



## **Stellungnahme**

# **Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten**

**Jakob Linseisen, Angela Bechthold, Heike A. Bischoff-Ferrari,  
Birte Hintzpeter, Eva Leschik-Bonnet, Jörg Reichrath, Peter Stehle,  
Dorothee Volkert, Günther Wolfram, Armin Zittermann**

Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE), Godesberger Allee 18, 53175 Bonn, mit Förderung des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages.

© 2011 Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.

### **Wichtiger Hinweis**

Die Erkenntnisse der Wissenschaft, speziell auch der Ernährungswissenschaft und der Medizin, unterliegen einem laufenden Wandel durch Forschung und klinischen Erfahrung. Autoren, Redaktion und Herausgeber haben die Inhalte des vorliegenden Werkes mit größter Sorgfalt erarbeitet und geprüft und die Ratschläge sorgfältig erwogen, dennoch kann eine Garantie nicht übernommen werden. Eine Haftung für Personen-, Sach- und Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

## Autoren

### **PD Dr. Jakob Linseisen**

Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München

### **Dipl. oec. troph. Angela Bechthold**

Referat Wissenschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.

### **Prof. Dr. Heike A. Bischoff-Ferrari**

Zentrum Alter und Mobilität, UniversitätsSpital Zürich und Stadtspital Waid  
Klinik für Rheumatologie und Institut für Physikalische Medizin, UniversitätsSpital Zürich

### **Dr. Birte Hintzpeter**

Fachgebiet 24, Gesundheitsberichterstattung, Robert Koch-Institut

### **Dr. Eva Leschik-Bonnet**

Referat Wissenschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.

### **Prof. Dr. Jörg Reichrath**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

### **Prof. Dr. Peter Stehle**

Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Universität Bonn

### **Prof. Dr. Dorothee Volkert**

Institut für Biomedizin des Alterns, Universität Erlangen-Nürnberg

### **Prof. Dr. Günther Wolfram**

Department für Lebensmittel u. Ernährung, TU München

### **Prof. Dr. Armin Zittermann**

Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen

## Kontakt

Dipl. oec. troph. Angela Bechthold

Referat Wissenschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.

Godesberger Allee 18, 53175 Bonn

Tel.: 0228/3776-621, Fax: 0228-3776-800, bechthold@dge.de

## Inhalt

Seite

<b>1 Einleitung und Zielsetzung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Endogene Vitamin D-Synthese und Stoffwechsel</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Vitamin D-Versorgung in Deutschland</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Präventive Wirkung von Vitamin D</b> .....	<b>11</b>
<b>4.1 Stürze und Funktionalität des Bewegungsapparates</b> .....	<b>11</b>
<b>4.2 Frakturen</b> .....	<b>21</b>
<b>4.3 Krebskrankheiten</b> .....	<b>25</b>
<b>4.4 Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Krankheiten</b> .....	<b>32</b>
4.4.1 Vitamin D und Diabetes mellitus Typ 2 .....	32
4.4.2 Vitamin D und Bluthochdruck und kardiovaskuläre Krankheiten .....	33
<b>4.5 Gesamtmortalität</b> .....	<b>37</b>
<b>5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen</b> .....	<b>39</b>

## 1 Einleitung und Zielsetzung

J. Linseisen, G. Wolfram

Unter den Vitaminen nimmt das Vitamin D eine Sonderstellung ein, da es sowohl mit der Nahrung aufgenommen als auch im Körper mit Hilfe von UVB-Licht gebildet werden kann. Die beiden wichtigsten Formen des fettlöslichen Vitamins sind Vitamin D<sub>3</sub> (auch Cholecalciferol, Colecalciferol oder Calciol) und Vitamin D<sub>2</sub> (Ergocalciferol). Während Vitamin D<sub>3</sub> in der Haut gebildet (s. Kap. 2) oder über tierische Lebensmittel aufgenommen wird, gelangt Vitamin D<sub>2</sub> über pflanzliche Lebensmittel in den Körper. Beide Vitamin D-Formen werden in der Leber zunächst in 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] umgewandelt, in der Niere und anderen Geweben wird schließlich die aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Calcitriol) sowie 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>] gebildet.

Die Funktion von 1,25-Dihydroxyvitamin D in der Regulation des Calcium- und Phosphat-haushalts ist lange bekannt. Die klassischen Krankheitsbilder einer unzureichenden Vitamin D-Versorgung, Rachitis im Kindesalter und Osteomalazie im Erwachsenenalter, zeigen die Bedeutung für und enge Verbundenheit mit dem Calciumhaushalt beziehungsweise dem Knochenstoffwechsel. Für 1,25-Dihydroxyvitamin D sind weitere Funktionen gezeigt, die in aller Regel auf der Beeinflussung der Bildung wichtiger Proteine basieren. Es sind mehr als 6000 Gene bekannt, deren Expression das Vitamin D-Hormon mit beeinflusst (Nagpal et al. 2005). In der Folge werden biologische Wirkungen beobachtet, die bei der Entstehung – und damit auch Prävention – von chronischen Krankheiten eine Rolle spielen könnten. Entsprechende Hinweise gibt es etwa für Krebskrankheiten, kardiovaskuläre Krankheiten oder Diabetes mellitus. Die Frage, ob beim Menschen eine ursächliche Beziehung zwischen der Vitamin D-Versorgung und dem Auftreten bestimmter chronischer Krankheiten sowie Stürzen und Knochenfrakturen oder dem vorzeitigem Tod nachgewiesen werden kann, ist jedoch weiter in der Diskussion.

Wenige Lebensmittel enthalten Vitamin D in bedeutenden Mengen, dazu gehören insbesondere Fettfische und in deutlich geringerem Maße Leber, Margarine (mit Vitamin D angereichert), einige Pilze und Eigelb. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. empfiehlt derzeit (Stand: September 2011) in den D-A-CH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr (DGE et al. 2008)<sup>1</sup> eine tägliche Zufuhr von Vitamin D in Höhe von 5 µg für Kinder und Erwachsene; das entspricht 200 Internationalen Einheiten (IE). Für Säuglinge (bis 12 Monate) und ältere Menschen (≥ 65 Jahre) werden 10 µg (400 IE) pro Tag empfohlen. Diese Referenzwerte berücksichtigen Annahmen zur UVB-Exposition der Bevölkerung und die verringerte Syntheseleistung der Haut im höheren Alter. In dem Maße, wie die endogene Synthese zurückgeht, steigt die Bedeutung der alimentären Vitamin D-Zufuhr an.

Als geeignete Messgröße für die gesamte Vitamin D-Versorgung (endogen und exogen) hat sich die Konzentration von 25-Hydroxyvitamin D im Blutplasma etabliert. Die Grenze für eine unzureichende Versorgung wird bei 25 nmol/l (10 ng/ml) gesehen, dagegen ist die Frage

nach dem optimalen Bereich bisher nicht klar beantwortet. Die Antwort hängt insbesondere von der Bewertung der wissenschaftlichen Beweislage zum Einfluss von Vitamin D auf die Prävention chronischer Krankheiten ab.

Ziel dieser Stellungnahme ist es, die wissenschaftliche Evidenz zum ursächlichen Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Versorgung und dem Auftreten von chronischen Krankheiten darzustellen und zu bewerten. Die Ergebnisse sollen als Grundlage für die Aktualisierung der D-A-CH-Referenzwerte für Vitamin D<sup>1</sup> dienen.

Bei der Evidenzbewertung zur präventiven Wirkung von Vitamin D orientiert sich die Arbeitsgruppe am Vorgehen zur Erstellung der evidenzbasierten Leitlinien der DGE ([www.dge.de/leitlinie](http://www.dge.de/leitlinie)). Im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme werden Querschnittstudien nicht als geeignete Evidenzbasis angesehen und fließen somit nicht in die Evidenzbewertung ein.

## Literatur

Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt a. d. Weinstraße, 1. Auflage, 3. korrigierter Nachdruck (2008)

Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 662-87

---

<sup>1</sup> Aktualisierung vom Dezember 2011 s. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.): Referenzwerte für die Vitamin D-Zufuhr. Bonn, 2011. [www.dge.de](http://www.dge.de)

## 2 Endogene Vitamin D-Synthese und Stoffwechsel

J. Reichrath, P. Stehle

### Vitamin D<sub>3</sub>-Synthese in der humanen Haut

Vitamin D<sub>3</sub>, der Vorläufer des biologisch aktiven Vitamin D-Metaboliten 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, entsteht in der menschlichen Haut unter dem Einfluss von Sonnenlicht (UVB [280-320 nm]) aus 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) (Holick 2007, Reichrath 2009, Trémezaygues 2009). 7-DHC wird im Körper aus Cholesterin gebildet. Unter unseren Lebensbedingungen bei regelmäßigem Aufenthalt im Freien stammen schätzungsweise 80 bis 90 % des Vitamin D im Körper aus der endogenen Synthese in der Haut, etwa 10 bis 20 % des Vitamin D werden mit der Nahrung aufgenommen (Holick 2007, Trémezaygues 2009).

Insgesamt sind mindestens 9 enzymatische Reaktionen an der UV-induzierten kutanen Synthese von Vitamin D beteiligt, hierunter 4 photoreversible Reaktionen und eine nicht reversible Phototransformation (Lehmann et al. 2001, Schlumpf et al. in press). Neben anderen Faktoren, wie der Dauer der UV-Exposition und der Fläche des exponierten Hautareals, hängt die Bildung von Vitamin D in der Haut wesentlich von Wellenlänge und Dosis der UV-Strahlung ab, u. a. auch von dem Verhältnis von UVB- (280-320 nm) zu UVA-Strahlung (320-380 nm) (Holick et al. 1980). Die Epidermis ist mit ihren Lipidschichten, dem enthaltenen Pigment und der Konzentration an 7-DHC hauptverantwortlich für die Effizienz und die interindividuellen Unterschiede in der Vitamin D<sub>3</sub>-Synthese in menschlicher Haut (Holick 2007, Holick et al. 1980, Bikle et al. 1986).

Auch das Lebensalter spielt eine wesentliche Rolle – die Vitamin D-Synthese-Leistung der Haut nimmt mit dem Alter deutlich ab und kann auf weniger als die Hälfte reduziert sein (MacLaughlin et al. 1985). Neben der abnehmenden Hautdicke mit dem Alter (Needs et al. 1993) wird ein reduzierter 7-DHC-Gehalt als möglicher Grund für die in der Altershaut verminderte Vitamin D-Synthese angesehen (MacLaughlin et al. 1985). Holick et al. (1989) berichteten, dass bei jüngeren Probanden (20 - 30 Jahre, n = 6) eine einzelne UV-Ganzkörperbestrahlung einen deutlich stärkeren Anstieg der 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration bewirkt [von 6,5 nmol/l (2,6 ng/ml) auf 75 nmol/l (30 ng/ml)] als bei älteren Probanden [62 - 80 Jahre, n = 6; Anstieg von 2,3 nmol/l (1,5 ng/ml) auf 19 nmol/l (7,6 ng/ml)].

In den meisten Regionen der Erde genügt kurzzeitige und begrenzte Sonnenlichtexposition, um eine ausreichende Vitamin D-Synthese zu erzielen (Holick 2007). In Deutschland wird ca. 6 Monate im Jahr ein UV-Index von 3<sup>2</sup> unterschritten und eine ausreichende Vitamin D-

---

<sup>2</sup> Der UV-Index ist ein international festgelegtes Maß für die höchste sonnenbrandwirksame Bestrahlungsstärke, die von der Sonne während des Tages auf einer horizontalen Fläche hervorgerufen wird. Je höher der UV-Index ist, desto schneller kann bei ungeschützter Haut ein Sonnenbrand auftreten. Ein UV-Index von 3 bis 5 gilt als mittlere Bestrahlungsstärke. Am Äquator beträgt der UV-Index bei

Synthese ist damit nicht gewährleistet (Zittermann 2010). Die Exposition des Körpers in Badekleidung mit einer minimalen Erythemdosis (MED) Sonnenstrahlung – jener UV-Dosis, die eine gerade sichtbare Hautrötung hervorruft – entspricht nach Schätzungen in etwa der oralen Einnahme von 10 000 bis 25 000 IE (250 bis 635 µg) Vitamin D (Holick 2007). Deshalb wird von einigen Autoren die Exposition von weniger als 18 % der Körperoberfläche (z. B. Hände, Arme und Gesicht) 2- bis 3-mal pro Woche mit einer Dosis von bis zu ein Drittel oder der Hälfte der MED im Frühjahr, Sommer und Herbst als ausreichend angesehen, um eine suffiziente Vitamin D-Versorgung zu gewährleisten (etwa 5 Minuten für Personen mit Hauttyp II<sup>3</sup> in Boston, USA, das auf dem 42. Breitengrad – auf ähnlicher Höhe wie Barcelona – liegt, im Juli zur Mittagszeit) (Holick 2007).

### Vitamin D-Stoffwechsel

Das in der Haut gebildete oder mit der Nahrung aufgenommene Vitamin D gelangt über die Blutbahn [gebunden an Vitamin D-bindendes Protein (DBP)] zur Leber, wo es durch ein Cytochrom P450 Enzym, die Vitamin D-25-Hydroxylase (CYP27A1), in C-25-Position ein erstes Mal hydroxyliert wird (Holick 2007). 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] ist der Hauptmetabolit des Vitamin D im Blutplasma (Holick 2007). Im Tubulusapparat der Niere erfolgt eine zweite Hydroxylierung in C-1-Position durch ein weiteres Cytochrom P450 Enzym, die 25-Hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP27B1) (Holick 2007). Dadurch entsteht 1,25-Dihydroxyvitamin D, der biologisch aktive Metabolit des Vitamin D (Holick 2007, Trémezaygues 2009). Während die Hydroxylierung in C-25-Position in der Leber im Alter nicht beeinträchtigt zu sein scheint (Harris & Dawson-Hughes 2002), ist die Fähigkeit zur Hydroxylierung in C-1-Position durch altersbedingte Funktionseinschränkungen der Niere vermutlich reduziert, wobei die Nierenfunktion sehr stark eingeschränkt sein muss (Armbrecht et al. 1980, Gallagher et al. 2007).

Die Konzentration des 1,25-Dihydroxyvitamin D im Blut wird über einen Rückkopplungsmechanismus durch 1,25-Dihydroxyvitamin D selbst (über eine Induktion des 1,25-Dihydroxyvitamin D-metabolisierenden Enzyms [1,25-Dihydroxyvitamin D-24-Hydroxylase, CYP24A1]), sowie über Parathormon (Parathyrin, PTH), Calcium und verschiedene Cytokine wie Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) oder Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) reguliert (Holick 2007, Holick 2003). Lange Zeit wurde angenommen, dass nur die Niere in der Lage ist, 25-Hydroxyvitamin D in die aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D umzuwandeln. *In vitro*-Versuche und Studien an nephrektomierten Patienten haben inzwischen aber gezeigt, dass auch zahlreiche extrarenale Zellen, u. a. Keratinozyten, Monozyten, Makrophagen, Osteoblasten, Prostata- und Dickdarmzellen durch die Expression der 1 $\alpha$ -Hydroxylase befähigt sind, 25-Hydroxyvitamin D in die aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D zu verwandeln (Holick 2007, Bikle et al. 1994, Lehmann et al. 1999). In Keratinozyten konnte sowohl die 1 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP27B1) als auch die 25-Hydroxylase (CYP27A1) nachgewiesen werden (Lehmann et al. 1999, Fu et al. 1997, Seifert et al. 2009). Damit besitzen Keratinozyten die enzymatischen

---

unbedecktem Himmel auf Meereshöhe etwa 12, in Deutschland im Sommer bis zu 8 (Quelle und weitere Informationen: [www.bfs.de/de/uv/uv2/uv\\_messnetz/uvi](http://www.bfs.de/de/uv/uv2/uv_messnetz/uvi)).

<sup>3</sup> Hauttypen-Einteilung nach Fitzpatrick (1988)

Voraussetzungen zur vollständigen Synthese von 1,25-Dihydroxyvitamin D aus 7-DHC. Dies konnte durch Lehmann et al. (2001) auch an einem *in vivo*-Hautmodell bestätigt werden. Das in extrarenalen Geweben gebildete 1,25-Dihydroxyvitamin D wird nach heutiger Auffassung überwiegend nicht ins Blut abgegeben und ist nicht an der Regulation des Knochen- und Calciumstoffwechsels beteiligt, sondern reguliert ortsständig neben Proliferation und Differenzierung eine Vielzahl von gewebsspezifischen Funktionen (Holick 2007).

Der Abbau von 1,25-Dihydroxyvitamin D wird in den Zielzellen und in den Nierentubuluszellen über eine dritte Hydroxylierung in C-24-Position durch ein weiteres Cytochrom P450 Enzym, die 24-Hydroxylase (CYP24A1), eingeleitet (Holick 2007). Es entsteht 24,25-Dihydroxycholecalciferol, welches biologisch nur schwach wirksam ist (Holick 2007, Henry 2001). Nach heutigem Kenntnisstand hat 1,25-Dihydroxyvitamin D eine 100- bis 1000-fach höhere biologische Aktivität als andere bekannte natürliche Vitamin D-Metabolite (Holick 2007).

Diese Stoffwechselschritte gelten für Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> gleichermaßen. Die biologische Wirksamkeit von Vitamin D<sub>2</sub>, das ausschließlich aus pflanzlichen Lebensmitteln stammt, ist allerdings möglicherweise geringer als die von Vitamin D<sub>3</sub> (Trang et al. 1998).



## Literatur

- Armbrecht HJ, Zenser TV, Davis BB. Effect of age on the conversion of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by kidney of rat. *J Clin Invest* 1980; 66: 1118-23
- Bikle DD, Halloran BP, Riviere JE. Production of 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by perfused pig skin. *J Clinical Invest* 1994; 102: 796-8
- Bikle DD, Neumanic MK, Gee E, Elias P: 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> production by human keratinocytes. *J Clinical Invest* 1986; 78: 557-66
- Fitzpatrick TB: The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869-71
- Fu GK, Lin D, Zhang MY et al.: Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1961-70
- Gallagher JC, Rapuri P, Smith L. Falls are associated with decreased renal function and insufficient calcitriol production by the kidney. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 610-3
- Harris SS, Dawson-Hughes B. Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D<sub>3</sub>. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 357-62
- Henry HL: The 25(OH)D/1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-24R-hydroxylase: a catabolic or biosynthetic enzyme? *Steroids* 2001; 66: 391-8
- Holick MF: Vitamin D deficiency. *NEJM* 2007; 357: 266-81
- Holick MF. Evolution and function of Vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003; 164: 3-28
- Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB et al.: Photosynthesis of previtamin D<sub>3</sub> in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980; 210: 203-5
- Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2: 1104-5
- Lehmann B, Genehr T, Knuschke P et al.: UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1alpha25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in an in vitro human skin equivalent model. *Journal of Investigative Dermatology* 2001; 117: 1179-85
- Lehmann B, Tiebel O, Meurer M: Expression of vitamin D<sub>3</sub> 25-hydroxylase (CYP27) mRNA after induction by vitamin D<sub>3</sub> or UVB radiation in keratinocytes of human skin equivalents-a preliminary study. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 507-10
- MacLaughlin J, Holick MF: Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536-8
- Needs AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C: Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 882-5
- Reichrath J: Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency? *Br J Dermatol* 2009; 161 Suppl. 3: 54-60
- Schlumpf, M, Reichrath J, Lehmann B et al.: Fundamental questions to sun protection: a continuous education symposium at the University of Zürich on "Vitamin D, immune system and sun protection". *Dermato-Endocrinology*, in press
- Seifert M, Tilgen W, Reichrath J: Expression of vitamin D-1α-hydroxylase (1αOHase, CYP27B1) splicing variants in HaCaT keratinocytes and other skin cells: modulation by culture conditions and UV-B treatment in vitro. *Anticancer Res* 2009; 29: 3659-68
- Trang HM, Cole DEC, Rubin LA et al.: Evidence that vitamin D<sub>3</sub> increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D<sub>2</sub>. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 854-8
- Trémezaygues L: In vitro Untersuchungen in humanen Keratinozyten über mögliche protektive Eigenschaften von 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> gegen UVB- und niedrigdosierte ionisierende Strahlung. Promotionsarbeit an der Universität des Saarlandes (2009)
- Zittermann: The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1164-71

### 3 Vitamin D-Versorgung in Deutschland

B. Hintzpeter, D. Volkert

Für die Beschreibung der Versorgungslage mit Vitamin D in Deutschland stehen sowohl Daten zur Vitamin D-Zufuhr über die Ernährung als auch Daten zur Konzentration von 25-Hydroxycholecalciferol [25-Hydroxvitamin D, 25(OH)D] im Serum zur Verfügung. Dabei muss beachtet werden, dass die Ernährung nur einen geringen Anteil zur Vitamin D-Versorgung beiträgt, während die 25(OH)D-Serumwerte die Gesamtversorgung aus Lebensmitteln und endogener Synthese reflektieren.

#### 25(OH)D-Konzentration im Blutserum

Die Bestimmung des Vitamin D-Status erfolgt durch die Messung der Konzentration von 25(OH)D im Serum. Unterschiedliche Bestimmungsmethoden können abweichende Ergebnisse bringen (Roth et al. 2008). Bei der Darstellung der in diesem Kapitel genannten Studienergebnisse wird jeweils der verwendete Test benannt.

Anhand repräsentativer deutschlandweiter Studien des Robert Koch-Instituts kann die Vitamin D-Versorgung in Deutschland eingeschätzt werden. Hierzu wurden die Vitamin D-Konzentrationen im Serum bei 3 917 Erwachsenen (Teilnehmende des in den Bundes-Gesundheitssurvey 1998 integrierten Ernährungssurveys) im Alter von 18 bis 79 Jahren mittels CLIA (Fa. DiaSorin, Stillwater, USA) gemessen. Daneben wurden mit dem gleichen Testkit bei 10 015 Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren (Teilnehmende des Kinder- und Jugendgesundheitsurveys, KiGGS) die 25(OH)D-Werte im Serum bestimmt. Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund waren entsprechend ihres Anteils in der Bevölkerung vertreten.

**Tabelle 1:** Häufigkeit klassierter 25-Hydroxyvitamin D-Konzentrationen im Serum nach Alter und Geschlecht (Quelle: unveröffentlichte Daten des Robert Koch-Instituts)

25-Hydroxyvitamin D [nmol/l]	Alle (1-17 Jahre) n = 10 015	Jungen (1-17 Jahre) n = 5 107	Mädchen (1-17 Jahre) n = 4 908	Alle (18-79 Jahre) n = 3 917	Männer (18-79 Jahre) n = 1 706	Frauen (18-79 Jahre) n = 2 211
< 12,5	3,8 %	3,6 %	4,0 %	2,0 %	2,2%	1,9 %
12,5 bis < 25	15,5 %	15,6 %	15,4 %	14,3 %	13,4%	15,1 %
25 bis < 50	43,7 %	42,9 %	44,5 %	41,0 %	41,2%	40,8 %
50 bis < 75	22,8 %	23,3 %	22,3 %	20,8 %	22,6%	19,1 %
> 75	14,2 %	14,6 %	13,8 %	21,9 %	20,6%	23,1 %

Die mediane Serumkonzentration von 25(OH)D betrug bei den Kindern und Jugendlichen 41,8 nmol/l (P5 - P95 13,9 - 96,3 nmol/l) und bei den Erwachsenen 44,9 nmol/l (P5 - P95 15,4 - 119,0 nmol/l).

Bei 19 % der Jungen und Mädchen sowie 16 % der Männer und 17 % der Frauen lagen die 25(OH)D-Werte im Bereich unter 25 nmol/l (s. Tab. 1). Etwa 62 % der Jungen und 64 % der Mädchen im Alter von 1 bis 17 Jahren sowie 57 % bzw. 58 % der 18- bis 79-jährigen Männer und Frauen wiesen Vitamin D-Konzentrationen unter 50 nmol/l auf.

Die Vitamin D-Konzentrationen unterliegen einer großen **saisonalen Abhängigkeit**, sie sind im Bevölkerungsdurchschnitt niedriger im Winter und höher im Sommer. Eine Konzentration von unter 25 nmol/l trat häufiger im Winter als im Sommer auf: So lagen die Blutwerte von 31 % der Frauen im Alter zwischen 65 und 79 Jahren im Winter unter 25 nmol/l, während dies im Sommer nur bei 23 % der Fall war. Die entsprechenden Anteile bei 11- bis 17-jährigen Jungen mit Migrationshintergrund lagen bei 51 % im Winter und 15 % im Sommer, bei gleichaltrigen Mädchen mit Migrationshintergrund bei 50 % im Winter und 17 % im Sommer.

Im Winter reichten die Anteile einer Vitamin D-Konzentration unter 50 nmol/l von ca. 50 % bei 1- bis 2-Jährigen über 60 % bei 18- bis 79-Jährigen bis zu über 80 % bei 11- bis 17-Jährigen. Sogar im Sommer wies die Mehrzahl der Frauen im Alter von 65 bis 79 Jahren (75 %) und der Migranten im Alter von 3 bis 17 Jahren (65 %) Vitamin D-Werte unter 50 nmol/l auf (Hintzpeter et al. 2008a, Hintzpeter et al. 2008b).

Aktuelle Daten von 176 Teilnehmern der GISELA-Studie (nicht repräsentative Auswahl, vorwiegend Gesunde im Alter von 66 - 96 Jahren) zeigen dagegen, dass auch ältere Menschen im Sommer und bei regelmäßigem Aufenthalt im Freien ausreichende Mengen an Vitamin D synthetisieren können. Die mittels eines Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) analysierten 25(OH)D-Werte betragen im Mittel 61,3 (Frauen) bzw. 66,7 (Männer) nmol/l; bei keinem der Teilnehmer lag die Serumkonzentration unter 25 nmol/l. Mit 24 % (Frauen) bzw. 17 % (Männer) hatte ein vergleichsweise geringer Anteil der Senioren Werte unter 50 nmol/l (Jungert et al. 2011).

Bei 186 Bewohnern zweier **Pflegeheime** in Nürnberg (mittleres Alter  $85,5 \pm 8$  Jahre) lag die mediane Serumkonzentration von 25(OH)D bei 20,8 nmol/l (P5 - P95 12,4 - 67,5 nmol/l). Blutwerte unter 25 nmol/l wurden bei 68 % der Bewohner festgestellt, Werte unter 50 nmol/l bei 91 %. Lediglich 4 % hatten Werte über 75 nmol/l (s. Tab. 2) (Kaiser et al. 2010; ELISA-Kit, Fa. Immundiagnostik).

Eine Untersuchung bei 199 multimorbiden, **geriatrischen Patienten** in Bonn (mittleres Alter  $83 \pm 5$  Jahre) ergab bei Aufnahme in die Klinik mediane Serumwerte von 27,4 nmol/l (P5 - P95 10,9 - 90,9 nmol/l) (Saeglitz et al. 2007; DiaSorin-Test). Bei 45 % der Patienten lagen die Serumwerte unter 25 nmol/l, bei 79 % unter 50 nmol/l. 8 % hatten Vitamin D-Konzentrationen über 75 nmol/l (s. Tab. 2).

In der DEVID (De Vitamin in Deutschland)-Studie, bei der zwischen dem 26. Februar und dem 25. Mai 2007 deutschlandweit bei 1 343 Patienten in Hausarztpraxen die 25(OH)D-Konzentrationen mittels DiaSorin-Test bestimmt wurden, wiesen 25 % der Patienten Werte unter 25 nmol/l auf und weitere 50 % Werte zwischen 25 und 50 nmol/l. Hierbei waren die Hochbetagten besonders schlecht versorgt. So hatten Patienten, die 75 Jahre und älter waren, in 38 % der Fälle 25(OH)D-Konzentrationen unter 25 nmol/l. Bei Patienten im Alter von 25 bis

45 Jahren, 45 bis 65 Jahren bzw. 65 bis 75 Jahren war dies bei 22 %, 20 % bzw. 24 % der Fall (Zittermann et al. 2009).

**Tabelle 2:** Häufigkeit klassierter 25-Hydroxyvitamin D-Konzentrationen im Serum bei Pflegeheimbewohnern und geriatrischen Patienten

25-Hydroxyvitamin D [nmol/l]	Pflegeheimbewohner (Kaiser et al. 2010)			Geriatrische Patienten (Saeglitz et al. 2007)		
	Alle (n = 186)	Männer (n = 51)	Frauen (n = 135)	Alle (n = 199)	Männer (n = 60)	Frauen (n = 139)
< 12,5	5,4%	3,9%	5,9%	9,0%	5,0%	10,8%
12,5 bis < 25	62,9%	70,6%	60,0%	36,2%	40,0%	34,5%
25 bis < 50	22,5%	21,6%	23,0%	34,2%	35,0%	33,8%
50 bis < 75	5,4%	3,9%	5,9%	12,6%	13,3%	12,2%
≥ 75	3,8%	0%	5,2%	8,0%	6,7%	8,6%

### Vitamin D-Zufuhr über Lebensmittel

Nach aktuellen Daten der Nationalen Verzehrsstudie (NVS II) liegt die mediane Vitamin D-Zufuhr bei Männern im Alter von 14 bis 80 Jahren bei 2,9 µg (P5 - P95 0,9 - 9,6 µg) pro Tag (n = 7 093) und bei gleichaltrigen Frauen bei 2,2 µg (P5 - P95 0,7 - 7,0 µg) pro Tag (n = 8 278). Die mediane Zufuhr an Vitamin D steigt bei beiden Geschlechtern im Lauf des Lebens an und liegt bei Senioren (65 - 80 Jahre) ebenso wie in der nächst jüngeren Altersgruppe (51 - 64 Jahre) bei 3,3 µg (P5 - P95 1,0 - 10,6 bzw. 1,0 - 10,9 µg) (Männer) bzw. 2,6 µg (P5 - P95 0,8 - 8,2 bzw. 0,8 - 8,8 µg) (Frauen) pro Tag. Insgesamt 82 % der Männer und 91 % der Frauen erreichen die derzeit empfohlene tägliche Zufuhrmenge von Vitamin D nicht. Bei den über 65-Jährigen liegt dieser Anteil bei 94 % bzw. 97 %.

Die größte Menge an Vitamin D wird über Fisch (ca. 33 %) und Fischerzeugnisse (ca. 15 %) aufgenommen. Jeweils etwa 10 % der Vitamin D-Zufuhr stammen aus Fetten, Eiern bzw. Milch/Käse (Max Rubner-Institut 2008).

In der Studie „Ernährung ab 65“ (Stehle et al. 2000) ergaben 3-tägige Ernährungsprotokolle der 583 männlichen Teilnehmer eine mediane Vitamin D-Zufuhr von 3,6 µg pro Tag (P5 - P95 1,0 - 10,6 µg pro Tag), die mediane Vitamin D-Zufuhr der 789 Teilnehmerinnen lag bei 2,9 µg pro Tag (P5 - P95 0,8 - 8,2 µg/Tag). 84 % der Männer und 91 % der Frauen erreichten die Zufuhrempfehlung von 10 µg pro Tag nicht, 61 bzw. 71 % nahmen weniger als die Hälfte der empfohlenen Menge zu sich.

Bei Kindern und Jugendlichen ist die mediane Zufuhr noch geringer: Laut der EsKiMo-Studie (Ernährungsmodul der KiGGS-Studie) nehmen 6- bis 11-jährige Jungen 1,4 µg und gleichaltrige Mädchen 1,3 µg Vitamin D pro Tag auf. Jungen im Alter von 12 bis 17 Jahren haben eine mediane Vitamin D-Zufuhr von 2,2 µg und Mädchen dieser Altersgruppe eine Zufuhr von 1,7 µg Vitamin D pro Tag (Mensink et al. 2009)

## Literatur

Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ et al.: Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J. Nutr.* 2008a; 138: 1482-90

Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W et al.: Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008b; 62: 1079-89

Jungert A, Roth HJ, Wendt C et al.: Vitamin D-Zufuhr und 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel von Senioren der GISELA-Studie. *Proc Germ Nutr Soc* 2011; 15: 73

Kaiser R: Nutritional situation and functionality in nursing home residents – Results of a 12-month follow-up study. Dissertation Universität Bonn (2010)

Max Rubner-Institut (Hrsg.): Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil 2. Karlsruhe (2008)

Mensink GBM, Richter A, Stahl A, Vohmann C, Hesecker H: Bestandsaufnahme: Nährstoffversorgung und Lebensmittelverzehr von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. In: Kersting M (ed) *Kinderernährung aktuell*. Sulzbach: Umschau Zeitschriftenverlag 2009, 40-46.

Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 153-9

Saeglitz C: Mangelernährung bei geriatrischen Patienten im Krankenhaus - Prävalenz, mögliche Ursachen, übliche Therapie und prognostische Bedeutung. Dissertation Universität Bonn (2007)

Stehle P, Junk K, Sack S, Volkert D: Ernährung älterer Menschen. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): *Ernährungsbericht 2000*. Frankfurt am Main (2000): 147-78

Zittermann A, von Helden R, Grant W et al.: An estimate of the survival benefit of improving vitamin D status in the adult German population. *Dermato-Endocrinology* 2009; 1: 301-307

## 4 Präventive Wirkung von Vitamin D

### 4.1 Stürze und Funktionalität des Bewegungsapparates

D. Volkert, H. A. Bischoff-Ferrari

Neben einer Mineralisationsstörung der Knochen gilt die Myopathie als klassisches klinisches Zeichen einer schweren Vitamin D-Unterversorgung. Die Vitamin D-Mangel-Myopathie äußert sich in einer proximal betonten Muskelschwäche, Muskelschmerzen und einer Gangstörungen (Watschelgang) (Smith und Stern 1967; Sørensen et al. 1979). Unter Vitamin D-Supplementation ist die Vitamin D-Mangel-Myopathie innerhalb von Wochen reversibel (Smith und Stern 1967). Hinsichtlich dem zugrunde liegenden Wirkungsmechanismus wird angenommen, dass Vitamin D neben einer rezeptor-unabhängigen Begünstigung des Calciumeinstromes in die Muskelfaser, durch eine direkte Bindung an den spezifischen intrazellulären Rezeptor in der Muskulatur (VDR) eine Förderung der Proteinsynthese bewirkt (Bischoff et al. 2001, Ceglia et al. 2010, Norman 1998). Die Expression des Rezeptors nimmt mit zunehmendem Alter ab, was möglicherweise einen Teil des altersabhängigen Muskelmasseverlusts erklärt (Bischoff-Ferrari et al. 2004a). Anhand einer unkontrollierten Biopsiestudie bei postmenopausalen Frauen zeigte sich unter einer 3- bis 6-monatigen Supplementation mit 1- $\alpha$ -Calcidiol und Calcium eine relative Zunahme der Anzahl und des Durchmessers von Typ IIA schnellen Fasern (Sørensen et al. 1979). Außerdem weist die VDR-*knock-out*-Maus neben einer Mineralisationsstörung der Knochen einen auffälligen Muskel-Phänotyp auf mit kleinen und variablen Muskelfasern (Endo et al. 2003) als Hinweis, dass Vitamin D möglicherweise eine wichtige Rolle in der Muskelentwicklung spielt. Darüber hinaus ist der VDR auch auf Gehirnzellen nachgewiesen (Eyles et al. 2005); so könnte Vitamin D zusätzlich über einer Neuroprotektion (Zehnder et al. 2001, Kalueff et al. 2006, Almeras et al. 2007) die Reizübertragung und kognitive Funktion positiv beeinflussen, was neben der direkten Muskelwirkung weitere funktionelle Vorteile, wie neuromuskuläre Kontrolle und Koordination, erklären könnte.

#### *Muskelkraft, Sarkopenie und Stürze*

Mit zunehmendem Lebensalter nehmen Muskelmasse und Muskelkraft ab, was im überdurchschnittlich ausgeprägten Ausmaß in der Literatur auch als Sarkopenie beschrieben wird (Muscaritoli et al. 2010). Eine Schwächung der Muskulatur beeinträchtigt die Mobilität und Funktionalität und damit die Selbständigkeit älterer Menschen im Alltag und erhöht letztendlich das Risiko für Stürze und Frakturen. Über 90 % aller Frakturen treten aufgrund eines Sturzereignisses auf, und Sturzereignisse sind in der älteren Bevölkerung häufig. Sturzraten nehmen pro Dekade etwa um 10 % zu, wobei über 30 % aller zu Hause lebenden Personen im Alter von 65 einmal pro Jahr stürzen, die Rate bei Gleichaltrigen im Pflegeheim beträgt sogar 50 % oder mehr (Tinetti 1988, Tinetti 2003).

Die Zusammenhänge zwischen Vitamin D und Muskelfunktion sind in den folgenden Abschnitten bezüglich Sturzrisiko und Funktionalität dargestellt und diskutiert.

## Sturzrisiko

Der Zusammenhang zwischen Vitamin D-Supplementation bzw. Blutkonzentrationen und Sturzrisiko wurde in den letzten Jahren in mehreren Meta-Analysen untersucht (Bischoff-Ferrari et al. 2004b, Bischoff-Ferrari et al 2009, Cameron et al. 2010, Jackson et al. 2007, Kalyani et al. 2010, O'Donnell et al. 2008, Richy et al. 2008).

In der aktuellen Meta-Analyse von Bischoff-Ferrari et al. (2009) zum Zusammenhang zwischen Vitamin D-Supplementation und Sturzrisiko wurden 8 randomisiert-kontrollierte Studien mit Daten von insgesamt 2 426 Personen ausgewertet. Zwischen den Studien wurden Heterogenitäten hinsichtlich der verabreichten Dosis (700 - 1000 vs. 200 - 600 IE pro Tag,  $p = 0,02$ ) und hinsichtlich der erreichten 25(OH)D-Serumkonzentration ( $</\geq 60$  nmol/l,  $p = 0,005$ ) festgestellt. Supplementation in der höheren Dosierung reduzierte das Sturzrisiko um 19 % (pooled RR 0,81; 95 % CI 0,71 - 0,92;  $n = 1921$  in 7 Studien), erreichte Blutkonzentrationen von mindestens 60 nmol/l reduzierten das Sturzrisiko um 23 % (pooled RR 0,77; 95 % CI 0,65; 0,90). Bei niedrig dosierter Supplementation bzw. niedrigeren erreichten Serumkonzentrationen war das Sturzrisiko hingegen nicht reduziert. In der höheren Dosierung war der Effekt von Vitamin D auf die Sturzreduktion unabhängig vom Alter und den Lebensumständen. Außerdem zeigte sich, dass der Effekt von Vitamin D auf die Sturzreduktion bereits nach wenigen Monaten signifikant ist (Zusammenfassungen der Studien mit einer Studiendauer von 2 - 6 Monaten), was letztlich auch die schnelle Wirkung von Vitamin D auf die Knochenbruchprävention erklären könnte. Die gemeinsame Auswertung von 2 Studien mit Supplementation von bereits hydroxyliertem Vitamin D reduzierte das Sturzrisiko um 22 % (pooled RR 0,78; 95 % CI 0,64; 0,94). In der Meta-Analyse von Bischoff-Ferrari et al. (2009) wurden die Effekte von hydroxyliertem Vitamin D und nicht-hydroxyliertem Vitamin D in einer Dosierung von 700 - 1000 IE pro Tag statistisch verglichen und es zeigte sich in der Wirksamkeit bezüglich Sturzreduktion kein Unterschied. Angesichts der gleichen Wirksamkeit, besseren Verträglichkeit und der geringeren Kosten empfiehlt sich auf Bevölkerungsebene somit das nicht-hydroxylierte Vitamin D.

Eine weitere Meta-Analyse von 10 Studien (Kalyani et al. 2010) bestätigt die Reduktion des Sturzrisikos durch Vitamin D-Supplementation (RR 0,86; 95 % CI 0,79; 0,93). Subgruppenanalysen ergaben hier, ähnlich wie bei der Meta-Analyse von Bischoff-Ferrari et al. (2009) bei zu Hause lebenden unter 80-jährigen, bei gleichzeitiger Calciumeinnahme, bei Personen ohne frühere Frakturen oder Stürze, bei einer Dosierung von  $\geq 800$  IE und bei einer Einnahmedauer von mindestens 6 Monaten signifikant weniger Stürze.

Eine aktuelle Cochrane-Analyse (Cameron et al. 2010) untersuchte Interventionen zur Prävention von Stürzen speziell in geriatrischen Institutionen und fand bei Pflegeheimbewohnern in 4 Studien mit Vitamin D-Supplementation bei 4 512 Teilnehmern eine reduzierte Sturzrate (RR 0,72; 95 % CI 0,55; 0,95; bezieht sich auf die Anzahl an Stürzen), in 5 Studien mit 5 095 Teilnehmern allerdings kein reduziertes Sturzrisiko (RR 0,98; 95 % CI 0,89; 1,09; bezieht sich auf die Anzahl gestürzter Personen). Die mittleren 25(OH)D-Serumkonzentrationen

waren in allen Studien niedrig bis sehr niedrig (Mittelwerte zwischen 22 und 49 nmol/l). Aufgrund statistischer und klinischer Heterogenität wird von den Autoren jedoch zur Vorsicht bei der Interpretation dieser Ergebnisse geraten. Im Unterschied zur 2009 publizierten Meta-Analyse von Bischoff-Ferrari et al. wurden bei der Cochrane-Analyse in der primären Analyse auch nicht verblindete Studien berücksichtigt.

Die etwas älteren Meta-Analysen von O'Donnell et al. (2008), Richy et al. (2008), Jackson et al. (2007) und Bischoff-Ferrari et al. (2004b) kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Vitamin D-Supplementation das Sturzrisiko reduzieren kann.

### **Bewertung**

*Anhand der vorliegenden klinischen Interventionsstudien und ihrer Meta-Analysen wird die Evidenz für einen das Sturzrisiko senkenden Effekt einer Vitamin D-Supplementation und eines 25(OH)D-Serumwertes über 60 nmol/l bei älteren Menschen als überzeugend eingestuft.*

Diese Einstufung ist konsistent mit den Empfehlungen der *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* der *U.S. Preventive Services Task Force* (Michael et al. 2011), den klinischen Praxis-Richtlinien zur Sturzprävention der *American Geriatric Society/British Geriatric Society* (2010) und der Empfehlung der *International Osteoporosis Foundation (IOF)* (Dawson-Hughes et al. 2010). Alle 3 internationalen Institutionen haben Vitamin D-Supplementation als effektive Strategie zur Sturzprävention bei älteren Menschen deklariert. Als einzige Institution stuft das *Institute of Medicine (IOM)* in seinem Bericht die Evidenz zu Vitamin D und Sturzprävention als inkonsistent ein (2011).

### **Funktionalität des Bewegungsapparats**

Der Zusammenhang zwischen Vitamin D und Funktionalität des Bewegungsapparates (Kraft, Mobilität, Gleichgewicht) wurde in mehreren Beobachtungs- und Interventionsstudien untersucht. Meta-Analysen liegen zu dieser Thematik bisher nicht vor.

### **Beobachtungsstudien**

In mehreren prospektiven Beobachtungsstudien wurden die 25(OH)D-Blutkonzentrationen mit der Funktionalität assoziiert (s. Tab. 3). Vier der 5 größeren Studien (n > 698) mit einer Beobachtungsdauer zwischen 2,5 und 6 Jahren berichten bei niedrigen 25(OH)D-Blutkonzentrationen eine signifikant schlechtere Entwicklung der Funktionalität gemessen an unterschiedlichen Endpunkten (Bartali et al. 2008, Dam et al. 2009, Visser et al. 2003, Wicherts et al. 2007). So beobachteten Wicherts et al. (2007) bei gesunden über 65-jährigen Senioren im Verlauf von 3 Jahren bei niedrigen Vitamin D-Blutkonzentrationen (< 25 nmol/l bzw. 25 - 49,9 nmol/l vs.  $\geq 75$  nmol/l) ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Abnahme der Funktionalität (Gehgeschwindigkeit, Aufstehen vom Stuhl, Gleichgewicht und Summenscore der 3 Tests). Dam et al. (2009) stellten bei weiblichen Studienteilnehmern mit Vitamin D-Blutkonzentrationen unter 80 nmol/l in 2,5 Jahren häufiger eine Abnahme der Mobilität und der Beinkraft fest als bei Werten von mindestens 115 nmol/l und Visser et al. (2003) beobachteten ein geringeres Risiko für eine deutliche Abnahme der Handkraft bei Vitamin D-



Konzentrationen < 25 nmol/l im Vergleich zu Werten > 50 nmol/l. Bartali et al. (2006) stellten im Verlauf von 3 Jahren bei Personen mit Vitamin D-Konzentrationen < 76,1 nmol/l ein höheres Risiko für eine Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit fest als bei Personen mit höheren Werten, der Unterschied war allerdings lediglich im unadjustierten Modell signifikant. In der fünften Studie wurde die Entwicklung der Handkraft untersucht und im Verlauf von 5 Jahren kein Unterschied zwischen Personen mit 25(OH)D-Konzentrationen unter bzw. über 50 nmol/l festgestellt (Bolland et al. 2010).

Von Semba et al. (2010) wurde in der WHAS das Risiko, im Verlauf von 3 Jahren gebrechlich zu werden, untersucht und bei Personen mit 25(OH)D-Konzentrationen unter bzw.  $\geq$  35,4 nmol/l ebenfalls kein signifikanter Unterschied beobachtet.

Visser et al. (2006) berichten bei Blutkonzentrationen < 25 nmol/l bzw. zwischen 25 und 50 nmol/l dagegen ein signifikant höheres Risiko im Lauf von 6 Jahren in ein Pflegeheim umzuziehen als bei Werten von mindestens 75 nmol/l.

### **Interventionsstudien**

Die Effekte einer Supplementation mit Vitamin D auf die Funktionalität wurden in mehreren doppelblind randomisiert-kontrollierten Interventionsstudien geprüft, wobei es sich überwiegend um sehr kleine und heterogene Studien handelt, die zum Teil bei akut kranken älteren Menschen durchgeführt wurden (Latham et al. 2003, Witham 2010) und damit schwierig zu interpretieren sind. Die Autoren kommen entsprechend zu unterschiedlichen Ergebnissen (s. Tab. 4). Wenn man jedoch die Studien mit älteren Menschen in stabilem Gesundheitszustand und einer höheren Vitamin D Dosis (700 - 1000 IE pro Tag) zusammenfasst, zeigen 5 (Bischoff-Ferrari et al. 2003, Dhese et al. 2004, Moreira-Pfrimer et al. 2009, Pfeifer 2000, Pfeifer 2009) von 7 Interventionsstudien (Kenny et al. 2003, Lips et al. 2010) verglichen mit Placebo einen signifikant positiven Effekt von Vitamin D auf Muskelkraft, Funktion oder Gleichgewicht. In einer weiteren Interventionsstudie mit 33067 postmenopausalen Frauen, dem *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial* (WHI), ist der fehlende Effekt von Vitamin D am ehesten mit einer zu niedrigen Dosierung von Vitamin D erklärt (400 IE pro Tag; Brunner et al. 2008). Bunout et al. (2006) fanden dagegen bei 96 über 70-Jährigen mit sehr niedrigen Vitamin D-Serumkonzentrationen (<16 nmol/l) auch bei niedriger Dosierung (400 IE pro Tag über 9 Monate) signifikante Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit und des Gleichgewichts („sway“).

### **Bewertung**

*Sowohl die Mehrzahl der Ergebnisse der Beobachtungsstudien als auch die vorliegenden Daten aus den überwiegend kleinen und heterogenen Interventionsstudien legen bei älteren Menschen in stabilem Gesundheitszustand einen Nutzen einer besseren Vitamin D-Versorgung im Hinblick auf die Funktionalität des Bewegungsapparates nahe. Die Evidenz für diesen Zusammenhang wird als wahrscheinlich eingestuft.*

### **Literatur**

Almeras L, Eyles D, Benech P et al.: Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics* 2007; 7: 769-80

American Geriatric Society / British Geriatric Society: 2010 AGS/BGS Clinical Practice Guideline: Prevention of Falls in Older Persons. [www.americangeriatrics.org/files/documents/health\\_care\\_pros/Falls.Summary.Guide.pdf](http://www.americangeriatrics.org/files/documents/health_care_pros/Falls.Summary.Guide.pdf) (2010); abgerufen am 14.03.2011

Bartali B, Frongillo EA, Guralnik JM et al. Serum micronutrient concentrations and decline in physical function among older persons. *JAMA* 2008; 299: 308-15

Bischoff HA, Borchers M, Gudat F et al.: In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001; 33: 19-24

Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-51

Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004a; 19: 265-9

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004b; 291: 1999-2006

Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al.: Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y. *Am J Clin Nutr* 2004c; 80: 752-8

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692

Bolland MJ, Bacon CJ, Horne AM et al.: Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 82-9

Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD et al. Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1472-9

Bunout D, Barrera G, Leiva L et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006; 41: 746-52

Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD et al.: Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20; (1): CD005465

Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK et al.: Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *J Mol Histol* 2010; 41: 137-42

Dam TT, von Muhlen D, Barrett-Connor EL. Sex-specific association of serum vitamin D levels with physical function in older adults. *Osteoporos Int* 2009; 20: 751-60

Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al.: IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1151-4

Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* 2004; 33: 589-95

Endo I, Inoue D, Mitsui T et al.: Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003; 144: 5138-44

Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ: Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30

Gloth FM, Smith CE, Hollis BW, Tobin JD. Functional improvement with vitamin D replenishment in a cohort of frail, vitamin D-deficient older people. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1269-71

IOM (Institute of Medicine): Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press (2011)

Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM* 2007; 100: 185-92

Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and calcium supplementation. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22: 78-84

Kalueff A, Loseva E, Haapasalo H et al.: Thalamic calcification in vitamin D receptor knockout mice. *Neuroreport* 2006; 17: 717-21

Kalyani RR, Stein B, Valiyil R et al.: Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 1299-310

Kenny AM, Biskup B, Robbins B et al.: Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1762-7

Latham NK, Anderson CS, Lee A et al.: 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* 2003; 51: 291-9

Lips P, Binkley N, Pfeifer M et al.: Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D(3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 985-91

Michael YL, Whitlock EP, Lin JS et al.: 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* 2011; 153: 815-25

Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 291-300

Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; 29: 154-9

Norman AW: Receptors for 1alpha,25(OH)2D3: past, present, and future. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1360-9

O'Donnell S, Moher D, Thomas K et al.: Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 531-42

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al.: Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20: 315-22

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al.: Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113-8

Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 102-7

Smith R, Stern G: Myopathy, osteomalacia and hyperparathyroidism. *Brain* 1997; 90, 593-602

Sørensen OH, Lund B, Saltin B et al.: Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Lond)* 1979; 56: 157-61

Tinetti ME: Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med* 2003; 348: 42-9

Tinetti ME: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319: 1701-07

Visser M, Deeg DJ, Lips P: Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5766-72

Visser M, Deeg DJ, Puts MT et al.: Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 616-22

Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ et al.: Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2058-65

Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 195-201

Zehnder D, Bland R, Williams MC et al.: Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 888-94

Tabelle 3: Vitamin D und Funktionalität des Bewegungsapparates – Longitudinalstudien

Erstautor Jahr	Studie Design – Dauer	Probanden	Exposition 25(OH)D [nmol/l]	Outcome	Ergebnis	Signif.	Anmerkungen
Bartali 2008	InCHIANTI 3 Jahre	n=698 ≥ 65 Jahre	< 76,1 vs. ≥ 76,1 (Q1 vs. Q2-4)	SPPB-Abnahme	Unadjustierte OR: 1,45 (1,03 – 2,05) Adjustiert (3 Modelle)	0,03 n.s.	Nicht-Teilnehmer hatten schlechtere Vit-D- und SPPB-Werte
Bolland 2010	Neuseeland Ca-Suppl 5 Jahre	n=1471 w Ø 74 J.	< 76,1 vs. ≥ 50	Abnahme der Handkraft	-1,02 ± 0,15 vs. -0,53 ± 0,15 kg	n.s.	ANOVA (adjustiert)
Dam 2009	2,5 Jahre	n=1065 (409 m, 656 w) Ø 75 Jahre	< 80 vs. ≥ 115 (Q1 vs. Q4) (14 % < 75)	TUG Abnahme bei w TCS Abnahme bei w	22,0 vs. 7,7 % 21,9 vs. 8,1 %	<0,05 <0,05	Multivariat adjustiert Kein Zusammenhang bei Männern
Visser 2003	LASA 3 Jahre	n=1008 ≥ 65 Jahre	< 25 vs. ≥ 50 25-49,9 vs. ≥ 50	Abnahme der Handkraft >40%	OR 2,57 (1,40 - 4,70) OR 1,17 (0,74 - 1,83)	<0,05 n.s.	(adjustiert)
Wicherts 2007	LASA 3 Jahre	n=979 ≥ 65 Jahre	< 25 vs. ≥ 75  < 25 vs. ≥ 75 25-49,9 vs. ≥ 75 50-74,9 vs. ≥ 75	6m-Gehen 5-Chair-Rise Tandem-Stand  Abnahme Summen-Score der 3 Tests	OR 2,54 (1,634-3,97) OR 2,23 (1,45-3,41) OR 2,17 (1,31-3,59)  OR 2,21 (1,00-4,87) OR 2,01 (1,06-3,81) OR 1,56 (0,82-2,97)	<0,001 <0,001 <0,01  <0,05 <0,05 n.s.	(adjustiert)

Q = Quartile

SPPB = Short Physical Performance Battery (Summenscore aus Gleichgewichts-, Geh- und Aufstehetests)

TUG = Timed Up & Go (Zeit, um von einem Stuhl aufzustehen, 3 m zu gehen, umzudrehen, zurückzugehen und sich wieder zu setzen)

TCS = Timed Chair Stand (Zeit, um mehrmals nacheinander von einem Stuhl aufzustehen)

Tabelle 4: Vitamin D und Funktionalität des Bewegungsapparates – Interventionsstudien mit Vitamin D-Supplementation (doppelblind, randomisiert-kontrollierte Studien)

a) Senioren in stabilem Gesundheitszustand (Reihenfolge der Studien nach aufsteigender Dosierung)

<b>Erstautor Jahr</b>	<b>Probanden Vitamin D-Status bei Studienbeginn</b>	<b>Supplement - Dosierung - Dauer</b>	<b>Funktion – Ergebnisse</b>
Brunner 2008	n=33067 w <i>Womens Health Initiative</i> 50-79 Jahre; Ø 85 Jahre 25(OH)D k. A.	400 IE + 1 g Ca vs. Placebo Ø 7,1 Jahre	Funktionalitätsfragebogen = Handkraft = Vom Stuhl aufstehen = Gehzeit = ( <i>Intention to treat</i> -Analyse und <i>high adherence</i> -Analyse)
Bunout 2006	n=96 ≥ 70 Jahre, 76 ± 4 Jahre MMSE >20 25(OH)D < 16 nmol/l	400 IE + 0,8 g Ca vs. 0,8 g Ca +/- Krafttraining 9 Mon	Gehgeschwindigkeit ↑ TUG ↑ Körperschwanken (Romberg ratio) ↑
Lips 2010	n=114 SG, n=112 CG ≥ 70 Jahre; 78 ± 7 Jahre mobil, MMSE >23 15 ≤ 25(OH)D ≤ 50 nmol/l	4 800 IE/Woche (= 686 IE/d) vs. Placebo 16 Wo	Körperschwanken mit offenen Augen = SPPB = Gehgeschwindigkeit = Bei Probanden mit hohem Anfangs-Schwanken (≥ 0,46 cm; n=9) signifikante Besserung
Bischoff- Ferrari 2003	n=122 w LTC 63-99 Jahre; Ø 85 Jahre 25(OH)D 12 nmol/l (Med) 95% < 40 nmol/l	800 IE + 1,2 g Ca vs. 1,2 g Ca 12 Wo	Summenscore ↑ (Kniebeugekraft + Kniestreckkraft + Handkraft + TUG)

Pfeifer 2000	n=148 w ≥ 70 Jahre, 74 ± 1 Jahre 25(OH)D < 50 nmol/l	800 IE + 1,2 g Ca vs. 1,2 g Ca 8 Wo	Schwanken ↑ (9 %)
Pfeifer 2009	n=242 77 ± 4 Jahre 25(OH)D < 78 nmol/l; 55 ± 18 nmol/l	800 IE + 1,0 g Ca vs. 1,0 g Ca 12 Wo	Quadrizepskraft ↑ (+8 %) Schwanken ↑ (28 %) TUG ↑ (11 %) - nach 12 (außer Schwanken) und 20 Mon.
Kenny 2003	n=65 ≥ 65 Jahre, 76 ± 4 Jahre 62,5 ± 17,5 nmol/l	1 000 IE + 0,5 g Ca vs. 0,5 g Ca 6 Mon	Kraft = Schnellkraft = SPPB = Gesundheitswahrnehmung =
Moreira- Pfrimer 2009	n=56 LTC ≥ 60 Jahre, Median 78 Jahre 25(OH)D 43 (20-85) nmol/l (Median, range) 4 (CG) / 11 (SG) % < 25 54 (CG) / 68 (SG) % < 50	150 000 IE/Mon oral für 2 Mon; 90 000 IE/Mon für 4 Mon + 1 g Ca vs. 1 g Ca 6 Mon	Kniestreckkraft ↑ (+24 %) Hüftbeugekraft ↑ (+16 %)
Dhesi 2004	n=136 ≥ 65 Jahre, 77 ± 6 Jahre mit Sturz-Geschichte 25(OH)D ≤ 30 nmol/l	600 000 IE i.m. vs. Placebo 6 Mon	Summenscore für funktionelle Leistungsfähigkeit ↑ Reaktionszeit ↑ Schwanken ↑ Kraft =

b) gesundheitlich beeinträchtigte Senioren

<b>Erstautor Jahr</b>	<b>Probanden Vitamin D-Status bei Studienbeginn</b>	<b>Supplement - Dosierung - Dauer</b>	<b>Funktion – Ergebnisse</b>
Gloth 1995	n=32 ans Haus gebunden 25(OH)D < 37,5 nmol/l	400 IE (od. 100 000 IE/3 Mon) + Ca vs. Ca (k. A. zur Ca-Dosis) 6 Mon	FEFA-Fragebogen ↑ (Frail Elderly Functional Assessment)
Janssen 2010	n=70 w “geriatric outpatients“ 25(OH)D baseline 82,5 ± 30 nmol/l	400 IE + 0,5 g Ca vs. Placebo + 0,5 g Ca 6 Mon	Kniestreckkraft = Beinstreck-Schnellkraft = Handkraft = TUG = Gehgeschwindigkeit =
Witham 2010	n=96 chron. Herzinsuffizienz (NYHA II – III) ≥ 70 Jahre 25(OH)D < 50 nmol/l	100 000 IE oral vs. Placebo 2 x (Baseline & nach 10 Wo)	6-Min-Gehstrecke = TUG = (nach 10 und 20 Wo)
Latham 2003	n=243 gebrechlich / Reha ≥65 Jahre, 76 ± 4 Jahre 25(OH)D 42,5 nmol/l (Median) 61 % < 50 nmol/l 30 % < 30 nmol/l	300 000 IE i.m (einmalig) +/- Krafttraining 10 Wo	Kneiekraft = Handkraft = Gleichgewicht nach Berg = TUG = 4m-Gehen = [auch bei <12 ng/ml (< 30 nmol/l)]

LTC = Long-term care; MMSE = Mini Mental State Examination; FR = functional reach; SPPB = Short Physical Performance Battery; TUG = Timed Up & Go;  
 ↑ bessere Entwicklung in der supplementierten Gruppe als in der Kontrollgruppe; = kein Unterschied zwischen den Gruppen

## 4.2 Frakturen

H. A. Bischoff-Ferrari, A. Zittermann

Es wird darauf hingewiesen, dass es sich bei den Teilnehmern der im Folgenden dargestellten Studien um ältere Personen mit erhöhtem Osteoporoserisiko handelt; eine strikte Unterscheidung in Primär- und Sekundärprävention ist hier nicht möglich.

### Doppelblindstudien zur oralen Vitamin D-Supplementation

Eine im März 2009 publizierte Meta-Analyse fasste 12 hochqualitative Doppelblindstudien mit 42 279 Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen zusammen (Bischoff-Ferrari et al. 2009c). Um die Adhärenz (Regelmäßigkeit der Einnahme des Supplements) als wichtigen Faktor miteinzubeziehen, wurde für jede Studie die erhaltene Vitamin D-Dosis errechnet (Dosis\*Adhärenz). Die gepoolte Analyse über alle Studien hinweg zeigte verglichen mit Placebo oder Calcium eine 14 %-ige Reduktion des Risiko für nicht-vertebrale Frakturen, allerdings zeigte sich ein über die Vitamin D-Dosierung erklärte signifikante Variation der Resultate. Das Frakturrisiko verringerte sich konstant mit zunehmender Dosierung von Vitamin D und zunehmendem Anstieg der erreichten 25(OH)D-Konzentrationen in den Therapiegruppen. In der separaten Analyse der 3 Adhärenz-adjustierten niedrigdosierten Studien [ $< 400$  IE am Tag, 9 014 Teilnehmer/innen; Meyer et al. 2002, Lips et al. 1996, Grant et al. 2005 (Dosis war 800 IE am Tag, aber weniger als 50 % Adhärenz)] zeigte sich keine Reduktion des Frakturrisikos (gepooltes RR 1,02; 95 % CI 0,92; 1,15). Andererseits zeigte sich in 9 Studien mit einer höheren erhaltenen Dosis von Vitamin D (482 - 770 IE; 33 265 Teilnehmer/innen) eine 20 %-ige Reduktion des Frakturrisikos für alle nicht-vertebralen Frakturen (gepooltes RR 0,80; 95 % CI 0,72; 0,89). An der Hüfte war der Effekt mit 18 % Frakturreduktion in der höheren Dosierung ebenfalls signifikant. In der höheren Dosierung war der risikosenkende Effekt von Vitamin D unabhängig vom Alter, den Lebensumständen [zu Hause lebend (-29 %) oder im Pflege-/Altersheim (-15 %)] und der zusätzlichen Calciumgabe (mit -21 %; ohne -21 %). Die Risikoreduktion ist am ehesten durch einen Calcium-sparenden Effekt von Vitamin D erklärbar (Steingrimsdottir et al. 2005). In Studien mit Vitamin D<sub>2</sub>-Gaben zeigte sich kein signifikanter Effekt.

Für eine Nutzen-Risiko-Analyse zu Vitamin D wurden die Ergebnisse aus zwei Meta-Analysen (Bischoff-Ferrari et al. 2009a, Bischoff-Ferrari et al. 2009c) zusammengefasst (Bischoff-Ferrari et al. 2010b). Es zeigt sich, dass ein 25(OH)D-Wert zwischen 75-110 nmol/l mit einer optimalen Reduktion von Stürzen und Frakturen verbunden ist.

Eine Dosis-Wirkungsbeziehung von Vitamin D wurde in epidemiologischen Studien zur Knochendichte an der Hüfte (Bischoff-Ferrari et al. 2004b), zur Beinfunktion (Bischoff-Ferrari et al. 2004c, Wicherts et al. 2007) und bezogen auf Doppelblindstudien für die Sturzreduktion dokumentiert (Bischoff-Ferrari et al. 2009a, Bischoff-Ferrari 2004a).



## Datenlage unter Einbezug nicht-verblindeter Interventionsstudien

Eine Meta-Analyse zu Vitamin D und Prävention jeglicher Frakturen bei Personen im Alter von  $\geq 50$  Jahren wurde 2007 im Auftrag des *US Department of Health and Human Services* (HHS) erstellt (Cranny et al. 2007). Eingeschlossen wurden 10 Doppelblindstudien und 3 nicht-verblindete Studien ( $n = 58\,712$ ). Das Resultat zeigte keinen signifikanten Nutzen einer Vitamin D-Supplementation (gepooltes OR 0,90; 95 % CI 0,81; 1,02). Außerdem postulierte der Bericht, analog einer ebenfalls 2007 publizierten Meta-Analyse von Boonen et al., dass ein Nutzen von Vitamin D-Supplementation hinsichtlich der Frakturrisikoreduktion von einer zusätzlichen Calciumsupplementation abhängt, unabhängig von der Vitamin D-Dosis ist und ausschließlich bei institutionalisierten älteren Menschen zu einer Frakturrisikoreduktion beiträgt. Diese Schlussfolgerungen sind mit denen der neueren Meta-Analyse von 2009 (Bischoff-Ferrari et al. 2009c) nicht vereinbar. Diese zeigte einen dosisabhängigen Effekt von Vitamin D, der in der höheren Vitamin D-Dosierung nicht beschränkt war auf institutionalisierte ältere Personen, und unabhängig war von einer zusätzlichen Calciumsupplementation. Diese Unterschiede zwischen den Meta-Analysen können einerseits über die Qualität der eingeschlossenen Studien erklärt werden (die Meta-Analysen aus dem Jahr 2007 schlossen verblindete und nicht-verblindete Studien ein, die Meta-Analyse aus dem Jahr schloss in der primären Analyse nur verblindete Studien ein), andererseits adjustierte nur die Meta-Analyse aus dem Jahr 2009 für die Adhärenz.

Eine 2010 publizierte Meta-Analyse untersuchte die Originaldaten von 7 größeren Studien, wobei auch nicht-verblindete Studien und Studien mit intramuskulär gegebenem Vitamin D eingeschlossen wurden ( $n = 68\,500$ ; Alter  $\geq 47$  Jahre) (DIPART Group 2010): 2 unverblindete Studien (Porthouse et al. 2005, Larsen et al. 2005), 1 Studie mit intramuskulärem Vitamin D (Smith et al. 2007), und 4 (von 12 gemachten) Doppelblindstudien (1 Studie mit intermittierendem Vitamin D<sub>2</sub> ohne Calcium [Lyons et al. 2007], 1 Studie mit 400 IE Vitamin D<sub>3</sub> ohne Calcium [Meyer et al. 2002], 1 Studie mit 800 IE Vitamin D<sub>3</sub> mit und ohne Calcium und einer Adhärenz von weniger als 50 % [Grant et al. 2005], und 1 Studie mit 400 IE Vitamin D mit Calcium [Jackson et al. 2006]). Für Supplementation mit Vitamin D plus Calcium fanden die Autoren eine Risikoreduktion über alle Frakturen hinweg (HR 0,92; 95 % CI 0,86; 0,99) und ein nicht signifikante Verminderung des Hüftfrakturrisikos (HR 0,84; 95 % CI 0,70; 1,01). Vitamin D alleine führte unabhängig von der Dosierung zu keiner Frakturrisikoreduktion, allerdings wurde für Adhärenz nicht korrigiert, auch wurden nur 4 von 14 bisher durchgeführten Doppelblindstudien mit oralem Vitamin D berücksichtigt. Eine neuere Meta-Analyse, die die Originaldaten von 12 der bisher 14 durchgeführten Doppelblindstudien einschließt (2 Datensätze wegen Computerproblemen nicht mehr vorhanden) bestätigt eine dosisabhängige Wirkung von Vitamin D auf das Frakturrisiko (Bischoff-Ferrari et al. ASBMR – zur Publikation eingereicht).

In den 3 Meta-Analysen, die auch nicht-verblindete Studien eingeschlossen haben, wurde möglicherweise kein Einfluss der Vitamin D-Dosierung festgestellt, weil Vitamin D frei verkäuflich ist und so in den nicht-verblindeten Studien ein „*Bias towards the null*“ befürchtet werden muss. Außerdem wurde die Adhärenz zur Studienmedikation nicht berücksichtigt, was bei einer Adhärenz von weniger als 50 % in der RECORD-Studie eine „echte

Dosierungsevaluation" in Frage stellt. Aus rein physiologischer Sicht ist eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu erwarten und diese wird in epidemiologischen Daten bezüglich Knochendichte und Beinfunktion bestätigt. Zudem scheint ein Ausschluss von "Heterogenität" durch die Dosierung von Vitamin D biologisch nicht plausibel.

In der 2009 publizierten Meta-Analyse von 12 Doppelblindstudien wurde gezeigt, dass die Studienqualität (verblindet oder nicht-verblindet) zu einer signifikanten Variation der Studienergebnisse beiträgt, und das unabhängig von der Dosierung (Bischoff-Ferrari et al. 2009c).

### **Bewertung**

*Aufgrund der vorliegenden qualitativ hochwertigen Meta-Analysen von randomisierten Interventionsstudien wird die Evidenz für einen das Frakturrisiko senkenden Effekt einer Vitamin D-Supplementation und erhöhten Serumkonzentration als überzeugend eingestuft.*

### **Literatur**

Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al.: Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010b; 21: 1121-32

Bischoff-Ferrari et al. ASBMR – zur Publikation eingereicht

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al.: Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009a; 339: b3692

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al.: Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009c; 169: 551-61

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al.: Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama* 2004a; 291: 1999-2006

Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B: Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004b; 116: 634-9

Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al.: Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y. *Am J Clin Nutr* 2004c; 80: 752-8

Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P: Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 30: 30

Cranny A, Horsley T, O'Donnell S et al.: Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 158: 1-235

DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group: Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340: b5463

Grant AM, Avenell A, Campbell MK et al.: 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* 2005; 365: 1621-8

Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83

Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A: Vitamin D and calcium supplementation prevents severe falls in elderly community-dwelling women: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17: 125-32

Lips P, Graafmans WC, Ooms ME et al.: Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-6

Lyons RA, Johansen A, Brophy S et al.: Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2007; 18(6): 811-8

Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E et al.: Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 709-15

Porthouse J, Cockayne S, King C et al.: Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003

Smith H, Anderson F, Raphael H et al.: Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women - a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1852-7

Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS et al.: Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005; 294: 2336-41

Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ et al.: Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 6: 6

## 4.3 Krebskrankheiten

J. Linseisen, J. Reichrath

Die Ergebnisse von zellbiologischen und tierexperimentellen Studien belegen die biologische Plausibilität für eine antikanzerogene Wirkung von Vitamin D bzw. seiner hormonaktiven Form, 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D. Dabei stehen Einflüsse auf Zelldifferenzierung, -proliferation, Apoptose und Angiogenese im Vordergrund (Deeb et al. 2007).

Die Auswertungen geographischer Korrelationsstudien (ökologische Studien) unterstützen die Hypothese, dass UV-Strahlung in Zusammenhang mit dem Auftreten von Krebskrankheiten stehen könnte (Garland and Garland 1980). Der Einfluss der UV-Exposition auf die Vitamin D-Versorgung ist eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen. Auch in den letzten Jahren wurden weitere Studien mit diesem Design publiziert (Grant and Mohr 2009, Grant 2009), die jedoch trotz der Verbesserungen in der statistischen Auswertung weiterhin den grundsätzlichen methodischen Limitationen dieses Studiendesigns unterliegen.

Aufgrund des beschränkten Anteils der Vitamin D-Zufuhr an der Vitamin D-Versorgung wird im Folgenden insbesondere die Datenlage zum Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Versorgung, erfasst anhand der 25-(OH)D-Serumkonzentrationen, und dem Risiko für Krebskrankheiten dargestellt. Für Dickdarmkrebs, Brustkrebs und Prostatakrebs liegen Meta-Analysen zur Assoziation zwischen Vitamin D-Zufuhr und Krebsrisiko vor, deren Ergebnisse ebenfalls kurz vorgestellt werden.

### Kolorektales Karzinom

#### Beobachtungsstudien

Die vorliegenden Ergebnisse von Beobachtungsstudien zum Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Zufuhr und dem Risiko für Dickdarmkrebs sind uneinheitlich, in der vorliegenden Meta-Analyse wurde kein signifikanter Zusammenhang ermittelt (Huncharek et al. 2009).

In den Meta-Analysen von Gorham et al. (2007) und vom IARC (2008), in denen sowohl Fall-Kontroll- als auch Kohortenstudien eingeschlossen wurden, konnte eine signifikante Reduktion des Dickdarmkrebsrisikos mit steigenden 25(OH)D-Konzentrationen im Serum ermittelt werden.

In der Meta-Analyse von Yin et al. (2009a) wurden nur (8) prospektive Studien eingeschlossen, die weniger anfällig für Verzerrungen sind als Fall-Kontroll-Studien. Das relative Risiko für kolorektales Karzinom sank signifikant um 43 % pro 50 nmol/l (20 ng/ml) Anstieg der Serum-25(OH)D-Konzentration (RR 0,57; 95 % CI 0,43; 0,76).

Nach dieser Meta-Analyse wurden unter anderem die Ergebnisse einer großen europäischen Kohortenstudie (EPIC) publiziert, die die Ergebnisse der Meta-Analyse weiter bekräftigen (Jenab et al. 2010). In Subanalysen war der Effekt im Kolon stärker ausgeprägt als im Rektum.

Laut den Ergebnissen der Meta-Analyse von Gandini et al. (2011), die auch die EPIC-Ergebnisse berücksichtigte, sinkt das relative Risiko um 15 % pro 25 nmol/l (10 ng/ml) 25(OH)D im Serum (RR 0,85; 95 % CI 0,79; 0,91).

Auch für Dickdarmadenome konnte in einer Meta-Analyse von Wei et al. (2008) ein signifikant verringertes Auftreten mit höheren Serum-25(OH)D-Konzentrationen assoziiert werden (OR 0,70; 95 % CI 0,56; 0,87; höchste vs. niedrigste Quantile).

### **Interventionsstudien**

In einer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie in Großbritannien mit 2 686 Männern und Frauen im Alter von 65 bis 85 Jahren wurden in der Interventionsgruppe (n = 1 345) 100 000 IE orales Vitamin D<sub>3</sub> alle 4 Monate (entspricht 21 µg oder 830 IE pro Tag) über 5 Jahre gegeben (Trivedi et al 2003). Primärer Endpunkt waren Knochenbrüche, sekundäre Endpunkte waren u. a. Krebsinzidenz und -mortalität, einschließlich Dickdarmkrebsinzidenz und -mortalität. Für keinen der Krebsendpunkte war ein signifikanter Effekt der Supplementation nachweisbar. Es traten 28 Kolonkrebsfälle (7 tödliche Fälle) in der Vitamin D-Gruppe und 27 Kolonkrebsfälle (11 tödliche Fälle) in der Placebogruppe auf.

In der WHI-Studie mit über 36 000 postmenopausalen Frauen zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Vitamin D-Supplementation in Höhe von 10 µg (400 IE) pro Tag, verabreicht zusammen mit 1000 mg Calcium pro Tag, über 7 Jahre auf das Risiko für Dickdarmkrebs (Wactawski-Wende et al. 2006). Das relative Risiko betrug 1,08 (95 % CI 0,86; 1,34). Die Dosierung war möglicherweise zu gering, um Effekte von Vitamin D auf das Dickdarmkrebsrisiko zu erzielen.

### **Bewertung**

*Die Ergebnisse der prospektiven Kohortenstudien zeigen einheitlich eine Risikoreduktion für Dickdarmkrebs mit steigenden 25(OH)D-Serumwerten. Die bisher vorliegenden Interventionsstudien können diesen Effekt nicht belegen, möglicherweise aufgrund einer zu geringen Dosis (WHI-Studie) oder einer zu kurzen Beobachtungsdauer. Die Evidenz für einen risikosenkenden Effekt hoher 25(OH)D-Serumwerte wird daher momentan als möglich eingestuft.*

## **Brustkrebs**

### **Beobachtungsstudien**

Nach einer Meta-Analyse von Gissel et al. (2008) war anhand der 6 eingeschlossenen Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Zufuhr und dem Risiko für Brustkrebs nachweisbar. Für Personen mit einer Zufuhr von  $\geq 400$  IE pro Tag war das Risiko jedoch signifikant verringert.

Eine neue Meta-Analyse (Chen et al. 2010), die 11 Studien (5 Fall-Kontroll-Studien, 6 Kohortenstudien) in die Auswertung aufnahm, konnte eine signifikante Senkung des Risikos für Brustkrebs mit steigender Vitamin D-Zufuhr (Ernährung und Supplemente) nachweisen (RR 0,91; 95 % CI 0,85; 0,97). In Subanalysen waren signifikante Zusammenhänge aber beschränkt auf prä- und perimenopausale Frauen und auf Vitamin D-Zufuhr über Supplemente (3 Studien). Betrachtet man nur die Vitamin D-Zufuhr mit der Nahrung (10 Studien),

so bestand kein signifikanter Zusammenhang mit dem Risiko für Brustkrebs (bei gleichzeitig signifikanter Heterogenität zwischen den Studien).

Zum Einfluss der 25(OH)D-Konzentration im Serum auf das Risiko für Brustkrebs liegen 3 neue Meta-Analysen (Yin et al. 2010, Chen et al. 2010, Gandini et al. 2011). Die Studie von Yin et al. (2010) schloss 5 Fall-Kontroll-Studien und 4 prospektive Studien ein, in der Analyse von Chen et al. (2010) war je eine Studie weniger aufgenommen worden. Chen et al. (2010) berichten ein signifikant reduziertes Brustkrebsrisiko mit steigenden Serumkonzentrationen (OR 0,55; 95 % CI 0,38; 0,80; signifikante Heterogenität zwischen den Studien). Einen signifikant inversen Zusammenhang finden auch Yin et al. (2010), können aber gleichzeitig zeigen, dass die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studien deutlich von denen der prospektiven Studien abweichen. In keiner der 4 Kohortenstudien und auch nicht in dem Gesamtschätzer der Meta-Analyse von Kohortenstudien (OR 0,91; 95 % CI 0,82; 1,02; fixed effect model) war der Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko signifikant; dieses Nullergebnis wird auch von Gandini et al. (2011) bestätigt. Eine französische Kohortenstudie aus dem Jahre 2010 ist die erste prospektive Studie, die einen signifikant inversen Zusammenhang zwischen der Serum-25(OH)D-Konzentration und dem Risiko für Brustkrebs feststellt (Engel et al. 2010).

### **Interventionsstudien**

In der WHI-Studie wurde weder für invasiven Brustkrebs noch für benigne proliferative Brust-erkrankungen ein signifikanter Einfluss der Vitamin D-Supplementation (400 IE pro Tag + 1000 mg Calcium pro Tag, über 7 Jahre) gesehen. Das relative Risiko betrug 0,96 (95 % CI 0,85; 1,09) für postmenopausalen Brustkrebs (Chlebowski et al. 2008) und 0,99 (95 % CI 0,86; 1,13) für benigne proliferative Brust-erkrankungen (Rohan et al. 2009). Es wurde auch kein Einfluss auf die Dichte des Brustgewebes als wichtigen Risikofaktor für postmenopausalen Brustkrebs gefunden (Bertone-Johnson et al. 2010).

Erwähnenswert ist die signifikante Interaktion ( $p = 0,003$ ) zwischen der Vitamin D-Zufuhr vor Intervention und der Interventionsmaßnahme in einer Subanalyse; für Frauen mit einer Zufuhr unter 200 IE pro Tag war das Brustkrebsrisiko nach Intervention signifikant verringert (RR 0,79; 95 % CI 0,65; 0,97), für Frauen mit einer Zufuhr von  $\geq 600$  IE pro Tag war das Risiko signifikant erhöht (HR 1,34; 95 % CI 1,01; 1,78) (Chlebowski et al. 2008).

Hauptdiskussionspunkte zu den Ergebnissen zu Brustkrebs bezogen sich auf die Höhe der Dosierung, und die tatsächliche Compliance der Studienteilnehmer, einschließlich der ungewollten Vitamin D-Supplementation in der Kontrollgruppe.

### ***Bewertung:***

*Nur 1 von 5 Kohortenstudien weist ein signifikant verringertes Brustkrebsrisiko mit steigenden Serum-25(OH)D-Konzentrationen nach, das Ergebnis der Interventionsstudie ist nicht signifikant. Nur die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studien, bei denen Blutproben nach der Diagnose genommen wurden, weisen auf einen inversen Zusammenhang hin.*

*Nach den vorliegenden Ergebnissen besteht mit möglicher Evidenz kein Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Serumkonzentration und dem Risiko für Brustkrebs. Dies gilt auch für die Vitamin D-Zufuhr über die Nahrung.*

### **Prostatakrebs**

Entsprechend den Ergebnissen einer Meta-Analyse zur Vitamin D-Zufuhr und dem Risiko für Prostatakrebs besteht zwischen beiden keine signifikante Beziehung (RR 1,16; 95 % CI 0,98; 1,38) (Huncharek et al. 2008).

Ebenso wie eine frühere Meta-Analyse (IARC 2008) konnten auch zwei kürzlich publizierte Meta-Analysen keinen Zusammenhang zwischen der Serum-25(OH)D-Konzentration in Blutproben, die vor der Erkrankung genommen wurden, und dem Risiko für späteren Prostatakrebs nachweisen (Yin et al. 2009b, Gandini et al. 2011). Zwischen den eingeschlossenen prospektiven Studien bestand keine signifikante Heterogenität (Yin et al. 2009b).

#### **Bewertung:**

*Mit wahrscheinlicher Evidenz besteht kein Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Serumkonzentration und dem Risiko für Prostatakrebs. Dies gilt auch für die Vitamin D-Zufuhr.*

### **Seltenere Krebskrankheiten**

Zur Untersuchung der Assoziation zwischen der Serum-25(OH)D-Konzentration und dem Risiko für seltenere Krebskrankheiten hat sich ein Konsortium von Kohortenstudien gebildet, das die Daten von 10 Kohorten aus den USA, China und Finland gemeinsam ausgewertet hat.

Es wurden 7 Krebskrankheiten untersucht (Zahl der Fälle in Klammern): Maligne Tumoren der Gebärmutter (n = 830), der Speiseröhre und des Magen (n = 1 056), der Niere (n = 775), der Eierstöcke (n = 516) und der Bauchspeicheldrüse (n = 952) sowie Non-Hodgkin-Lymphome (n = 1 353). Die meisten Analysen wurden in einem zentralen Labor vorgenommen (Helzlsouer 2010).

Für keine der untersuchten Krebskrankheiten bestand eine signifikant inverse Beziehung zwischen der 25(OH)D-Konzentration in prädiagnostischen Serumproben und der Krebsinzidenz (Helzlsouer 2010, Stolzenberg-Solomon et al. 2010, Abnet et al. 2010, Zeleniuch-Jacquotte et al. 2010, Gallicchio et al. 2010, Zheng et al. 2010, Purdue et al. 2010).

Für Pankreaskrebs wurde bei Personen mit sehr hohen ( $\geq 100$  nmol/l) Serumkonzentrationen ein erhöhtes Risiko gefunden (Stolzenberg-Solomon et al. 2010). Damit wurden frühere Berichte (Stolzenberg-Solomon et al. 2006, Stolzenberg-Solomon et al. 2009) bestätigt.

#### **Bewertung:**

*Mit wahrscheinlicher Evidenz besteht kein Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Serumkonzentration und dem Risiko für maligne Tumoren des Endometriums, Ösophagus und Magens, der Niere, Ovarien und des Pankreas sowie Non-Hodgkin-Lymphome. Mit möglicher Evidenz besteht ein erhöhtes Risiko für Pankreaskrebs bei sehr hohen Serum-25(OH)D-Konzentrationen.*

## Krebs gesamt

### Interventionsstudien

In der oben zitierten Interventionsstudie von Trivedi et al. (2003) mit 2 686 Männern und Frauen im Alter von 65 bis 85 Jahren war kein Einfluss der Supplementation mit 100 000 IE oral gegebenem Vitamin D<sub>3</sub> alle 4 Monate (entspricht pro Tag 21 µg oder 830 IE) über 5 Jahre auf die Krebsinzidenz und -mortalität insgesamt beobachtet worden. In der Vitamin D-Gruppe wurden in den 4 Jahren 144 Krebsfälle (ohne Hautkrebsfälle) (63 tödliche Fälle) und in der Placebogruppe 130 Krebsfälle (72 tödliche Fälle) diagnostiziert.

In einer weiteren Interventionsstudie, dem so genannten *Nebraska trial* (Lappe et al. 2007), wurde 1 179 postmenopausalen Frauen (Alter > 55 Jahre; mittleres Alter 67±7 Jahre) täglich 27,5 µg (1 100 IE) Vitamin D<sub>3</sub> plus 1,4 bis 1,5 g Calcium oder Calcium allein oder Placebo über 4 Jahre lang verabreicht. Auch hier wurde Krebsinzidenz als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Die Autoren weisen eine signifikant verringerte Krebsinzidenz in der Vitamin D+Calcium-Interventionsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe aus (RR 0,40; 95 % CI 0,20; 0,82), in der Calciumgruppe war die Risikoreduktion im Vergleich zur Placebogruppe etwas geringer (RR 0,53; 95 % CI 0,27; 1,03). Insgesamt wurden 20 Krebsfälle in der Placebogruppe, 17 in der Calciumgruppe und 13 in der Vitamin D+Calciumgruppe diagnostiziert. Nach Ausschluss der Krebsfälle, die innerhalb des ersten Jahres auftraten, verstärkte sich die Risikoreduktion in der Vitamin D+Calcium-Interventionsgruppe (RR 0,23; 95 % CI 0,09; 0,60; vs. Placebogruppe).

Trotz ähnlicher Dosierung und Beobachtungszeit widersprechen sich die Ergebnisse der beiden Studien. Es ist darauf hinzuweisen, dass in der Studie von Lappe et al. die signifikante Risikoreduktion für die Gruppe mit Supplementation von Vitamin D und Calcium (vs. Placebo) ausgewiesen ist und nicht für Vitamin D allein.

In der WHI-Studie mit über 36 000 postmenopausalen Frauen zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Vitamin D-Supplementation in Höhe von 10 µg (400 IE) pro Tag, verabreicht zusammen mit 1000 mg Calcium pro Tag, über 7 Jahre auf die Krebsmortalität insgesamt (LaCroix et al. 2009). Das relative Risiko in der Interventionsgruppe betrug 0,89 (95 % CI 0,77; 1,03) im Vergleich zur Placebogruppe.

### **Bewertung:**

*Aufgrund der Widersprüchlichkeit der Ergebnisse der beiden Interventionsstudien mit höherer Vitamin D-Dosierung kann keine Schlussfolgerung gezogen werden. Die WHI-Studie zeigt bei der geringeren Dosierung und längerer Interventionsdauer keinen signifikanten Effekt (bei reduziertem Effektschätzer). Die Evidenz hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem Krebsrisiko insgesamt und der Vitamin D-Versorgung ist unzureichend.*

## Literatur

Abnet CC, Chen Y, Chow WH et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of esophageal and gastric cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. Am J Epidemiol 2010; 172: 94-106



Bertone-Johnson ER, Chlebowski RT, Manson JE et al. Dietary vitamin D and calcium intake and mammographic density in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17: 1152-60

Chen P, Hu P, Xie D et al. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 121: 469-77

Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C et al. (Women's Health Initiative Investigators): Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1581-91

Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7: 684-700

Engel P, Fagherazzi G, Bouillon I et al. Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2341-50

Gallicchio L, Moore LE, Stevens VL et al.: Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of kidney cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172:47-57

Gandini S, Boniol M, Haukka J et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer.* 2011 Mar 15;128(6):1414-24.

Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980; 9: 227-31

Gissel T, Rejnmark L, Mosekilde L, Vestergaard P. Intake of vitamin D and risk of breast cancer--a meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 111: 195-9

Gorham ED, Garland CF, Garland FC et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med.* 2007; 32: 210-6

Grant WB. How strong is the evidence that solar ultraviolet B and vitamin D reduce the risk of cancer?: An examination using Hill's criteria for causality. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 17-24

Grant WB, Mohr SB. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol* 2009; 19:446-54

Helzlsouer KJ; VDPDP Steering Committee. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010; 172: 4-9

Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer* 2009; 61: 47-69

Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer* 2008; 60: 421-41

IARC (International Agency for Research on Cancer). Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports (5), IARC, Lyon, 2008

Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations:a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: b5500

LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G et al. Calcium plus vitamin supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64: 559-67

Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 1586-91. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 794

Purdue MP, Freedman DM, Gapstur SM et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of non-hodgkin lymphoma: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 58-69

Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT et al. A randomized controlled trial of calcium plus vitamin D supplementation and risk of benign proliferative breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 339-50

Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 81-93

Stolzenberg-Solomon RZ, Hayes RB, Horst RL et al. Serum vitamin D and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian screening trial. *Cancer Res.* 2009; 69: 1439-47

Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A et al. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res.* 2006; 66: 10213-9

Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. 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* 2003; 326: 469

Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL et al. (Women's Health Initiative Investigators): Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 684-96. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006; 354: 1102

Wei MY, Garland CF, Gorham ED et al. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 2958-69

Yin L, Grandi N, Raum E et al. Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2196-205

Yin L, Grandi N, Raum E et al. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009a; 30: 113-25

Yin L, Raum E, Haug U et al. Meta-analysis of longitudinal studies: Serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol.* 2009b; 33: 435-45

Zeleniuch-Jacquotte A, Gallicchio L, Hartmuller V et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of endometrial cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 36-46

Zheng W, Danforth KN, Tworoger SS et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of epithelial ovarian cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 70-80

## 4.4 Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Krankheiten

A. Zittermann, J. Linseisen, P. Stehle

### 4.4.1 Vitamin D und Diabetes mellitus Typ 2

Die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 umfasst sowohl eine Dysfunktion der  $\beta$ -Zellen als auch eine Insulinresistenz. Für eine Verbesserung der Insulinresistenz durch Vitamin D sind 2 Mechanismen diskutiert worden: Die Suppression chronischer Entzündungsprozesse sowie eine erhöhte Expression des Insulinrezeptors und/oder von Proteinen der Insulin-Signal-Kaskade.

Im Jahr 2007 führten Pittas et al. einen systematischen Review und eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien und klinischen Studien bei Erwachsenen zum Thema Vitamin D-Status und Glucosehomöostase bei Diabetes mellitus Typ 2 durch. In 9 von 12 Fall-Kontroll-Studien wurde ein inverser Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Status [25(OH)D-Serumkonzentration] und dem Diabetesrisiko ermittelt; hierbei ist zu beachten, dass bei diesem Studiendesign die 25(OH)D-Bestimmung nach Krankheitsdiagnose durchgeführt wird. Prospektive Kohortenstudien mit Messung der 25(OH)D-Serumkonzentration lagen nicht vor. Die randomisierten Studien, bei denen Vitamin D zum Teil in Kombination mit Calcium verabreicht wurde, zeigten präventive Effekte nur in Populationen mit hohem Risiko (z. B. bei Personen mit Glucoseintoleranz). Limitationen der randomisierten kontrollierten Interventionsstudien waren jedoch die kurze Zeitdauer, die meist geringe Patientenzahl, die unterschiedliche Dosierung von Vitamin D und Calcium oder die Tatsache, dass es sich um *post-hoc*-Analysen handelte.

Eine weitere Meta-Analyse wurde von Pittas et al. im Jahre 2010 publiziert. In 3 von 6 Auswertungen aus 4 Kohortenstudien wurde ein signifikant inverser Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Status [25(OH)D-Konzentration] und der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 ermittelt. Es wurden 8 randomisierte kontrollierte Interventionsstudien eingeschlossen, bei denen die Nüchternblutglucosekonzentration, HbA1c oder das Auftreten von Diabetes erfasst wurde. Die Studiendauer betrug zwischen 2 Monaten und 7 Jahren. Die Vitamin D-Dosis lag zwischen 10  $\mu\text{g}$  und umgerechnet 143  $\mu\text{g}$  täglich. In 5 Studien, bei denen die Nüchternblutglucosewerte im Normbereich lagen, hatte die Vitamin D-Supplementation keinen Einfluss auf die Blutglucosekonzentration. Bei einer Subgruppenanalyse von Patienten, die zu Studienbeginn eine gestörte Glucosetoleranz aufwiesen, schwächte die kombinierte Gabe von Vitamin D (17,5  $\mu\text{g}$  pro Tag) und Calcium (500 mg pro Tag) den Blutglucoseanstieg, der normalerweise in dieser Bevölkerungsgruppe auftritt, signifikant ab. Bei 2 Studien mit Patienten, die einen stabilen Diabetes mellitus Typ 2 aufwiesen, veränderten sich Parameter der Glucosetoleranz nach 8 bzw. 24 Wochen der Vitamin D-Supplementation nicht.

Nach den Ergebnissen einer kürzlich publizierten Meta-Analyse von 7 Auswertungen in 5 Kohortenstudien hatten Personen in der höchsten Kategorie der 25(OH)D-Serumkonzentration

ein 43 % (95 % CI 24 %; 57 %) geringeres Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken als Personen in der niedrigsten Kategorie (Mitri et al. 2011). In *post-hoc*-Analysen von 8 Interventionsstudien mit Teilnehmern mit normaler Glukosetoleranz zeigte die Vitamin D-Supplementation keinen Einfluss auf das Auftreten von Störungen des Glucosestoffwechsels. Bei Vitamin D-Supplementation bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz zeigte sich in 2 Studien eine Verbesserung der Insulinsensitivität (Mitri et al. 2011). Die Autoren dieser Meta-Analyse schlussfolgerten, dass zur Beurteilung der Rolle von Vitamin D in der Entwicklung und Progression von Diabetes mellitus Typ 2 weitere, qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien und Interventionsstudien nötig sind.

#### **Bewertung:**

*Aufgrund der Widersprüchlichkeit der Ergebnisse aus prospektiven Kohortenstudien und Interventionsstudien wird die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Versorgung und der Entwicklung von Störungen des Glucosestoffwechsels und Diabetes mellitus Typ 2 als unzureichend bewertet.*

#### **4.4.2 Vitamin D und Bluthochdruck und kardiovaskuläre Krankheiten**

Weltweit sind kardiovaskuläre Krankheiten die Nummer 1 der Todesursachen. Im Jahr 2005 waren sie für etwa 30 % der Todesfälle verantwortlich. Zu den kardiovaskulären Krankheiten gehören die koronare Herzkrankheit (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall sowie die Herzinsuffizienz.

#### **Mechanismen der Vitamin D-Wirkung auf das kardiovaskuläre System**

Physiologische Vitamin D-Serumkonzentrationen hemmen möglicherweise die Gefäßkalzifizierung (Watson et al. 1997, Zittermann und Körfer 2008). Vitamin D reduziert vermutlich auch die Triglyceridkonzentrationen im Blut (Zittermann et al. 2009, Martins et al. 2007). Des Weiteren konnte in Makrophagen von Diabetikern, deren 25(OH)D-Werte unter 80 nmol/l lagen, nachgewiesen werden, dass 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Gabe die Schaumzellbildung unterdrückt, indem die Aufnahme von oxidiertem LDL-Cholesterol verhindert wird, während die Deletion des Vitamin D-Rezeptors die durch oxidiertes LDL-Cholesterol induzierte Schaumzellbildung beschleunigt (Oh et al. 2009). Seit langem ist ebenfalls bekannt, dass Vitamin D die Parathormonsekretion supprimiert. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass Parathormon als nicht-klassischer kardiovaskulärer Risikomarker in der Allgemeinbevölkerung angesehen werden muss (Hagström et al. 2009). Ebenfalls supprimiert Vitamin D das proinflammatorische Cytokin TNF- $\alpha$  und erhöht die Serumkonzentration des antiinflammatorischen Cytokins Interleukin-10 (Schleithoff et al. 2006).

Bei Personen mit essenzieller Hypertonie kann Vitamin D möglicherweise Störungen, die im extrazellulären und intrazellulären Calciumstoffwechsel auftreten (Verminderung des ionisierten und ultrafiltrierbaren Calciums im Blut sowie erhöhte intrazelluläre Konzentrationen) und zu einer erhöhten Kontraktilität der glatten Gefäßmuskeln führen, normalisieren (Zittermann 2003). Hinzu kommt, dass das Vitamin D-Hormon [1,25(OH)<sub>2</sub>D] ein negativer endokriner

Regulator der Renin-Expression ist und somit eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems unterdrückt (Li et al. 2004).

### **Vitamin D und Bluthochdruck**

Witham et al. (2009) haben in einer Meta-Analyse 6 randomisierte kontrollierte Interventionsstudien zum Einfluss einer Vitamin D-Supplementation auf den systolischen und diastolischen Blutdruck ausgewertet. Es handelte sich um 2 Studien mit insgesamt 151 Normotonikern sowie um 4 Studien mit insgesamt 292 Hypertonikern. Bei den Normotonikern trat durch die Gabe von Vitamin D in Höhe von 5 bis 50 µg täglich keine Veränderung des Blutdrucks auf. Bei den Hypertonikern reduzierte die tägliche Supplementation mit 20 µg, 45 µg und 72,5 µg Vitamin D (bzw. eine regelmäßige UVB-Exposition) den systolischen Blutdruck signifikant um 6,18 mmHg (95 % CI -12,32; -0,04 mm Hg) und den diastolischen Blutdruck nicht signifikant um 2,56 mmHg (95 % CI -5,84; 0,72 mmHg). Die initialen 25(OH)D-Konzentrationen lagen im Mittel zwischen 25 und 48 nmol/l. Nachteile der Studien sind die insgesamt geringen Personenzahlen sowie die kurze Studiendauer von lediglich 5 bis 8 Wochen.

Die Meta-Analyse von Pittas et al. (2010) hat 3 prospektive Kohortenstudien zum Thema Vitamin D und Hypertonie, 6 prospektive Kohortenstudien zum Thema kardiovaskuläre Ereignisse sowie 10 randomisierte kontrollierte Interventionsstudien zum Thema Vitamin D-Supplementation und Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks ausgewertet. Es wurden Daten von insgesamt 54 193 Personen mittleren und höheren Alters ausgewertet. Sowohl gesunde Personen als auch Diabetiker, Hypertoniker und Herzinsuffiziente wurden einbezogen. Die 3 Kohortenstudien ergaben ein relatives Risiko für Bluthochdruck von 1,8 (95 % CI 1,3; 2,4). Die Auswertung der 10 randomisierten kontrollierten Interventionsstudien zum Bluthochdruck ergab eine nicht signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks um -1,9 mmHg (95 % CI -4,2; 0,4 mmHg). Der diastolische Blutdruck war unter Vitamin D-Gabe unverändert: -0,1 mmHg (95 % CI -0,70; 0,50 mmHg). Die Vitamin D-Dosis lag zwischen 10 und 214 µg pro Tag (letzte Dosis umgerechnet aus Vitamin D-Bolusgaben, die mehrmals während der Studie erfolgten). Die Dauer der Vitamin D-Gabe betrug 5 Wochen bis 7 Jahre. Die Auswertung der randomisierten kontrollierten Interventionsstudien zu Vitamin D und Hypertonie kann kritisiert werden, da Studien einbezogen wurden, die hierfür nicht konzipiert waren (z. B. Schleithoff et al. 2006; Zittermann et al. 2009).

#### ***Bewertung:***

*Beim Gesunden besteht mit möglicher Evidenz kein signifikanter Einfluss der Vitamin D-Supplementation auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Beim Hypertoniker besteht mit möglicher Evidenz ein Blutdruck senkender Effekt.*

### **Vitamin D und kardiovaskuläre Krankheiten**

Im Jahr 2010 wurden 2 Meta-Analysen (Parker et al., Grandi et al.) publiziert, die Daten von prospektiven Kohortenstudien zusammenfassen. Parker et al. (2010) bezogen 22 715 Personen in ihre Analyse der kardiovaskulären Krankheiten ein, wobei nicht zwischen Gesunden und Patienten unterschieden wurde. Insgesamt lag das relative Risiko bei der Gruppe mit

den höchsten 25(OH)D- im Vergleich zur Gruppe mit den niedrigsten 25(OH)D-Konzentrationen bei 0,42 (95 % CI 0,28; 0,65). Die Meta-Analyse von Grandi et al. (2010) hat mit einer Ausnahme nur prospektive Kohortenstudien der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt. Die Auswertung erfolgte differenziert nach der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität. In die Analyse der kardiovaskulären Ereignisse wurden 4 Studien (5 253 Personen, 756 Ereignisse) eingeschlossen. Das relative Risiko für ein Ereignis betrug in der Gruppe mit den niedrigsten 25(OH)D-Konzentrationen 1,54 (95 % CI 1,22; 1,95). Die Analyse zur kardiovaskulären Mortalität, die auf 5 Studien basiert (24 387 Personen, 2,007 Ereignisse), ergab ein relatives Risiko von 1,83 (95 % CI 1,19; 2,80). Zwischenzeitlich sind weitere prospektive Studien zur kardiovaskulären Mortalität in der Allgemeinbevölkerung publiziert worden (Hutchinson et al. 2010, Cawthon et al. 2010, Michaëlsson et al. 2010), die Daten von insgesamt 7 435 Personen beinhalten. Das relative Risiko für ein Ereignis betrug für die Gruppe mit den niedrigsten gegenüber der Gruppe mit den höchsten 25(OH)D-Konzentrationen 1,08 (95 % CI 0,79; 1,48) in der Studie von Hutchinson et al., 1,52 (95 % CI 0,83; 2,80) in der Studie von Cawthon et al. und 1,89 (95 % CI 1,21; 2,96) in der Studie von Michaelsson et al.

Eine Meta-Analyse von Wang et al. (2010) umfasst insgesamt 7 randomisierte kontrollierte Interventionsstudien zum Einfluss der Gabe von Vitamin D, Calcium oder Vitamin D plus Calcium auf das kardiovaskuläre Risiko. Outcome-Parameter waren kardiovaskuläre Ereignisse. Es wurden Daten von insgesamt 43 322 Personen mittleren und höheren Alters ausgewertet. Bei 2 Studien erfolgte eine alleinige Vitamin D-Gabe in Höhe von 2,5 mg alle 4 Monate oder Placebo sowie von 25 µg Vitamin D pro Tag oder Placebo über 1 bzw. 5 Jahre. Das relative Risiko für ein Ereignis betrug für die Gruppe mit Vitamin D-Supplementation 0,90 (95 % CI 0,77; 1,05). Bei 3 Studien zur alleinigen Calciumgabe in Höhe von 1 000 bis 1 200 mg pro Tag über 4 bis 5 Jahre betrug das relative Risiko 1,14 (95 % CI 0,92; 1,41). Bei 2 Studien zur Gabe von Vitamin D (10 oder 20 µg/Tag) plus jeweils 1 000 mg Calcium pro Tag über 1 bzw. 7 Jahre betrug das relative Risiko 1,04 (95 % CI 0,92; 1,18). Bei den meisten Studien erfolgten keine Angaben zu den Basiswerten an 25(OH)D im Serum. Von den Autoren wurde das Fazit gezogen, dass eine Calciumsupplementation möglicherweise das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht und eine Vitamin D-Gabe dieses möglicherweise reduziert. Nachteil der Meta-Analyse ist die geringe Anzahl an Studien in den einzelnen Auswertungsgruppen. Positiv ist die differenzierte Auswertung nach Vitamin D-Gabe mit und ohne Calcium zu werten.

#### **Bewertung:**

*Die prospektiven Kohortenstudien zeigen eine signifikante Risikoreduktion mit steigenden 25(OH)D-Serumwerten. Dagegen zeigen die Ergebnisse einer Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten Interventionsstudien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Supplementierung (allein oder in Kombination mit Calcium) und dem kardiovaskulären Risiko. Trotz dieses Widerspruchs wird die Evidenz für einen protektiven Effekt von Vitamin D auf kardiovaskuläre Ereignisse als möglich eingestuft.*

## Literatur

- Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E et al. for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Parathyroid Hormone, and Mortality in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4625-34
- Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010; 51: 228-33
- Hagström E, Hellman P, Larsson TE et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009; 119: 2765-71
- Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population. The Tromsø study. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 935-42
- Li YC, Qiao G, Uskokovic M et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89-90: 387-92
- Martins D, Wolf M, Pan D et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1159-65
- Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 841-8
- Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 1005-15
- Oh J, Weng S, Felton SK et al. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009; 120: 687-98
- Parker J, Hashmi O, Dutton D et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65: 225-36
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-14
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-29
- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 754-9
- Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010; 152: 315-23
- Watson KE, Abrolat ML, Malone LL et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755-60
- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 1948-54
- Zittermann A, Frisch S, Berthold HK et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1321-7
- Zittermann A, Körfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 423-32
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine – are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552-72

## 4.5 Gesamtmortalität

J. Linseisen, A. Zittermann

Einige große prospektive Studien zeigen eine inverse Assoziation zwischen den Serum-25(OH)D-Konzentrationen und dem Risiko für vorzeitigen Tod (Semba et al. 2010, Semba et al. 2009, Pilz et al. 2009, Ginde et al. 2009, Szulc et al. 2009, Dobnig et al. 2008, Melamed et al. 2008), während andere keinen Zusammenhang (Ford et al. 2011) oder gar ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für sehr niedrige und sehr hohe Serumwerte berichten (Michaëlsson et al. 2010). Einen vollständigen Überblick über die vorliegenden Beobachtungsstudien geben 2 neuere Übersichtsarbeiten (Barnard und Colón-Emeric 2010, Zittermann et al. 2009).

Nach einer neuen Meta-Analyse von 11 prospektiven Kohortenstudien (Zittermann et al. 2011), die auf Daten von 59 231 vorwiegend älteren Personen der Allgemeinbevölkerung basiert, war das relative Risiko gegenüber der Referenzkategorie, deren 25(OH)D-Werte im Median bei 27,5 nmol/l lagen, auf 0,86 (95 % CI 0,82; 0,91), 0,77 (95 % CI 0,70; 0,84) bzw. 0,69 (95 % CI 0,60; 0,78) für Personen mit einem um 12,5, 25 bzw. 50 nmol/l höheren 25(OH)D-Wert reduziert.

Eine Meta-Analyse von Autier und Gandini (2007) hat 18 randomisierte kontrollierte Interventionsstudien bzgl. Vitamin D-Supplementation und Gesamtmortalität untersucht. Es wurden Daten ausgewertet, die von 57 311 Personen mittleren und höheren Alters stammten, darunter sowohl selbstständig lebende Personen als auch Heimbewohner und Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei den Studien mit guter statistischer Power ergab sich eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität in Höhe von 8 % (RR = 0,92; 95 % CI 0,86; 0,99). Der Vitamin D-Effekt war unabhängig von zusätzlicher Calcium-Gabe. Die tägliche Vitamin D-Gabe lag überwiegend zwischen 10 und 20 µg, die initialen 25(OH)D-Werte lagen im Mittel bei ca. 40 nmol/l, und die mittlere Beobachtungsdauer betrug 5,7 Jahre. Positiv ist zu bewerten, dass es sich um eine Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten Interventionsstudien mit hoher Personenzahl und langer Beobachtungsdauer handelt; leider erfolgte keine differenzierte Darstellung nach Todesursache. Die Autoren selbst weisen darauf hin, dass weitere Interventionsstudien mit ausreichend statistischer Power nötig sind, um dieses Ergebnis zu untermauern.

Ein kürzlich publizierte Meta-Analyse von 50 randomisierten Interventionsstudien mit 94 148 Studienteilnehmern (meist Frauen im Alter > 70 Jahre) ermittelte ebenfalls eine signifikant verringerte Mortalität durch Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementation (Bjelakovic et al. 2011).

Bei der größten bisher durchgeführten Interventionsstudie zu Vitamin D, der *Women's Health Initiative Study* (WHI), wurde bei postmenopausalen Frauen mit täglicher Gabe von 10 µg Vitamin D und 1000 mg Calcium kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität festgestellt (LaCroix et al. 2009). Die Autoren betonen jedoch, dass angesichts des Ergebnisses (RR 0,91; 95 % CI 0,83; 1,01), das knapp die Signifikanzgrenze nicht erreichte, ein Effekt auch nicht ausgeschlossen ist.



## **Bewertung:**

*Die Vitamin D-Supplementation bei Personen vorwiegend höheren Alters und mit zum Teil eingeschränkter Mobilität/eingeschränktem Gesundheitszustand senkt mit wahrscheinlicher Evidenz das Mortalitätsrisiko.*

## **Literatur**

Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2007; 167: 1730-7

Barnard K, Colón-Emeric C. Extraskeletaleffekte von Vitamin D bei älteren Erwachsenen: kardiovaskuläre Erkrankungen, Mortalität, Stimmung und Kognition. Am J Geriatr Pharmacother. 2010; 8: 4-33

Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D et al.: Vitamin D-Supplementation zur Prävention der Mortalität bei Erwachsenen. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6; (7): CD007470

Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Unabhängige Assoziation von niedrigem Serum 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D mit Gesamt- und kardiovaskulärer Mortalität. Arch Intern Med. 2008; 168: 1340-9

Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Vitamin D und Gesamtsterblichkeit bei Erwachsenen in den USA: Ergebnisse aus der National Health and Nutrition Examination Survey-linked Mortality Study. Int J Epidemiol. Epub 2011 Jan 25

Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospektive Studie von Serum 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtsterblichkeit bei älteren US-Adulten. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 1595-603

LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G et al. Calcium plus Vitamin D-Supplementation und Mortalität bei postmenopausalen Frauen: das Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D-randomisierte kontrollierte Versuchsdesign. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009; 64: 559-67

Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel und das Risiko der Mortalität in der Allgemeinbevölkerung. Arch Intern Med. 2008; 168: 1629-37

Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G et al. Plasma Vitamin D und Mortalität bei älteren Männern: eine bevölkerungsbasierte prospektive Kohortenstudie. Am J Clin Nutr 2010; 92: 841-8

Pilz S, Dobnig H, Nijpels G et al. Vitamin D und Mortalität bei älteren Männern und Frauen. Clin Endocrinol 2009; 71: 666-72

Semba RD, Houston DK, Bandinelli S et al. Zusammenhang von 25-Hydroxyvitamin D mit Gesamt- und kardiovaskulärer Mortalität bei älteren in der Gemeinschaft lebenden Erwachsenen. Eur J Clin Nutr. 2010; 64: 203-9

Semba RD, Houston DK, Ferrucci L et al. Niedrige Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D sind mit einer höheren Gesamtsterblichkeit bei älteren in der Gemeinschaft lebenden Frauen assoziiert. Nutr Res 2009; 29: 525-30

Szulc P, Claustrat B, Delmas PD. Serumkonzentrationen von 17beta-E2 und 25-Hydroxycholecalciferol (25OHD) in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit bei älteren Männern--das MINOS-Studien. Clin Endocrinol 2009; 71: 594-602

Zittermann A, Gummert JF, Börgemann J. Vitamin D-Mangel und Mortalität. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12: 634-9

Zittermann A, Iodice S, Pilz S et al. Vitamin D-Mangel und Mortalitätsrisiko in der Allgemeinbevölkerung: eine Meta-Analyse von prospektiven Kohortenstudien. Am J Clin Nutr 2011 Dec 14. [Epub ahead of print]

## 5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die in Kapitel 4 vorgestellten Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Versorgung und dem Risiko für das Auftreten ausgewählter chronischer Krankheiten, von Stürzen und Frakturen sowie dem Mortalitätsrisiko bildeten jeweils die Grundlage zur Bewertung der Evidenz gemäß der Vorgehensweise zur Erstellung evidenzbasierter (Ernährungs-)Leitlinien.

**Tabelle 5.1:** Zusammenfassung der Ergebnisse zur präventiven Wirkung von Vitamin D für ausgewählte chronische Krankheiten

	Evidenz			
	überzeugend	wahrscheinlich	möglich	unzureichend
<b>Stürze</b>	↓ (Ältere)			
<b>Funktionseinbußen des Bewegungsapparates</b>		↓ (Ältere)		
<b>Frakturen</b>	↓ (Ältere)			
<b>Krebskrankheiten gesamt</b>				∅
<b>Kolorektales Karzinom</b>			↓	
<b>Brustkrebs</b>			○	
<b>Prostatakrebs</b>		○		
<b>Maligne Tumoren des Endometriums, Ösophagus und Magens, der Niere, Ovarien sowie Non-Hodgkin-Lymphome</b>		○		
<b>Pankreaskrebs</b>		○	(↑)*	
<b>Kardiovaskuläre Krankheiten</b>			↓	
<b>Diabetes mellitus Typ 2</b>				∅
<b>Bluthochdruck</b>			○** (↓)***	
<b>Gesamtmortalität</b>		↓ (Ältere)		

↓ Risikosenkung durch Vitamin D-Supplementation (in Interventionsstudien) bzw. mit steigenden 25(OH)D-Serumkonzentrationen (in Beobachtungsstudien), ↑ Risikoerhöhung mit steigenden 25(OH)D-Serumkonzentrationen (in Beobachtungsstudien), ○ kein Zusammenhang, ∅ unzureichende Evidenz; \*bei Serumkonzentrationen > 100 nmol/l; \*\* bei Normotonikern bzw. Personen mit normaler Glucosetoleranz; \*\*\*bei Hypertonikern

Mit überzeugender Evidenz geht eine Supplementation von Vitamin D bzw. ein guter Vitamin D-Status (zur Dosis- bzw. Serumkonzentrationsfrage s. u.) bei Älteren mit einem verringerten Risiko für Stürze und Frakturen einher. Mit wahrscheinlicher Evidenz verringert eine gute Vitamin D-Versorgung bei Älteren das Risiko für Funktionseinbußen des Bewegungsapparates (Kraft, Mobilität, Gleichgewicht) und senkt das Risiko für vorzeitigen Tod. Diese Beurteilung stützt sich auf Ergebnisse von Interventionsstudien und Meta-Analysen von Interventionsstudien.

Mit wahrscheinlicher Evidenz besteht kein Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Versorgung und dem Risiko für maligne Tumoren der Prostata, des Pankreas, Endometriums, Ösophagus und Magens, der Niere, Ovarien sowie Non-Hodgkin-Lymphome.

Für alle anderen untersuchten Krankheiten, nämlich Dickdarmkrebs, Brustkrebs, Krebskrankheiten gesamt, kardiovasuläre Krankheiten, Diabetes mellitus Typ 2 und Bluthochdruck wurde die Evidenz (für eine inverse Assoziation oder einen fehlenden Zusammenhang mit der Vitamin D-Versorgung) als möglich oder unzureichend bewertet (s. Tab. 5.1).

In den Interventionsstudien zur Frakturprävention wurden bei einer Vitamin D-Dosierung von bis zu 400 IE (10 µg) pro Tag keine Effekte beobachtet, sondern erst im Bereich von ca. 500 - 800 IE (12,5 - 20 µg) pro Tag (Bischoff-Ferrari et al. 2009b). Bei dieser Dosisevaluation war die erhaltene Menge für Adhärenz korrigiert worden. Zur Sturzprävention war nach den Ergebnissen einer Meta-Analyse eine Dosierung von > 700 IE (17,5 µg) pro Tag effektiv (Bischoff-Ferrari et al. 2009a). Zur Verbesserung der Funktionalität des Bewegungsapparates bei älteren Personen mit stabilem Gesundheitszustand liegt keine Meta-Analyse vor; die überwiegende Zahl der Studien mit einer Supplementation von  $\geq$  700 IE (17,5 µg) pro Tag zeigen signifikant positive Effekte. In den Studien zur Mortalität, die in der Meta-Analyse von Autier und Gandini (2007) berücksichtigt wurden, lag die Dosierung von Vitamin D in den meisten Studien zwischen 400 und 833 IE pro Tag bzw. 10 und ca. 20 µg pro Tag. In der WHI-Studie verringerte eine supplementierte Menge von 400 IE (10 µg) pro Tag das Mortalitätsrisiko zwar, verfehlte aber knapp die Signifikanzgrenze (LaCroix et al. 2009). In den Meta-Analysen waren die Effekte der Vitamin D-Supplementation unabhängig von einer Calciumsupplementation. Eine systematische Auswertung zum Einfluss der Vitamin D-Versorgung vor Beginn der Intervention auf die präventiven Wirkungen einer Vitamin D-Supplementation liegt nicht vor.

**Die erwünschten Effekte zur Prävention von Funktionseinbußen des Bewegungssystems, Stürzen, Frakturen und vorzeitigem Tod bei älteren Männern und Frauen ( $\geq$  65 Jahre) wurden mit einer Vitamin D-Supplementation in Höhe von 400 bis 800 IE (10 bis 20 µg) pro Tag erzielt. Die Arbeitsgruppe hält nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Daten eine Empfehlung zur Zufuhr von Vitamin D bei älteren Männern und Frauen ( $\geq$  65 Jahre) in Höhe von mindestens 800 IE (20 µg) pro Tag für gerechtfertigt. Ein Mitglied der Arbeitsgruppe, Prof. Dr. Jörg Reichrath, spricht sich für eine tägliche Zufuhr von mindestens 1 000 IE (25 µg) für alle Erwachsenen aus.**

Vergleichbare Empfehlungen werden auch von anderen Fachgesellschaften ausgesprochen, wengleich die Begründung teilweise unterschiedlich ist. So empfiehlt die International Osteoporosis Foundation (Dawson-Hughes et al. 2010) eine Vitamin D-Zufuhr in Höhe von 800-1000 IE (20-25 µg) pro Tag für ältere Erwachsene, das Institute of Medicine (IOM 2011) empfiehlt 800 IE (20 µg) pro Tag.

Zur Bewertung der Vitamin D-Versorgung wird die 25(OH)D-Konzentration im Serum als beste Kenngröße angesehen. Dadurch wird auch die endogene Vitamin D-Synthese erfasst. Gemessen an der nach Intervention erreichten 25(OH)D-Konzentration im Serum war bei Konzentrationen ab 60 nmol/l (24 ng/ml) oder mehr das Sturzrisiko signifikant um 23 % verringert, bei Konzentrationen unter 50 nmol/l (20 ng/ml) bestand ein höheres Risiko

(Bischoff-Ferrari 2009a). Nach der Meta-Analyse von Bischoff-Ferrari et al. (2009b), in der 12 Doppelblindstudien unter Berücksichtigung der Compliance der Studienteilnehmer ausgewertet wurden, verringerte sich das Frakturrisiko mit zunehmender erreichter 25(OH)D-Konzentration im Serum im Bereich von 62 - 112 nmol/l; Angaben zum Bereich < 62 nmol/l werden nicht gemacht. In der Meta-Analyse zu Vitamin D und Mortalität (Autier und Gandini 2007) wurde keine Analyse bezüglich der effektiven Serumkonzentrationen durchgeführt. Auch zur Verbesserung der Funktionalität des Bewegungsapparates bei älteren Personen mit stabilem Gesundheitszustand liegt keine entsprechende Auswertung vor.

**Die Mehrheit der Arbeitsgruppenmitglieder hält nach dem gegenwärtigen Stand der vorliegenden wissenschaftlichen Daten eine Serum-25(OH)D-Konzentration von  $\geq 50$  nmol/l (20 ng/ml) zur Prävention von Stürzen, Frakturen und vorzeitigem Tod bei älteren Männern und Frauen ( $\geq 65$  Jahre) für wünschenswert und begründbar. Dies entspricht in etwa einer durchschnittlichen Serum-25(OH)D-Konzentration von 75 nmol/l in dieser Bevölkerungsgruppe.** Ein Mitglied der Arbeitsgruppe, Prof. Dr. Heike Bischoff-Ferrari, erachtet einen Serumwert von 75 nmol/l bei allen Personen für nötig, um eine effektive Reduktion des Frakturrisikos zu erzielen.

Bei fehlender Sonnenlicht (UVB)-Exposition kann eine Serumkonzentration von > 50 nmol/l kaum mit der Vitamin D-Zufuhr über die Ernährung erreicht werden. Wie in Kapitel 3 dargelegt, werden im Mittel etwa 3  $\mu$ g Vitamin D täglich vom Erwachsenen in Deutschland aufgenommen, und es existieren kaum Vitamin D-reiche Lebensmittel. Einzig in fettem Fisch finden sich nennenswerte Mengen von Vitamin D.

Die Supplementation mit Vitamin D führt zu einem nicht-linearen Anstieg der 25(OH)D-Konzentrationen im Serum, wobei keine signifikanten Unterschiede nach Lebensalter bestehen (IOM 2011). Nach den Ergebnissen von Cashman et al. (2008, 2009) wird in der irischen Bevölkerung in den Wintermonaten durch eine Vitamin D-Zufuhr (als Supplement) von 400 IE (10  $\mu$ g) pro Tag bei ca. 50 % der Bevölkerung eine Serumkonzentration von > 50 nmol/l erreicht, bei einer Zufuhr von 800 IE (20  $\mu$ g) pro Tag erreichen 90 - 95 % der Bevölkerung diesen Zielwert, und bei 1000 IE (25  $\mu$ g) pro Tag erreichen 95 - 97,5 % dieses Ziel (Cashman et al. 2008, Cashman et al. 2009). Bei 800 - 1000 IE (20 - 25  $\mu$ g) Vitamin D pro Tag würden etwa 50 % der Personen eine Serumkonzentration > 75 nmol/l (30 ng/ml) aufweisen; diese Dosis bzw. Serumkonzentration entspricht den Empfehlungen der Internationalen Osteoporose-Gesellschaft für ältere Erwachsene (Dawson-Hughes et al. 2010). Vitamin D-Dosen von über 1000 IE (25  $\mu$ g) pro Tag wurden bisher in den Studien zur Prävention kaum eingesetzt, sind damit in der Wirkung wenig untersucht und werden zur Prävention nicht empfohlen (Dawson-Hughes et al. 2010). Für bestimmte Bevölkerungsgruppen (z. B. verschleierte Frauen) sind abweichende Reaktionen in der Serumkonzentration nach Supplementation beschrieben (Glerup et al. 2000). Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die tolerierbare Obergrenze (upper tolerable intake) für die tägliche Vitamin D-Zufuhr, unter der keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten sind, vom IOM kürzlich auf 4 000 IE (100  $\mu$ g) angehoben wurde (IOM 2011). Die EFSA hat die tolerierbare Obergrenze im Jahr 2006 auf 2 000 IE (50  $\mu$ g) festgelegt (EFSA 2006).

Ein Leben vollständig ohne UVB-Exposition ist nicht der Normalfall. Vielmehr sind wissenschaftliche Fachgesellschaften in der Vergangenheit davon ausgegangen, dass der Vitamin D-Bedarf des Menschen zum überwiegenden Teil (UK: 100 %) durch körpereigene Synthese gedeckt werden kann. Unter den gegebenen Lebensumständen in Deutschland erreicht aber über die Hälfte der erwachsenen Bevölkerung den Zielbereich von  $> 50$  nmol/l 25(OH)D im Serum nicht (s. Kap. 3). Bei Bewohnern von Pflegeheimen und geriatrischen Patienten ist die Versorgungslücke noch viel häufiger und stärker ausgeprägt; bei erheblichen Teilen dieser Gruppen liegt eine Mangelversorgung mit Vitamin D vor, d. h. die 25(OH)D-Serumkonzentration liegt unter 25 - 30 nmol/l. Wegen der mit zunehmendem Alter verringerten Syntheseleistung der Haut und der durch Immobilität und Krankheit verringerten bis fehlenden UVB-Exposition ist bei diesen speziellen Gruppen (institutionalisierte Personen und geriatrische Patienten) eine Supplementation von Vitamin D erforderlich. Insgesamt ist jedoch auch für ältere Personen davon auszugehen, dass durch UVB-Exposition von unbedeckten Hautpartien während des Aufenthalts im Freien ein nennenswerter Anteil des benötigten Vitamin D endogen synthetisiert werden kann. Eine exakte Quantifizierung ist jedoch schwierig.

Da die beschriebenen Interventionsstudien im Wesentlichen ältere Erwachsene (ab 60 Jahren) untersuchten, sind aus diesen Studien direkte Schlussfolgerungen für jüngere Erwachsene nicht ableitbar. Aufgrund der langen Entwicklungszeit von chronischen Krankheiten ist es jedoch möglich, dass ein Zielbereich von  $\geq 50$  nmol/l 25(OH)D im Serum auch für Erwachsene mit einem Alter unter 65 Jahren wünschenswert ist. Allerdings kann man bei jüngeren Erwachsenen in der Regel doch von einer größeren Präsenz im Freien und dadurch größeren UVB-Exposition ausgehen als bei Älteren, so dass eine größere Menge 25(OH)D endogen gebildet wird. Es sind jedoch auch hier Bevölkerungsgruppen zu beachten, für die das nicht zutrifft (z. B. verschleierte Frauen). In Zukunft ist die Bedeutung der dosierten UVB-Exposition durch Aufenthalt im Freien, insbesondere auch bei körperlicher Aktivität im Freien und mit ausreichenden Partien unbedeckter Haut, noch genauer zu untersuchen. Einerseits ist die UVB-Exposition zur Vitamin D-Synthese notwendig, andererseits erhöht UV-Exposition das Hautkrebsrisiko. Es ist daher die richtige Balance im (maßvollen) Umgang mit UV-Exposition erforderlich, die einerseits das Hautkrebsrisiko minimiert und andererseits den Nutzen der UVB-Strahlung zur Induktion der endogenen Vitamin D-Synthese sicherstellt (Reichrath und Nürnberg 2009).

Die vom IOM (2011) kürzlich publizierten Referenzwerte zu Vitamin D basieren auf neuen Berechnungen zur Verteilung der „Vitamin D-Bedarfskurve“ in der Bevölkerung. Demnach geht beim Erwachsenen eine Serumkonzentration von 40 nmol/l mit einer durchschnittlichen Bedarfsdeckung für Vitamin D einher (beurteilt anhand der Calciumabsorption und des Knochenmineralstoffgehalts), bei zusätzlicher Berücksichtigung der Variation in der Bevölkerung erhält man mit 50 nmol/l den Wert, bei dem bei 97,5 % der Bevölkerung der Bedarf gedeckt ist.

## Fazit

Die Mehrheit der Arbeitsgruppenmitglieder kommt zu folgendem Fazit:

Bei älteren Personen ( $\geq 65$  Jahre) sollte eine tägliche Zufuhr von mindestens 800 IE (20  $\mu\text{g}$ ) Vitamin D empfohlen werden,

- da diese Dosis in Interventionsstudien das Risiko für Funktionseinbußen des Bewegungsapparates, Stürze, Frakturen, und vorzeitigen Tod mit überzeugender bzw. wahrscheinlicher Evidenz verringert,
- da dadurch bei ca. 90-95 % dieser Bevölkerungsgruppe eine 25(OH)D-Serumkonzentration von  $\geq 50$  nmol/l erreicht wird
- und bei dieser Dosis keine nennenswerten Risiken oder Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Bei jüngeren Erwachsenen kann man zwar im Durchschnitt von einer größeren UVB-Exposition ausgehen, die allein aber, speziell in den Wintermonaten, nicht für eine ausreichende Vitamin D-Versorgung genügt. Serumkonzentrationen von  $> 50$  nmol/l ( $> 20$  ng/ml) 25(OH)D könnten auch für jüngere Erwachsene sinnvolle Zielwerte sein, es fehlen jedoch – im Gegensatz zu den älteren Erwachsenen – in dieser Altersgruppe mangels adäquater Interventionsstudien ausreichend gesicherte wissenschaftliche Informationen.

Der optimale bzw. akzeptable Umfang der UVB-Exposition der Haut im Spannungsfeld zwischen erwünschter Induktion der endogenen Vitamin D-Synthese und unerwünschter Schädigung der Haut (verbunden mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko) bleibt zu bestimmen.

Obwohl die Zahl der Studien zum Zusammenhang zwischen Vitamin D-Versorgung und dem Krankheitsrisiko in den letzten Jahren stark zugenommen hat, bleiben Fragen offen, die sich nur in zukünftigen Studien beantworten lassen. Besonders gravierend ist weiterhin der Mangel an langfristigen Interventionsstudien für viele der hier beleuchteten Endpunkte, die die höchste Beweiskraft besitzen. Allerdings sind solche Studien besonders aufwändig, benötigen viel Zeit und sind damit sehr kostenintensiv.

Es sei auch darauf hingewiesen, dass Beobachtungsstudien mit Bestimmung von Serum-25(OH)D-Konzentration als Maß für die Vitamin D-Versorgung (Vitamin D-Zufuhr und endogene Vitamin D-Synthese) infolge von Kollinearitäten zwischen der UVB-Exposition und anderen Lebensstilfaktoren, wie z. B. körperlicher Aktivität, nicht-kausale Zusammenhänge zwischen Serum-25(OH)D und Krankheitsrisiko zeigen können, da die statistische Korrektur für solche Faktoren nicht zuletzt aufgrund von Messungenauigkeiten unvollständig sein kann.

## Literatur

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009a; 339: b3692

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009b; 169: 551-61

- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7
- LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 559-67
- Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1535-42
- Cashman KD, Wallace JM, Horigan G et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults  $\geq 64$  y of age. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1366-74
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1151-4
- EFSA (European Food Safety Authority): Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Februar 2006. [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med*. 2000 Feb;247(2):260-8.
- IOM (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press (2011)
- Reichrath J, Nürnberg B. Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development: The Janus faces of solar UV-radiation. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 253-61