

Die Bedeutung einer Vitamin D- und Calcium-Supplementation für die Krebsprävention

Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial.

Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al.

Am J Clin Nutr 2007; 85:1586-91

Osteoporosis Research Center, Creighton University, Omaha, NE 68131, USA.

Background: Numerous observational studies have found supplemental calcium and vitamin D to be associated with reduced risk of common cancers. However, interventional studies to test this effect are lacking.

Objective: The purpose of this analysis was to determine the efficacy of calcium alone and calcium plus vitamin D in reducing incident cancer risk of all types.

Design: This was a 4-y, population-based, double-blind, randomized placebo-controlled trial. The primary outcome was fracture incidence, and the principal secondary outcome was cancer incidence. The subjects were 1179 community-dwelling women randomly selected from the population of healthy postmenopausal women aged >55 y in a 9-county rural area of Nebraska centered at latitude 41.4 degrees N. Subjects were randomly assigned to receive 1400-1500 mg supplemental calcium/d alone (Ca-only), supplemental calcium plus 1100 IU vitamin

D₃/d (Ca + D), or placebo.

Results: When analyzed by intention to treat, cancer incidence was lower in the Ca + D women than in the placebo control subjects ($P < 0.03$). With the use of logistic regression, the unadjusted relative risks (RR) of incident cancer in the Ca + D and Ca-only groups were 0.402 ($P = 0.01$) and 0.532 ($P = 0.06$), respectively.

When analysis was confined to cancers diagnosed after the first 12 mo, RR for the Ca + D group fell to 0.232 (CI: 0.09, 0.60; $P < 0.005$), but did not change significantly for the Ca-only group. In multiple logistic regression models, both treatment and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations were significant, independent predictors of cancer risk.

Conclusions: Improving calcium and vitamin D nutritional status substantially reduces all-cancer risk in postmenopausal women.

Die Bedeutung dieser neuen Studie von Lappe et al. kann nur gewürdigt werden, wenn die nötige Hintergrundinformation über die vielfältigen Auswirkungen eines Vitamin D- und Calciummangels vorhanden ist: Aufgrund zahlreicher epidemiologischer, experimenteller und klinischer Studien muss man annehmen, dass eine ungenügende Zufuhr von Vitamin D₃ und Calcium nicht nur negative Auswirkungen auf die Knochengesundheit hat, sondern auch als Risikofaktor für viele chronische Erkrankungen anzusehen ist (Peterlik M, Eur J Clin Invest 2005; 35:290). Dazu zählen neben chronisch-entzündlichen und Autoimmunerkrankungen, Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen und kardiovaskulären Krankheiten

vor allem eine große Zahl von malignen Erkrankungen. Aufgrund der ökologischen Studien von W. B. Grant wissen wir heute, dass ein Vitamin D-Mangel ausschlaggebend an der Entstehung von mehr als zwanzig verschiedenen malignen Erkrankungen, u. a. im Dickdarm, Mamma, Prostata, Ovar, Endometrium, beteiligt ist. Was den Calciummangel betrifft, so spielt dieser außer beim Dickdarm- und Mammakarzinom wahrscheinlich auch beim Ovarial-, Prostata-, Endometrium- und Magenkarzinom eine Rolle.

Die Gründe, warum Vitamin D- und Calciummangel das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen, werden in der Diskussion der Studie von Lappe et al. nur unbefriedigend darge-

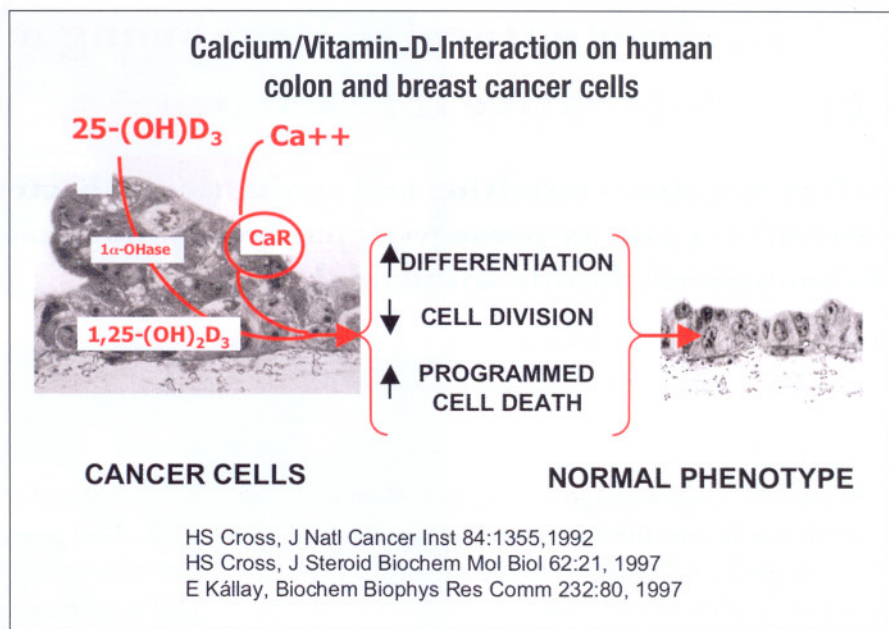
stellt und sollen daher hier kurz zusammengefasst werden: Sowohl der hormonell wirksame Vitamin D-Metabolit, das 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25-(OH)₂D₃), als auch Ca⁺⁺-Ionen können die Teilung vieler normaler und maligner Zelltypen hemmen, wenn sie in ausreichender Konzentration in den entsprechenden Geweben vorhanden sind. Von ausschlaggebender Bedeutung hierbei ist die Tatsache, dass viele Zellarten das Enzym 25-Hydroxyvitamin D-1 α -Hydroxylase exprimieren und daher in der Lage sind - unabhängig von der Bildung des 1,25-(OH)₂D₃ in der Niere - das Hormon aus dem inaktiven 25-Hydroxyvitamin D (25-(OH)D) selbst zu synthetisieren. Das ist allerdings bei einem Vitamin D-Mangel, d. h. bei



niedrigen Serumkonzentrationen von 25-(OH)D₃, aus Gründen des Substratmangels nur in einem geringen Ausmaß möglich (siehe auch: Cross HS, *Future Oncology* 2005; 1:415).

Bei einer Mangelversorgung des Organismus mit Calcium ist die Kontrolle der Zellteilung ebenfalls nur eingeschränkt; beim Absinken der Ca⁺⁺-Konzentration in verschiedenen Kompartimenten des Extrazellulärraumes kann der sogenannte „Calcium-sensing Receptor“, der an zahlreichen epithelialen und mesenchymalen Zellen exprimiert wird, intrazelluläre Signalketten, welche die Zellteilung kontrollieren, nicht ausreichend aktivieren. (Details bei: Peterlik M, *Eur J Clin Invest* 2005; 35:290).

Diese hier zusammengefassten Ergebnisse von zahlreichen in den letzten Jahren durchgeführten Forschungsarbeiten können auf molekular- und zellbiologischer Ebene den bisher nur durch Beobachtungsstudien bekannten Zusammenhang zwischen Vitamin D- und Calciummangel und der Entstehung von malignen Erkrankungen erklären. Das besondere Verdienst der Studie von Lappe et al. liegt darin, dass zum ersten Mal eine Interventionsstudie vorliegt, die in sehr eindrucksvoller Weise die Wirksamkeit einer Vitamin D- und Calciumsupplementation zur Minderung des Krebsrisikos dokumentiert. Es soll hervorgehoben werden, dass die Studie allen Anforderungen einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie entspricht, insbesondere was Auswahl und Zahl der Studienteilnehmerinnen, sowie Dauer und statistische Auswertung betrifft. Eine diesbezügliche Kritik konnten die Autoren widerlegen (Lappe JM, *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1805). Weiters gilt es zu beachten, dass es sich um keine Therapie-, sondern um eine Prä-



ventionsstudie handelt – alle Teilnehmerinnen waren zu Beginn der Beobachtung gesund – und die Dosierung von Vitamin D₃ mit 1100 I.E./die bzw. Calcium mit 1400-1500 mg/die in dem Bereich lag, in der eine präventive Wirkung einer Vitamin D/Calciumkombination zu erwarten war. Ein ähnliches Dosierungsschema wird heute als Basistherapie für die Osteoporose als unverzichtbar angesehen (Boonen S, *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1415).

Die Studie von Lappe et al. zeigt somit eindeutig, dass eine kombinierte Vitamin D- und Calciumsupplementation schon innerhalb der relativ kurzen Zeit von vier Jahren das Krebsrisiko um fast 80% vermindert und somit einer Monoprävention mit Calcium überlegen ist. Das stimmt mit Ergebnissen von anderen Untersuchungen überein, die zeigen, dass beim Dickdarmkarzinom (Grau M, *J Natl Cancer Inst* 2005; 95:176) und auch beim Brustkrebs (Berubé S, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1655) eine Risikominimierung nur durch eine Vitamin D/Calciumkombination zu erreichen ist.

In Mitteleuropa ist bei ungefähr 25% der erwachsenen Bevölkerung mit ei-

nem Vitamin D-Mangel, die aus zu geringer UV-B-Einstrahlung auf die Haut entsteht, aber vielfach auch alimentär bedingt ist, und mit ungenügender Calciumaufnahme bei mehr als 60% zu rechnen (Kudlacek S, *Eur J Clin Invest* 2005; 35:525).

Ähnliche Daten liegen aus zahlreichen Ländern Europas sowie aus den USA und Kanada vor. Lebens- und Nahrungsgewohnheiten bringen es mit sich, dass Personen mit Vitamin D-Mangel fast immer auch zu wenig Calcium mit der Nahrung zu sich nehmen, so dass bei gut einem Viertel der erwachsenen und anderweitig gesunden Bevölkerung mit einem kombinierten Vitamin D- und Calciummangel zu rechnen ist. Die Studie von Lappe und Mitarbeitern ist vorzüglich geeignet, die Diskussion um geeignete Maßnahmen zur Bekämpfung dieser Mangelzustände auch vom Standpunkt der Ernährungsmedizin voranzutreiben.

Prof. DDr. Meinrad Peterlik
 Institut für Pathophysiologie
 Medizinische Universität Wien
 meinrad.peterlik@meduniwien.ac.at