen Interventionsstudien Unterstützung, sind aber aktuell aufgrund fehlender grosser Interventionsstudien nicht bewiesen. Konsistent über alle Wirkungen hinweg erscheint das Erreichen einer 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration zwischen 75 und 110 nmol/l am vorteilhaftesten. Anhand der neusten Richtlinien des IOM sollte minimal ein Zielwert von 50 nmol/l erreicht werden, was bei den meisten Erwachsenen mit der empfohlenen Vitamin-D-Supplementation von 600 bis 800 IE pro Tag erreicht werden kann.

Kalzium ist weiterhin wichtig für die Knochengesundheit, jedoch sollten Kalziumsupplemente ohne Vitamin D zur Frakturverminderung nicht mehr zum Einsatz kommen. Kalzium sollten gezielt zum Einsatz kommen unter Berücksichtigung der Kalziumquellen aus der Ernährung. Vitamin D spart zudem Kalzium, so dass unter einer Vitamin-D-Supplementation die tägliche Zieldosis von Kalzium auf insgesamt 800 mg vermindert werden könnte. Insbesondere für ältere Menschen sind Kalziumquellen aus der Ernährung (z.B. Milchprodukte, kleine Fische wie Sardinen, Nüsse) wertvoll, weil zusätzlich zum Kalzium auch hochwertige Proteine aufgenommen werden, die ebenfalls wichtig sind für eine gute Knochen- und Muskelgesundheit.

Korrespondenz:

Prof. Heike A. Bischoff-Ferrari, Dr. PH
Leiterin, Zentrum für Alter und Mobilität
Universität Zürich und Stadtspital Waid
SNF-Professorin, Rheumaklinik und Institut
für Physikalische Medizin
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
[heikeabischoff\[at\]aol.com](mailto:heikeabischoff[at]aol.com)

Literatur

Die Literaturliste finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

Vitamin-D- und Kalziumsupplementation / Supplémentation en vitamine D et en calcium

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Medicine Io 2010 Dietary Reference Ranges for Calcium and Vitamin D. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>.
2. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G 2002 Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* **23**(4):552-9.
3. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Hamel C, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G 2004 Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* **1**(1):CD004526.
4. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A 2007 Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* **370**(9588):657-66.
5. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, Specker B, Orav JE, Wong JB, Staehelin HB, O'Reilly E, Kiel DP, Willett WC 2007 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* **86**(6):1780-90.
6. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett WC 2009 Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* **24**(5):935-42.
7. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G 2005 Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* **294**(18):2336-41.
8. Zhu K, Devine A, Dick IM, Wilson SG, Prince RL 2008 Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **93**(3):743-9.
9. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR 2010 Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* **341**:c3691.
10. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL 2010 Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*.
11. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ 1997 Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* **126**(7):497-504.
12. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, Hu FB, Engberink MF, Willett WC, Geleijnse JM Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* **93**(1):158-71.
13. Holick MF, Chen TC 2008 Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* **87**(4):1080S-6S.
14. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I 2008 Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* **88**(2):500S-506S.
15. Schott GD, Wills MR 1976 Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* **1**(7960):626-9.
16. Bischoff-Ferrari HA, Staehelin HB 2008 Importance of vitamin D and calcium at older age. *Int J Vitam Nutr Res* **78**(6):286-92.
17. Boland R 1986 Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* **7**(4):434-48.
18. Sorensen OH, Lund B, Saltin B, Andersen RB, Hjorth L, Melsen F, Mosekilde L 1979 Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Lond)* **56**(2):157-61.

19. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K 2005 Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* **20**(3):187-92.
20. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J 2009 Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **339**(1):339:b3692.
21. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J 2009 Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **169**(6):551-61.
22. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF 2007 Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* **460**(2):213-7.
23. Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, Cornuz J, Rickenbach M, Paccaud F, Burckhardt P 1992 Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* **56**(3):537-42.
24. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA 1995 Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* **346**(8969):207-10.
25. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC 2010 Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* **21**(7):1121-32.
26. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B 2004 Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* **116**(9):634-9.
27. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT 2003 Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* **326**(7387):469.
28. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ 1992 Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* **327**(23):1637-42.
29. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE 1997 Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* **337**(10):670-6.
30. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N 2010 IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* **21**(7):1151-4.
31. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W 2004 Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* **19**(2):265-9.
32. Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK, Morris E, Harris SS, Bischoff-Ferrari HA, Fielding RA, Dawson-Hughes B 2010 Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *J Mol Histol* **41**(2-3):137-42.
33. Cummings SR, Nevitt MC 1994 Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int* **4** **Suppl 1**:67-70.
34. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P 1996 Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* **143**(11):1129-36.
35. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA 2005 Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **365**(9471):1621-8.
36. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID 2003 A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* **51**(3):291-9.
37. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Kiel DP, Dawson-Hughes B 2011 Re: Fall prevention with Vitamin D. Clarifications needed. <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3692/reply>.
38. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R 2011 Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the u.s. Preventive services task force. *Ann Intern Med* **153**(12):815-25.

39. AGS/BGS 2010 AGS / BGS Guidelines on Fall Prevention in older Persons. http://www.americangeriatrics.org/files/documents/health_care_pros/Falls.Summary.Guide.pdf.
40. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM 2011 Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **96**(7):1911-30.
41. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W 2008 Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* **23**(7):974-9.
42. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB 2008 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* **168**(11):1174-80.
43. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Wehrauch G, Maerz W 2008 Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* **168**(12):1340-9.
44. Giovannucci E 2008 Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Adv Exp Med Biol* **624**:31-42.
45. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF 2007 Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* **32**(3):210-6.
46. Giovannucci E 2007 Epidemiological evidence for vitamin D and colorectal cancer. *J Bone Miner Res* **22 Suppl 2**:V81-5.
47. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A 2003 Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* **22**(2):142-6.
48. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett WC 2008 Dietary Calcium and Serum 25-hydroxyvitamin D Status in Relation to Bone Mineral Density Among U.S. Adults. *J Bone Miner Res* **29**:29.
49. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P 2008 Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* **19**(5):663-71.
50. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC 2010 Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* **303**(18):1815-22.
51. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B 2004 Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* **80**(3):752-8.
52. Beckman MJ, Johnson JA, Goff JP, Reinhardt TA, Beitz DC, Horst RL 1995 The role of dietary calcium in the physiology of vitamin D toxicity: excess dietary vitamin D3 blunts parathyroid hormone induction of kidney 1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* **319**(2):535-9.
53. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, Orav EJ, Stahelin HB, Willett WC, Can U, Egli A, Mueller NJ, Looser S, Bretscher B, Minder E, Vergopoulos A, Theiler R 2010 Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* **170**(9):813-20.
54. Vieth R 2007 Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res* **22 Suppl 2**:V64-8.
55. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN 2008 Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* **52**(5):828-32.
56. Visser M, Deeg DJ, Puts MT, Seidell JC, Lips P 2006 Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr* **84**(3):616-22; quiz 671-2.
57. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA, Jr. 2009 Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *J Am Geriatr Soc* **57**(9):1595-603.
58. 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* **168**(15):1629-37.
59. Zittermann A, Schleithoff SS, Frisch S, Gotting C, Kuhn J, Koertke H, Kleesiek K, Tenderich G, Koerfer R 2009 Circulating calcitriol concentrations and total mortality. *Clin Chem* **55**(6):1163-70.
60. Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundstrom J, Berglund L, Arnlov J, Hellman P, Blomhoff R, Wolk A, Garmo H, Holmberg L, Melhus H Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* **92**(4):841-8.
61. Autier P, Gandini S 2007 Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **167**(16):1730-7.

62. Reid IR, Bolland MJ, Grey A 2008 Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* **19**(8):1119-23.
63. Bischoff-Ferrari HA, Rees JR, Grau MV, Barry E, Gui J, Baron JA 2008 Effect of calcium supplementation on fracture risk: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* **87**(6):1945-51.
64. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM 2006 Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* **166**(8):869-75.
65. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ, 3rd 1998 Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* **13**(2):168-74.