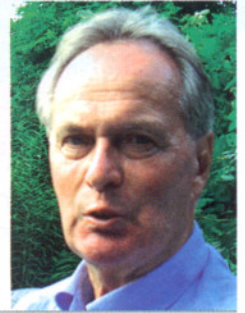


Vitamin-D- und Calciummangel als Risikofaktoren für chronische Erkrankungen

(Erweiterte Fassung eines Vortrages bei der Tagung „Osteologie 2007“ Wien, 28. Feber bis 3. März 2007)



Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik

Es braucht wohl nicht besonders betont zu werden, dass eine dem Lebensalter entsprechende ausreichende Versorgung des Organismus mit Vitamin D₃ und Calcium für den Aufbau sowie die Struktur- und Funktionserhaltung des Skelettsystems, d. h. zur Prävention von Rachitis und Osteomalazie bzw. Osteoporose, von ausschlaggebender Bedeutung ist. Darüber hinaus wurde in zahlreichen epidemiologischen, experimentellen und klinischen Studien nachgewiesen, dass ein Vitamin-D- und Calciummangel die Entstehung von zahlreichen chronischen Krankheiten, die in *Tabelle 1* zusammengefasst sind, begünstigt: Dazu gehören in erster Linie maligne Erkrankungen, insbesondere das Dickdarm- und Mammakarzinom, infektiöse, chronisch-entzündliche und Autoimmunerkrankungen; weiters ist der Einfluss einer chronischen Unterversorgung mit Calcium und Vitamin D auf die Entwicklung von Stoffwechselstörungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, inklusive der primären Hypertonie, gut dokumentiert.

Wann kann man von Vitamin-D- und Calcium-Mangel sprechen?

Der menschliche Organismus kann bis zu 80% seines Vitamin-D-Bedarfs durch die Biosynthese von Vitamin D₃, die unter dem Einfluss von UV-B-Strahlung in der Epidermis stattfindet, decken; für die restlichen 20% ist er auf die Zufuhr von Vitamin D in der Form von Vitamin D₃¹ oder Vitamin D₂² mit der Nahrung angewiesen. Beide Substanzen werden in der Leber in die entsprechenden 25-Hydroxy-Vitamin-D-Verbindungen (25-(OH)D) umgewandelt und in die Zirkulation abgegeben. Der 25-(OH)D-Spiegel im Serum kann daher als zuverlässiger Indikator der Versorgung mit Vitamin D gelten. Der *Abb. 1* ist zu entnehmen, dass 25-(OH)D-Werte unter 30 nM das Vorliegen eines schweren Vitamin-D-Mangels oder einer Vitamin-D-Defizienz, verbunden mit dem Auftreten von Rachitis oder Osteomalazie, anzeigen; im Bereich zwischen 30–80 nM besteht eine Vitamin-D-Insuffizienz, die weit-

Tab. 1: Vitamin-D- und Calciummangel als Risikofaktoren für häufige chronische Erkrankungen

Vitamin-D-Mangel	Calcium-Mangel
A. Gesicherter Nachweis durch zahlreiche epidemiologische prospektive, retrospektive und Querschnitts-Studien mit großen Teilnehmerzahlen, Interventionsstudien und experimentelle Untersuchungen:	
Osteoporose	Osteoporose
Krebs (Dickdarm, Brust, Prostata, Blase, Magen, Ovar, Pankreas, Zervix etc.)	Krebs (Dickdarm, Brust)
	Bluthochdruck
B. Nachweis durch drei bis fünf Beobachtungs- und/oder Interventionsstudien	
Neuro-muskuläre Störungen	Neuro-muskuläre Störungen
Gingivitis	
Parodontitis, Zahnverlust	Parodontitis, Zahnverlust
Tuberkulose	
C. Hohe Wahrscheinlichkeit aufgrund von Ergebnissen von Untersuchungen an Tiermodellen und einer zunehmenden Zahl von retrospektiven großen epidemiologischen Untersuchungen	
Diabetes mellitus Typ I	Diabetes mellitus Typ I
Spezifisch-entzündliche Darmerkrankungen	Spezifisch-entzündliche Darmerkrankungen
Multiple Sklerose	Multiple Sklerose
Rheumatoide Arthritis	
Systemischer Lupus erythematodes	
D. Wahrscheinlichkeit aufgrund einer immer größer werdenden Zahl von Beobachtungsstudien	
Metabolisches Syndrom (Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2)	Metabolisches Syndrom (Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	
Koronare Herzkrankheit	Koronare Herzkrankheit
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	
Allergisches Asthma	
Chronische Niereninsuffizienz	
Zentralnervöse Störungen	

gehend symptomlos ist, aber ein erhöhtes Risiko für zahlreiche chronische Erkrankungen (*Tab. 1; Abb. 1*) mit sich bringt. Um eine negative Calciumbilanz zu verhindern, muss dem Organismus eine dem Lebensalter und den Lebensumständen (Schwangerschaft, Laktation, Menopause) angepasste Menge von Calcium, d.h. 1000–1200 mg pro Tag zugeführt werden, da sonst mit den Folgeerscheinungen eines chronischen Calciummangels (*Tab. 1*) zu rechnen ist.

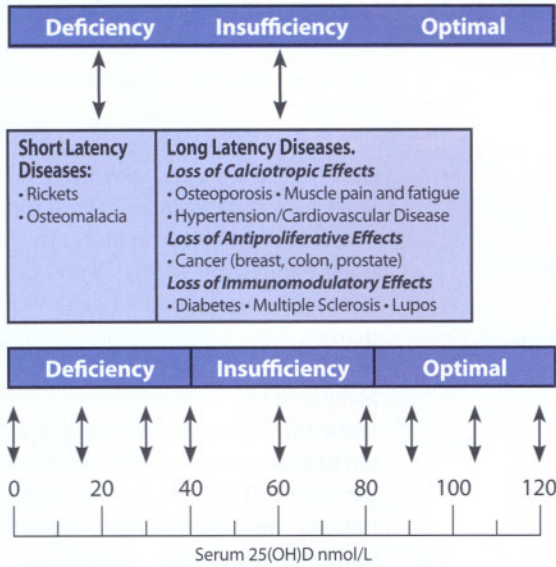
Pathophysiologie des Vitamin-D- und Calciummangels

Die Frage, warum ein Vitamin-D- und Calciummangel zur Entstehung so unterschied-

licher Krankheitsformen beitragen kann, konnte durch molekular- und zellbiologische Forschungsarbeiten der letzten Jahre, die zu einem großen Teil am Institut für Pathophysiologie der (Medizin-)Universität Wien durchgeführt wurden, weitgehend geklärt werden (vgl. M. Peterlik und H. S. Cross: Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur. J. Clin. Invest.* 35(5):290–304, (2005).

Vitamin D₃ in seiner hormonell aktiven Form, 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25-(OH)₂D₃), und Ca⁺⁺ wirken nicht nur systemisch in der Regulation des Mineralstoffwechsels, sondern üben besonders auch lokale Wirkungen auf zahlreiche Zellsysteme aus. Dabei spielt die zellspezifische Synthese von 1,25-(OH)₂D₃ eine entscheidende Rolle. Man weiß seit eini-

Significance of Vitamin-D-Status to Chronic Disease



From: Whiting SJ, Calvo MS. J Nutr 2005;135:304-9.

Abb. 1: Vitamin-D-Status und chronische Erkrankungen

ger Zeit, dass das für die Synthese dieses Steroidhormons aus 25-(OH)D verantwortliche Enzym, die 25-(OH)D-1 α -Hydroxylase (25-(OH)D-1 α -OHase) nicht nur in den Nierentubuluszellen, sondern auch in Osteoblasten, Dickdarm-, Mamma-, Prostataepithelzellen, Immunzellen (Monozyten/Makrophagen, dendritischen Zellen), glatten Gefäßmuskeln etc. exprimiert wird. Im Falle einer Vitamin-D-Insuffizienz, d.h. bei geringer Verfügbarkeit von 25-(OH)D, wird in den genannten Zelltypen zu wenig 1,25-(OH)₂D₃ gebildet, um eine effektive autokrin/parakrine Kontrolle von Proliferation und Differenzierung sowie anderer wichtiger zellulärer Funktionen zu gewährleisten, wie in Abb. 2 illustriert. Unvermeidliche Folgeerscheinungen sind Funktionsstörungen in verschiedenen Organen sowie eine Schwächung der natürlichen Abwehr und des Immunsystems, woraus eine Vielzahl von Vitamin-D-abhängigen Krankheitsbildern resultiert (Tab. 1).

Bei zu geringer Calciumzufuhr mit der Nahrung kann es zu einem Absinken der Calciumkonzentration im Serum und im übrigen Extrazellulärraum kommen (Abb. 2), wobei diese geringfügigen Konzentrationsschwankungen von einem Plasmamembranrezeptor, dem „extracellular calcium-sensing receptor“ (CaR), erkannt werden, der erstmals an Zellen der Parathyreoidea beschrieben wurde, der aber auch an den vorher erwähnten Zelltypen, die zur Synthese von 1,25-(OH)₂D₃ befähigt sind, vorkommt. Bei Calciummangel kann es daher zu einer Abschwächung der durch den CaR ausgelösten intrazellulären Signale und damit zu einer reduzierten Wirkung des extrazellulären Ca⁺⁺ auf bestimmte zelluläre Funktionen (z.B. Kontrolle der Zellteilung in Präosteoblasten oder Mukosaepithelzellen des Dickdarms) und den daraus resultierenden Organstörungen bzw. Krankheiten kommen (Tab. 1).

Durch intrazellulär gebildetes 1,25-(OH)₂D₃ und extrazelluläres Ca⁺⁺ werden in den vielen vorhin genannten Zelltypen, welche die 25-(OH)D-1 α -OHase und den CaR besitzen, zwar unterschiedliche intrazelluläre Signalketten aktiviert, die aber in gleicher Richtung, wenn auch nicht unabhängig von einander, wirken. Zum Beispiel ist es, wie in Abb. 3 dargestellt, für eine regelrechte Knochenneubildung notwendig, dass die Proliferation von (Prä)Osteoblasten und damit die Synthese der Matrixbestandteile zuerst durch Ca⁺⁺ stimuliert werden, sodass dann unter dem Einfluss von 1,25-(OH)₂D₃ die Differenzierung zu reifen Osteoblasten und die Mineralisierung der Matrix erfolgen kann. Mit anderen Worten: Bei Calcium- und Vitamin-D-Mangel bleibt das Ausmaß der Knochenneubildung durch Osteoblasten hinter dem der osteoklastären Knochenresorption zurück, was letztlich zum Phänomen der Osteoporose führen muss.

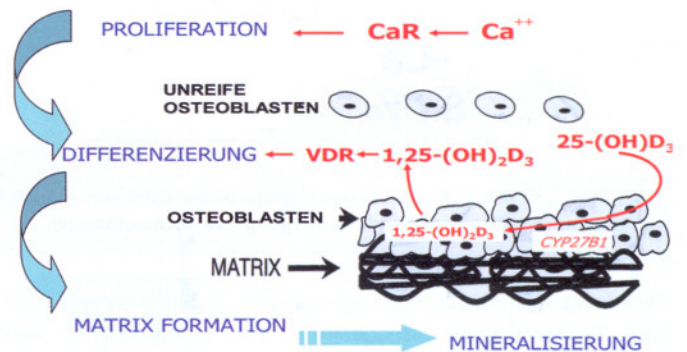


Abb. 3: Zusammenwirken von Ca⁺⁺ und Vitamin D bei der Knochenneubildung

Auch zur Verhinderung der Carcinogenese ist eine ausreichende Versorgung des Organismus mit Vitamin D (aus Photosynthese in der Epidermis sowie aus der Nahrung) und Calcium (aus der Nahrung) wichtig, da endogen gebildetes 1,25-(OH)₂D₃ und Ca⁺⁺ bei der Kontrolle der Zellteilung, wie in Abb. 4 am Beispiel der Dickdarmmukosa gezeigt, zusammenwirken: Bei ausreichender intrazellulärer Synthese von 1,25-(OH)₂D₃ und gleichzeitiger Aktivierung des CaR durch Ca⁺⁺ kann bei humanen Dickdarmkarzinomzellen eine Wachstumshemmung bei gleichzeitiger Reversion des malignen in einen differenzierten Phänotyp erreicht werden.

Prävalenz des Vitamin-D- und Calciummangels

Sowohl aus pathophysiologischen als auch aus klinischen Überlegungen ist für die Prävention von Osteoporose und Dickdarmkarzinom sowie der eingangs erwähnten anderen zahlreichen chronischen

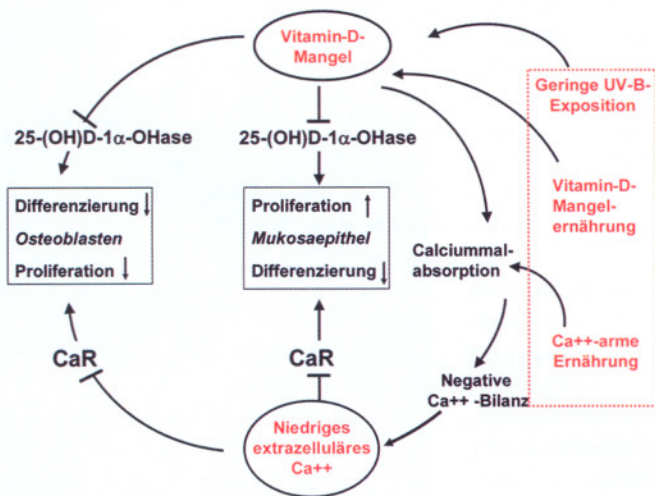
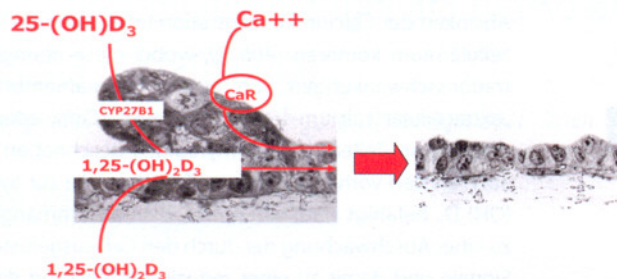


Abb. 2: Zusammenhang zwischen Vitamin-D- und Calcium-Mangelversorgung und der Entstehung organspezifischer Funktionsstörungen



Cross et al., J Natl Cancer Inst 84:1355,1992
 Cross et al., J Steroid Biochem Mol Biol 62:21, 1997
 Kállay et al., Biochem Biophys Res Comm 232:80, 1997

Abb. 4: Effekt von 1,25-(OH)₂D₃ und Ca⁺⁺ auf Zellteilung und Differenzierung humaner Kolonkarzinomzellen (Caco-2)

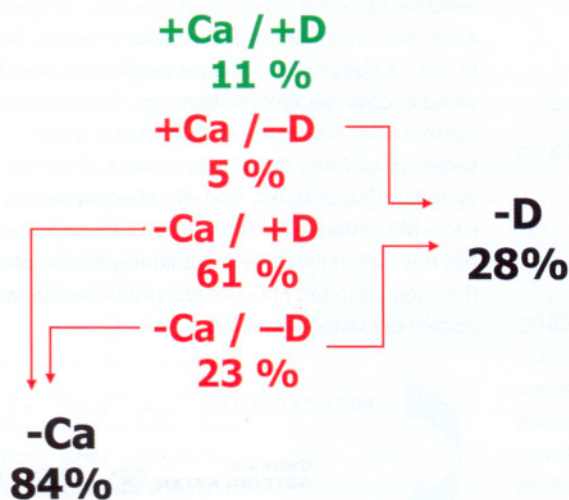


Abb. 5: Prävalenz von Vitamin-D- und Calciummangel in Österreich (+Ca, +D: ausreichende Versorgung; -Ca, -D: Insuffizienz).

Erkrankungen eine ausreichende Versorgung der Bevölkerung mit Vitamin D₃ und Calcium geboten. Eigene Studien mit mehr als 1000 Teilnehmern beiderlei Geschlechtes im Alter von 19–79 Jahren (S. Kudlacek et al., Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. Eur. J. Clin. Invest. 33(4):323-31, 2003) haben ein Besorgnis erregendes Ausmaß des Vitamin-D- und Calciummangels in der erwachsenen österreichischen Bevölkerung offenbaren lassen (Abb. 5): Insgesamt sind nur 11% der gesunden Erwachsenen ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt, während der restliche Teil der Bevölkerung entweder einen isolierten Calciummangel (61%!!), einen isolierten Vitamin-D-Mangel (5%) oder aber – worauf besonders deutlich zu verweisen ist – einen kombinierten Calcium- und Vitamin-D-Mangel (23%) aufweist!

Präventivmaßnahmen

Obwohl aus anderen Ländern keine direkten

Daten vorliegen, kann doch mit gutem Grund angenommen werden, dass die Prävalenz des gleichzeitigen Vitamin-D- und Calciummangels in Europa und in Nordamerika ein ähnliches Ausmaß wie in Österreich angenommen hat. Jedenfalls werden geeignete Maßnahmen zu einer besseren Versorgung der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen intensiv diskutiert. Es ist zweifelsohne richtig, dass in vielen Fällen eine Umstellung der Lebensführung, wie sie zur Prävention der Osteoporose von vielen Seiten propagiert wird, auch positive Auswirkungen auf das Risiko für die erwähnten malignen und entzündlichen Erkrankungen und Stoffwechselstörungen (Tab. 1) hat. Allerdings gilt es zu bedenken, dass für bestimmte Risikogruppen, d.h., ältere und kranke Menschen, besonders im Falle einer Immobilisierung, eine Umstellung der Nahrungs- und sonstigen Lebensgewohnheiten (Calcium- und Vitamin-D-reiche Ernährung, mehr körperliche Aktivität im Freien wegen ausreichender

UV-B-Exposition) nur schwer oder gar nicht möglich ist, sodass eine Supplementation mit Calcium und Vitamin D indiziert ist. Nach internationalen Erfahrungen werden tägliche Dosen von 800 I.E. Vitamin D₃ und 1000 mg Calcium empfohlen, die auch ohne jedes Risiko von gesunden Erwachsenen vertragen werden.

Als umfassende und längerfristig wirksame Präventivmaßnahmen werden auf internationaler Ebene eine weiter als bisher gehende Anreicherung von Vitamin D und Calcium in Nahrungs- und Genussmitteln (Milch, Orangensaft, Corn flakes, Pancake mix etc.) bzw. in Bestandteilen der Nahrungskette (z.B. im Mehl) erwogen, wodurch ohne eine allzu drastische Umstellung der Nahrungsgewohnheiten eine bessere Versorgung der Bevölkerung mit Vitamin D und Calcium bei gleichzeitiger Hebung des allgemeinen Gesundheitszustandes erreicht werden könnte.

- 1 Cholecalciferol; aus tierischen Nahrungsprodukten
- 2 Ergocalciferol; natürlich in Pflanzen vorkommend, doch als Nahrungszusatzmittel, meist synthetisch hergestellt

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik
 Institut für Pathophysiologie
 Währinger Gürtel 18–20
 1090 Wien

E-Mail: meinrad.peterlik@meduniwien.ac.at