



(Un)nötige Vitamin-D-Gabe

Trotz Metaanalyse auf dem Holzweg!

Ein Meinungsbeitrag von Uwe Gröber, Michael F. Holick, Klaus Kisters und Florian Barvencik | **Nach aktuellen Studien ist ein Vitamin-D-Mangel (25-OH-D im Serum < 20 ng/ml) ein wichtiger ätiologischer Faktor bei der Pathogenese zahlreicher chronischer Erkrankungen. Dazu gehören nicht nur Knochenerkrankungen wie Rachitis und Osteomalazie, sondern auch Autoimmunerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, Infektionskrankheiten, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen und neurokognitive Erkrankungen. Weltweit sind nach aktuellen Schätzungen etwa 1 Milliarde Menschen von einem Vitamin-D-Mangel (25-OH-D < 20 ng/ml) oder einer Vitamin-D-Insuffizienz (25-OH-D: 20 – 29 ng/ml) betroffen [1 – 3].**

In den vergangenen Jahren haben medizinische Fachgesellschaften dieses Problem zunehmend erkannt und zur Verbesserung der Volksgesundheit entsprechende Empfehlungen für die Vitamin-D-Supplementierung ausgesprochen. Beispielhaft seien hier die Vitamin-D-Zufuhrempfehlungen für Erwachsene der amerikanischen endokrinologischen Gesellschaft (ENDO) und des deutschen Dachverbands für Osteologie (DVO) mit 1500 – 2000 bzw. 800 – 2000 I.E. Vitamin D₃ pro Tag genannt [4, 5].

Metaanalyse aus dem Lancet sieht keinen Benefit

Überraschend: Gegen den breiten Einsatz von Vitamin-D-Supplementen (Vitamin D₂ oder D₃) zur Prävention der Os-

teoporose in der erwachsenen Bevölkerung haben sich soeben die Autoren einer aktuellen Metaanalyse aus dem Lancet ausgesprochen [6]. Endpunkt war die Veränderung der Knochenmineraldichte als Biomarker für eine beginnende Osteoporose. Der durchschnittliche 25-OH-Vitamin-D-Spiegel lag dabei in 8 Studien (n = 1791) bei unter 20 ng/ml bzw. < 50 nmol/l. In 10 Studien nahmen die Probanden (n = 2294) weniger als 800 I.E. Vitamin D pro Tag ein.

Wie die Forscher der Universität Auckland berichten, sind die Ergebnisse aus 23 Studien mit 4082 Teilnehmern, davon 92 % Frauen (Alter: ± 59), in der Summe enttäuschend. Die Einnahme von Vitamin D durch gesunde Erwachsene sei sinnlos, da sie die Knochendichte nicht steigert. Dabei wurden in den Studien Knochendichtemessungen an unterschiedlichen Stellen (z.B. Hüfte, Lendenwirbelsäule, Oberschenkelhals, Trochanter, Vorderarm oder Gesamtkörper) vorgenommen. In nur sechs Studien zeigte sich ein möglicher Nutzen einer im Schnitt zweijährigen Supplementierung von Vitamin D im Hinblick auf die Knochendichte. Ein Effekt war auch bei Probanden, welche zusätzlich Calcium einnahmen, wie dies von Osteologen heute empfohlen wird, nicht nachweisbar. Im Hinblick auf die Knochendichte blieb am Ende nur eine leichte signifikante präventive Wirkung am Oberschenkelhals übrig (0,8%, 95% CI 0,2-1,4).

Bemerkenswert: Das Deutsche Ärzteblatt kommentiert für ihre Leser diese Studie mit dem Titel „Vitamin D-Substitution bei Erwachsenen unnötig“, und auch die Ärzte Zeitung bläst mit „Vitamin D stärkt gesunde Knochen nicht“ in dasselbe Horn.

Kommentar und Kritikpunkte zur Metaanalyse

Surrogatparameter Knochendichte. Die Knochendichte als primärer Endpunkt wird gerne als Surrogatparameter für die Frakturrate herangezogen. Es ist allerdings bekannt, dass sich die Messung der Knochendichte in der hier untersuchten Altersgruppe nur als mäßiger Prädiktor für das Frakturrisiko eignet [7].

Die Rolle des Parathormons. Für die optimale Resorption von Calcium im Gastrointestinaltrakt ist ein 25-OH-D-Status von 32 ng/ml bzw. 80 nmol/l notwendig [8]. Zur Beurteilung des Effektes von Vitamin D auf die Knochen sollte auch der Parathormon-(PTH)-Spiegel mit erfasst werden. Zur Vermeidung eines Anstiegs des osteolytisch wirkenden Parathormons bzw. eines sekundären Hyperparathyreoidismus sind mindestens 25-OH-D-Werte von ≥ 40 ng/ml bzw. ≥ 100 nmol/l notwendig [2, 3]. →

2000 bis 4000 IE. Zum Erreichen eines normalen Vitamin-D-Status (25-OH-D: 30 - 60 ng/ml) ist die Supplementierung von mindestens 2000 I.E. bis zu 4000 I.E. Vitamin D₃ pro Tag für Erwachsene notwendig, wie Dosis-Findungs-Studien der Universität Toronto bereits in den 1990er Jahren gezeigt haben [8].

Knochenalterung. Aktuelle Studien des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg zeigen, dass ein Vitamin-D-Mangel mit einer vorzeitigen Alterung des Knochens einhergeht. Ein Mangel an Vitamin D hat langfristig nicht nur einen Einfluss auf die Knochendichte, sondern stört auch die gesunde Mineralisierung des Knochens und lässt den Knochen vorzeitig altern. Das trägt wesentlich zur erhöhten Anfälligkeit für Knochenbrüche und Stressfrakturen bei.

Die Bedeutung des Osteoids. Eine Untersuchung der Bruchmechanik der Knochen mittels der sogenannten Mikro-Computertomographie konnte zeigen, dass ein Vitamin-D-Mangel sowohl die Entstehung als auch die Ausbreitung von Brüchen erhöht. Für einen Vitamin-D-Mangel ist ein Anstieg der mit weichem Knochengewebe (Osteoid) bedeckten Flächen charakteristisch. Dieser stört die Mineralisierung des restlichen Knochengewebes. Die Analyse der Knochenmineraldichte ergab zudem, dass das weiche Knochengewebe einen höheren Anteil an reifem Collagen und mineralischen Bestandteilen aufwies, die charakteristisch für gealtertes Gewebe sind. Der Knochen wird sozusagen versiegelt und kann dadurch nicht mehr am Remodelling durch Osteoklasten und Osteoblasten teilnehmen [10 -12].

Hüftfrakturen – die Dosis ist entscheidend. In einer im Juli 2012 im New England Journal of Medicine von Frau Prof. Heike Bischoff-Ferrari publizierten Metaanalyse wurden die Originaldaten von 30.011 Studienteilnehmern aus elf doppelblinden und randomisierten Studien gepoolt. Die klassische Intent-to-Treat-Analyse der 30.011 Personen zeigte eine statistisch nicht signifikante Reduktion der Hüftfrakturen um 10%. Wenn man jedoch den Effekt in Abhängigkeit von der tatsächlich eingenommenen Vitamin-D-Menge untersuchte, dann zeigte sich in der Gruppe mit der höchsten Dosierung (792 bis 2000 I.E. Vitamin D/Tag; im Median: 800 I.E. Vitamin D/Tag) eine statistisch signifikante Reduktion der Hüftfrakturen um 30%, verglichen mit den Personen der Kontrollgruppe. Bei jenen Personen, die pro Tag weniger als 792 I.E. Vitamin D supplementierten, war keine statistisch signifikante Reduktion der Hüftfrakturen nachweisbar. Eine vergleichbare Dosis-Wirkungsabhängigkeit war für alle nicht-vertebralen Frakturen nachweisbar.

Die Subgruppenanalyse zeigte in allen Altersgruppen, bei zu Hause lebenden Senioren und bei Senioren im Pflegeheim, mit der höchsten Vitamin-D-Dosierung eine signifikante Reduktion der Frakturen [13]. Die Ergebnisse einer Knochenbiopsie-Studie an 675 Patienten geben einen Schwellenwert der 25-OH-D-Spiegel ≥ 75 nmol/l bzw. ≥ 30 ng/ml als Zielwert für einen gesunden Knochenstoff-

wechsel an, ab dem keine Mineralisationsstörungen mehr nachweisbar sind [18].

Die Bedeutung der Muskulatur

Neben einer positiven Wirkung auf die Knochendichte hat Vitamin D einen unmittelbaren, stärkenden Effekt auf die Muskulatur, was neben einer Begünstigung des Calciumeinstroms in die Muskelzelle durch eine rezeptorvermittelte Stimulation der Muskelproteinsynthese erklärt wird [14, 15, 19]. Möglicherweise ist dieser Zusatzeffekt für die Fraktur-reduktion unter Vitamin-D-Supplementierung entscheidend, da Stürze den primären Risikofaktor für Frakturen darstellen. Dies untermauern auch Studienergebnisse, wonach es bereits nach 2 bis 3 Monaten der Supplementierung von Vitamin D zu einer signifikanten Reduktion des Sturzrisikos kommt, die Muskulatur also sehr schnell auf eine Vitamin-D-Zufuhr reagiert, und dass sich die Fraktur-reduktion bereits nach etwa 6 Monaten bemerkbar macht [16]. In der Reanalyse einer 2009 publizierten Metaanalyse von 8 doppelblinden und randomisierten Studien mit einer hochwertigen Sturzerfassung zeigte Vitamin D über alle Studien hinweg einen Benefit (OR = 0,73 [0,62 - 0,87]; p = 0,0004). Zudem konnte die Relevanz der Vitamin-D-Dosierung auch bezüglich der Sturzreduktion bestätigt werden: In der höheren Dosis (700 -1000 I.E. Vitamin D/Tag) reduzierte Vitamin D das Sturzrisiko um 34% (OR = 0,66 [0,53 - 0,82] p = 0,0002), während in der niedrigeren Dosierung keine Sturzreduktion auftrat (OR = 1,14 [0,69 - 1,87]) [17].

Schlussbemerkung und Empfehlung

Die Ergebnisse der aktuellen Metaanalyse aus dem Lancet sollten keinesfalls überinterpretiert werden. Wichtige Faktoren wie eine ausreichend hohe Vitamin-D-Dosierung für die ossäre Wirkung, die Parathormon-Spiegel oder der Effekt auf die Muskulatur wurden nicht berücksichtigt. Die 25-OH-D-Status orientierte Supplementierung von Vitamin D₃ bleibt eine wichtige präventivmedizinische Strategie, um die Knochengesundheit in allen Altersstufen zu fördern sowie das Fraktur- und Sturzrisiko bei älteren Menschen zu vermindern. Die Supplementierung sollte sich im Hinblick auf die ossäre Wirkung und intestinale Calciumresorption an einem 25-OH-D-Status von ≥ 75 nmol/l bzw. ≥ 30 ng/ml orientieren, dies gilt insbesondere in der Pharmakotherapie der Osteoporose, bei der unter anderem auch Bisphosphonate eingesetzt werden. Für einen normalen 25-OH-D-Status benötigt ein gesunder Mensch täglich 40 bis 60 I.E. Vitamin D pro Kilogramm Körpergewicht. |

Literatur

- [1] Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clin Proc, 2013; 88(7): 720 - 755.
- [2] Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients, 2013; 5(1): 111 -148.
- [3] Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al., Vitamin D: Update 2013. From

- rickets prophylaxis to general preventive health care. *Dermatoendocrinol*, 2013; 5(3) [Epub ahead of print].
- [4] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al., Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97, 1153–1158.
- [5] <http://www.dv-osteologie.org>
- [6] Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2013; doi:pii: S0140-6736(13)61647-5.
- [7] Leslie W, Morin SN, Lix L. Rate of bone density change does not enhance fracture prediction in routine clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4): 1211–1218.
- [8] Heaney RP, Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008; 3(5): 1535–1541.
- [9] Vieth R, Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*, 1999; 69(5): 842–856.
- [10] Seitz S, Koehne T, Barvencik F, et al., Impaired bone mineralization accompanied by low vitamin D and secondary hyperparathyroidism in patients with femoral neck fracture. *Osteoporos Int*, 2013; 24(2): 641–649.
- [11] Busse B, Bale HA, Zimmermann EA, et al., Vitamin D deficiency induces early signs of aging in human bone, increasing the risk of fracture. *Sci Transl Med*, 2013; 5(193):193ra88. doi: 10.1126/scitranslmed.3006286.
- [12] Breer S, Krause M, Marshall RP, et al., Stress fractures in elderly patients. *Int Orthop*, 2012; 36(12): 2581–2587.
- [13] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*, 2012; 367(1): 40–49.
- [14] Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res*, 2004; 19 (2): 265–269
- [15] 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(2-3): 137–142
- [16] 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 (1): 339: b3692.
- [17] Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*, 2008; 168 (12): 1340–1349.
- [18] Anderson JL, May HT, Horne BD et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*, 2010; 106(7): 963–968.
- [19] Ceglia L, Niramitmahapanya S, Morais MD, et al., A randomized study on the effect of vitamin D₃ supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct 9. [Epub ahead of print]

Autoren

Apotheker **Uwe Gröber**, Akademie für Mikronährstoffmedizin, Essen

Prof. Dr. **Michael F. Holick**, Boston, University Medical Center, Massachusetts

Prof. Dr. **Klaus Kisters**, St. Anna Hospital, Medizinische Klinik I, Herne

Dr. **Florian Barvencik**, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Osteologie und Biomechanik