

Pathophysiologische Grundlagen

Zur Bedeutung von Vitamin D und Kalzium für eine optimale Gesundheitsvorsorge

Bei einer groß angelegten Studie über den Vitamin D- und Kalziumstatus der gesunden erwachsenen Bevölkerung in Österreich (Kudlacek et al., 2003) wurde bei fast 25 % aller Studienteilnehmer nicht nur eine Vitamin D-Insuffizienz, d. h. ein relativer, asymptomatischer Vitamin D-Mangel, sondern gleichzeitig auch eine unzureichende Zufuhr von Kalzium mit der Nahrung festgestellt. Dieser Befund sollte angesichts der vielen neuen Erkenntnisse über die Bedeutung von Vitamin D und Kalzium für Prävention und Therapie der Osteoporose, aber auch von zahlreichen anderen chronischen Erkrankungen zu denken geben.

Ein **habituellem Mangel an Vitamin D oder Kalzium** ruft bei jüngeren Menschen über lange Zeit allein keine Krankheitserscheinungen hervor, kann aber bei einem Zusammentreffen mit bestimmten Lebensumständen, Ernährungsgewohnheiten oder Umweltfaktoren – wie zahlreiche epidemiologische, klinische und experimentelle Studien zeigen – das Risiko für chronische Erkrankungen bedeutend erhöhen (**Tab.**). Diese für manche überraschende Tatsache kann wie folgt erklärt werden: Bei relativem Vitamin D-Mangel, d. h. bei niedrigem 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel in der Zirkula-

tion, steht zu wenig Substrat für die Bildung von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25-(OH)₂D₃) zur Verfügung, wodurch die autokrine/parakrine Regulation wichtiger Zellfunktionen durch den aktiven Vitamin D-Metaboliten in vielen epithelialen, mesenchymalen und immunkompetenten Zellen beeinträchtigt ist. Da diese Zellen an ihrer Membran auch einen so genannten „Calcium-sensing Receptor“ (CaR) exprimieren, der geringe Änderungen in der Kalziumkonzentration in intrazelluläre Signale umsetzt und so neben Proliferation, Differenzierung und Apoptose eine Vielzahl von zellulären Re-



em. o. Univ.-Prof. DDR. Meinrad Peterlik
Institut für Pathophysiologie,
Medizinische Universität Wien
meinrad.peterlik@meduniwien.ac.at

aktionen reguliert, ist bei Absinken der Ca⁺⁺-Konzentration im Extrazellulärraum als Folge einer verringerten Zufuhr von Nahrungskalzium generell mit negativen Folgen für verschiedene Zell- und Organfunktionen und daher mit einem erhöhten Krankheitsrisiko (**Tab.**) zu rechnen (Übersicht bei Peterlik und Cross, 2005).

Tab.: Assoziation von Vitamin D-Insuffizienz und unzureichender Kalziumzufuhr mit chronischen Erkrankungen

Vitamin D-Insuffizienz	Kalzium-Mangelernährung
- Rachitis, Osteomalazie - Osteoporose	- Rachitis - Osteoporose
- kolorektales und Mammakarzinom - Prostata-, Ovarial-, Endometrium-, Blasen-, Magen-, Zervixkarzinom etc.	- kolorektales und Mammakarzinom
- Hypertonie	- Hypertonie
- metabolisches Syndrom - Diabetes mellitus Typ 2	- metabolisches Syndrom - Diabetes mellitus Typ 2
- kardiovaskuläre Erkrankungen	- kardiovaskuläre Erkrankungen
- Diabetes mellitus Typ 1	
- Tuberkulose	
- Gingivitis, Parodontitis	- Gingivitis, Parodontitis

Osteoporoseprävention als Paradigma der gesundheitsförderlichen Kalzium-Vitamin D-Interaktion: Die Bedeutung einer Interaktion von Vitamin D und Kalzium zur Verhinderung von Krankheitserscheinungen soll am Beispiel der Osteoporose veranschaulicht werden. Wie in der **Abb.** dargestellt, ist für die Knochenneubildung eine zeitliche Koordination der zellspezifischen Wirkungen von 1,25-(OH)₂D₃ und Ca⁺⁺ erforderlich: Nach initialer Stimulierung der Pro- ▶

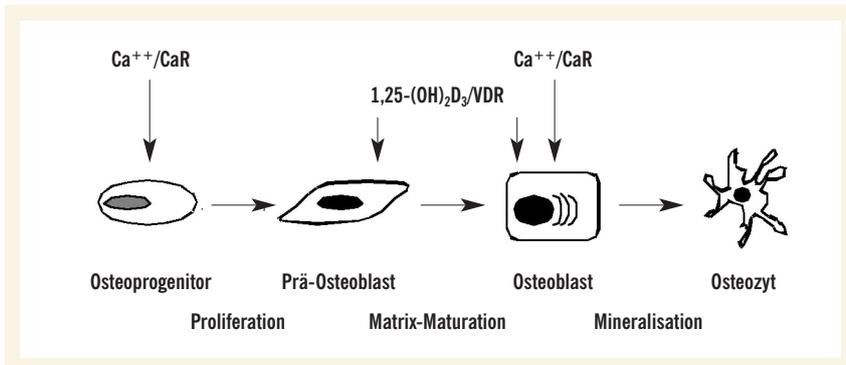


Abb.: Interaktion von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ und Ca^{++} bei der Knochenneubildung

liferation von kollagenproduzierenden unreifen Osteoblasten durch Aktivierung des CaR ist zum Übergang in die Mineralisierungsphase die Differenzierung zu reifen Osteoblasten unter dem Einfluss von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ notwendig. In weiterer Folge sind Signale, die vom CaR ausgehen, für das reguläre Wachstum der Hydroxylapatitkristalle und zur Verhinderung einer überschießenden Mineralisierung notwendig.

Die wechselseitige Abhängigkeit von Vitamin D- und Kalziumwirkungen bei der Knochenneubildung bedingt, dass eine einseitige Korrektur des Vitamin D- oder auch Kalziummangels zur Prävention und Therapie der Osteoporose ungeeignet ist. Nur eine gleichzeitige Supplementation mit täglich 800 IE Vitamin D_3 und 1.200 mg Kalzium führt zu einer ausreichenden Stimulierung der Knochenneubildung (Boonen et al., 2004) als Basis für jegliche weitere Pharmakotherapie der Erkrankung.

Krebspräventive Kontrolle des Zellwachstums: Ähnliche Überlegungen hinsichtlich einer synergistischen Wirkung von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ und Ca^{++} auf molekularer und zellulärer Ebene können auch für andere Organe und Zellsysteme als den Knochen angestellt werden. $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ und auch extrazelluläres Ca^{++} hemmen die Teilung vieler norma-

ler und maligner Zelltypen, wenn sie in ausreichender Konzentration in den entsprechenden Geweben vorhanden sind. Bei einer Vitamin D-Insuffizienz steht zu wenig $25\text{-(OH)}\text{D}$ für die Bildung von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ im prämaligen Gewebe zur Verfügung, während bei einer Mangelversorgung des Organismus mit Kalzium der CaR die intrazellulären Signalketten, welche die Zellteilung kontrollieren, nicht ausreichend aktivieren kann. Es gibt gute Gründe anzunehmen, dass eine Supplementation mit mindestens 800 IE Vitamin D_3 und 1.200 mg Kalzium, wie in der Osteoporosetherapie gebräuchlich, zu einer signifikanten Verringerung des allgemeinen Krebsrisikos führt (Lappe et al., 2007).

Vitamin D-Status und allgemeines Mortalitätsrisiko: Vitamin D-Insuffizienz und Kalzium-Mangelernährung müssen als Risikofaktoren nicht nur für Osteoporose und Krebserkrankungen (vgl. den Beitrag von H. S. Cross), sondern auch für andere, unterschiedliche chronische Erkrankungen (Tab.) in Betracht gezogen werden. In diesem Zusammenhang soll darauf verwiesen werden, dass nach den Untersuchungen von H. Dobnig und seiner Mitarbeiter ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D-Status und einem allgemeinen Mortalitätsrisiko besteht (Dobnig et al., 2008).

Ein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Insuffizienz, Kalziummangel und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

ist heute gut dokumentiert. Einerseits gibt es entsprechende Assoziationen mit Risikofaktoren wie Hypertonie, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2, andererseits aber auch mit den Symptomen einer beginnenden kardiovaskulären Erkrankung, wie Angina pectoris, Koronarinsuffizienz, Myokardinfarkt, transiente Ischämie und Schlaganfall (Wang et al., 2008), was letztlich zu einer signifikanten Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität führt (Bostick et al., 1999; Dobnig et al., 2008). Man nimmt an, dass bei Vitamin D-Insuffizienz in Gefäßendothel- und glatten Muskelzellen weniger $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ produziert wird, als für eine positive Wirkung des Hormons auf Gefäß- und Herzmuskelfunktionen nötig ist. Für eine entsprechende positive Wirkung einer Kalzium-Supplementation gibt es noch keine zufrieden stellende Erklärung.

Während Kalziummangel generell zu einer Erhöhung besonders des systolischen Blutdrucks führt, wie in zahlreichen Beobachtungs- und Interventionsstudien nachgewiesen wurde (McCarron and Reusser, 1999), spielen niedrige 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel im Serum pathogenetisch besonders bei der altersbedingten Hypertonie eine Rolle (Judd et al., 2008).

Antimikrobielle Eigenschaften von Vitamin D:

Besonders ältere Menschen leiden häufig an Infektionen, wobei Streptococcus pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Zytomegalie-, Influenza- und Varicella zoster-Virus die wichtigsten Erreger sind. Ursache dafür ist eine mit fortschreitendem Alter zunehmende Immunschwäche, die teilweise auch auf

die hohe Prävalenz einer Vitamin D-Insuffizienz bei älteren Menschen zurückgeführt werden kann. $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ spielt besonders in der natürlichen Abwehr eine große Rolle (Adams and Hewison, 2008): Das Hormon kann, wenn es in Monozyten bzw. Makrophagen in ausreichender Menge produziert wird, auf autokrinen/parakrinen Weg die Phagozytoseaktivität sowie die Bildung von Sauerstoffradikalen stimulieren. Zusätzlich bewirkt $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ die Freisetzung von antibakteriell und antiviral wirksamen Proteinen aus der Familie der Cathelicidine (Liu et al., 2006). Mit den antimikrobiellen Eigenschaften von Vitamin D scheint auch seine bei gleichzeitiger Gabe von Kalzium nachgewiesene Wirksamkeit gegen Gingivitis und Parodontitis und in weiterer Folge gegen den Zahnausfall bei älteren Menschen zusammenzuhängen.

Vitamin-D-Insuffizienz und Autoimmunerkrankungen: Zahlreiche zellbiologische und tierexperimentelle Untersuchungen sprechen auch für eine spezifische Rolle von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ bei der Unterdrückung der durch Lymphozyten vom Typ Th-1 vermittelten Immunantwort. Dementsprechend wurde eine Vitamin D-Insuffizienz in ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung von Autoimmunerkrankungen gebracht. Ein eindeutiger Nachweis dafür, dass dies auch beim Menschen der Fall ist, wurde bisher nur für den insulinabhängigen Diabetes mellitus erbracht. So ergab die viel beachtete Studie von Hypponen et al. (2001), dass eine ordnungsgemäß durchgeführte Rachitisprophylaxe im frühen Kindesalter das Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 1 im späteren Leben um mehr als 80 % reduzierte. Allerdings steigt, wie die Autoren in einer anderen Studie feststellten, durch die gleichzeitige Aktivierung der Th-2-vermit-

telten Immunantwort das Risiko für spätere allergische Erkrankungen.

Mangel-Status mit erhöhtem Risiko für neurologische und psychiatrische Symptome: Abschließend soll noch darauf hingewiesen werden, dass Vitamin D- und Kalziummangel oft auch mit zentralnervösen, psychischen und neuromuskulären Funktionsstörungen in Zusammenhang gebracht werden, die sich in Affektstörungen, Angstvorstellungen und Niedergeschlagenheit sowie Gangunsicherheit und Fallneigung manifestieren können.

FAZIT: Angesichts der hohen Prävalenz der Vitamin-D- und Kalziuminsuffizienz in der anderweitig gesunden erwachsenen Bevölkerung in Österreich und des damit verbundenen eindeutig erhöhten Risikos für Osteoporose, Krebs, Bluthochdruck und kardiovaskulären Erkrankungen sind gezielte Maßnahmen zur Verbesserung des Vitamin D- und Kalziumstatus in der Bevölkerung von großer Bedeutung. ■

Literatur:

1. Adams J. S. and Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(2):80-90
2. Boonen S., Rizzoli R. et al. The need for clinical guidance in the use of Calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004; 15(7):511-9
3. Bostick R. M., Kushl L. H. et al. Relation of Calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999; 149 (2):151-61
4. Dobnig H., Pilz S. 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):1340-9
5. Hypponen E., Laara E. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358(9292):1500-3
6. Judd S. E., Nanes M. S. et al. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(1):136-41
7. Kudlacek S., Schneider B. et al. Assessment of vitamin D and Calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 (4):323-31
8. Lappe J. M., Travers-Gustafson D. et al. Vitamin D and Calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (6):1586-91
9. Liu P. T., Stenger S. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768):1770-3
10. McCarron D. A. and Reusser M. E. Finding consensus in the dietary Calcium-blood pressure debate. *J Am Coll Nutr* 1999; 18 (5 Suppl):398S-405S
11. Peterlik M. and Cross H. S. Vitamin D and Calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (5):290-304
12. Wang T. J., Pencina M. J. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117(4):503-11