

Vitamin D-Status und chronische Erkrankungen: Fakten und Fiktionen

M. Peterlik

Kurzfassung: Durch eine große Zahl von unkontrollierten Beobachtungsstudien ist der Eindruck in der Öffentlichkeit entstanden, dass fast alle Gesundheitsbeschwerden verhindert und Krankheiten geheilt werden können, wenn man nur dem Organismus Vitamin D – und das in möglichst hohen Dosen – zuführt. Hierbei wird übersehen, dass ein niedriger Vitamin D-Status nur einer von vielen Risikofaktoren ist, dessen tatsächliche Relevanz für die Pathogenese nur in ganz wenigen Fällen erhoben werden konnte. Dazu zählen die Osteoporose, das kolorektale und das Mammakarzinom sowie kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei diesen Krankheiten kann eine effektive Risikoreduktion erreicht werden, wenn der Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D auf 50 nmol/l (20 ng/ml) angehoben und gleichzeitig eine ausreichende Kalziumversorgung garantiert wird. Das ist nach den neuesten, für die USA

gültigen Empfehlungen durch die Zufuhr von durchschnittlich 600 I.E. Vitamin D₃ und 1000–1300 mg Kalzium pro Tag möglich.

Schlüsselwörter: Vitamin D-Insuffizienz, Kalziumzufuhr, Prävention, Osteoporose, maligne Erkrankungen, kardiovaskuläre Mortalität

Abstract: Vitamin D Status and Chronic Diseases: Facts and Fictions. A growing number of badly controlled observational studies has misled the common public to believe that almost every illness can be prevented, ameliorated or even cured by vitamin D, if only taken in high doses. Unfortunately, also some scientists share this opinion, thereby ignoring the fact that a compromised vitamin D status is usually only one of many risk factors for a given chronic

disease, and that therefore the actual impact of vitamin D insufficiency on disease incidence is difficult to assess, except for osteoporosis, colorectal and breast cancer as well for cardiovascular disease and mortality. In these cases, effective risk reduction can be achieved by raising and maintaining serum levels of 25-hydroxyvitamin D to approximately 50 nmol/l (20 ng/ml), provided that at the same time adequate calcium intake is guaranteed. Accordingly, the Institute of Medicine of the National Academies in the USA has raised the “dietary reference intake” for adults to 600 IU vitamin D₃ and 1000–1300 mg calcium. **J Miner Stoffwechs 2011; 18 (3): 98–102.**

Key words: vitamin D insufficiency, calcium intake, prevention, osteoporosis, cancer, cardiovascular mortality

■ Einleitung

Ungenügende Versorgung des Organismus mit Vitamin D₃ – als Folge einer geringen Synthese in der Epidermis oder unzureichender Zufuhr mit der Nahrung – ist die Ursache der sogenannten Vitamin D-Insuffizienz, die durch Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D (25-[OH]D) im Bereich zwischen 15 und 50 nmol/l angezeigt wird. Es kann heute kein Zweifel mehr daran bestehen, dass eine Vitamin D-Insuffizienz einen Risikofaktor für zahlreiche chronische Erkrankungen darstellt: Außer der Osteoporose und den damit in Zusammenhang stehenden neuro-muskulären Funktionsstörungen, die das Frakturrisiko begünstigen, zählen dazu eine große Zahl maligner Erkrankungen, insbesondere aber das Dickdarm- und Mammakarzinom sowie kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Weiters wurde eine Vitamin D-Insuffizienz mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen sowie mit chronisch-entzündlichen und Autoimmunerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus Typ I) in Zusammenhang gebracht. Auch wird seit Langem ein möglicher Einfluss einer Vitamin D-Insuffizienz auf die Pathogenese der für das metabolische Syndrom charakteristischen Symptomkomplexe (Adipositas, Hypertonie, Lipid- und Glukosestoffwechselstörungen bzw. Insulinresistenz) diskutiert, ohne dass es jemals gelungen wäre, auf molekularer oder zellulärer Ebene einen spezifischen Wirkungsmechanismus zu identifizieren, durch den der aktive Vitamin D-Metabolit, 1,25-Dihydroxyvitamin D, das Entstehen dieser Stoffwechselstörungen verhindern könnte [1].

Eingelangt und angenommen am 1. März 2011

Aus dem Institut für Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Em. Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik, Institut für Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: meinrad.peterlik@meduniwien.ac.at

■ Vitamin D ist kein Allheilmittel

Diese Feststellung gilt in ganz besonderer Weise für die große Zahl von Krankheitsbildern, Symptomenkomplexen, unspezifischen Funktions- und selbstdiagnostizierten Befindlichkeitsstörungen, für deren Entstehung in unzähligen Beobachtungsstudien, die in den vergangenen Jahren publiziert wurden, eine Vitamin D-Insuffizienz verantwortlich gemacht wurde: unspezifische Atemwegsinfekte, Reizdarm, bakterielle Vaginitis, prämenstruelles Syndrom, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Autismus, kognitive Dysfunktion, Demenz (wobei zwischen vaskulärer Demenz und M. Alzheimer kein Unterschied gemacht wird), Multiple Sklerose – das alles und noch mehr soll durch eine Vitamin D-Insuffizienz mitverursacht und – geht es nach den Autoren dieser Studien – natürlich durch Vitamin D verhindert bzw. gebessert oder sogar geheilt werden. Dadurch ist weltweit in der Öffentlichkeit der Eindruck entstanden, dass Vitamin D, wenn man nur genügend davon zu sich nimmt, einen wirksamen Schutz vor zahlreichen Gesundheitsrisiken darstellt.

Erst in jüngster Zeit und sehr vereinzelt werden Stimmen laut, die dem Eindruck widersprechen, dass Vitamin D ein „fountain of youth“ oder ein „hormone for all seasons“ sei, und darauf hinweisen, dass viele der so trefflich vermarkteten Beobachtungsstudien schwere methodische Mängel aufweisen – meistens wurden nur kleine Gruppen von Patienten untersucht, Alter und Geschlecht blieben unberücksichtigt, und die Ergebnisse wurden nicht auf bekannte externe Störfaktoren („confounding factors“) kontrolliert [2–5]. In vielen Studien waren die beobachteten Assoziationen zwischen Krankheitsinzidenz und niedrigen Serumkonzentrationen von 25-(OH)D nur sehr schwach, oder es wurde überhaupt nicht berücksichtigt, dass die beobachtete Vitamin D-Insuffizienz nicht Ursache, sondern vielmehr Folge des Krankheitsgeschehens sein könnte. Aus all dem ergibt sich,

dass nicht aus jeder Beobachtung eines niedrigen Vitamin D-Status auf ein erhöhtes Krankheitsrisiko im speziellen Fall geschlossen werden kann. Im Folgenden soll an einigen Beispielen dargestellt werden, dass einige durch die Jahre unkritisch tradierte Ansichten über einen Zusammenhang von Vitamin D-Insuffizienz und Krankheitsrisiko revidiert werden müssen.

■ **Vitamin D-Insuffizienz und chronische Erkrankungen – welches Risiko besteht wirklich?**

In den vergangenen Jahren sind immer mehr Studien publiziert worden, die einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin D-Status und dem Nachlassen von kognitiven Fähigkeiten nahelegten. Vor kurzem haben aber Slinin et al. [6] darauf hingewiesen, dass die Beweiskraft der meisten dieser Studien begrenzt ist, da sie nur an kleinen Gruppen durchgeführt oder nicht hinsichtlich externer Störfaktoren kontrolliert wurden. In einer eigenen, prospektiven, großen Multicenter-Studie an älteren Männern in den USA konnten Slinin et al. [6] zeigen, dass bei entsprechend rigoroser Kontrolle kein Grund für die Annahme gegeben war, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen 25-(OH)D-Konzentration im Serum und kognitiven Fähigkeiten besteht, und dass auch Personen mit Vitamin D-Insuffizienz kein erhöhtes Risiko für die Entstehung kognitiver Dysfunktionen mit zunehmendem Alter haben. Auch neuere in Europa durchgeführte Studien konnten keinen Hinweis auf eine Korrelation zwischen Vitamin D-Status und kognitiven Funktionen erbringen, weder bei jüngeren noch bei älteren Erwachsenen [7, 8].

Die zahlreichen Berichte, dass Übergewicht mit niedrigen 25-(OH)D-Konzentrationen verbunden ist [9–11], legten die Vermutung nahe, dass Vitamin D-Insuffizienz auch bei der Entstehung der Stoffwechselstörungen im Rahmen des metabolischen Syndroms und somit letztlich auch bei der Pathogenese des Diabetes mellitus vom Typ II eine Rolle spielen könnte. Tatsache ist, dass ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) nicht notwendigerweise mit niedrigen 25-(OH)D-Werten korreliert sein muss, da die entsprechenden Assoziationen nicht länger statistisch signifikant sind, wenn sie für körperliche Aktivität bzw. für Interleukin-6 bereinigt werden. Andererseits hat sich herausgestellt, dass die Korrelationen zwischen niedrigen 25-(OH)D-Konzentrationen im Serum und verschiedenen Parametern der Insulinresistenz (gestörte Glukosetoleranz, Dyslipidämie, geringe Insulinsensitivität) nicht signifikant sind, wenn der Einfluss des BMI berücksichtigt wird [12–14]. Dasselbe gilt auch für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z. B. erhöhter Blutdruck, erhöhtes LDL-Cholesterin, Diabetes mellitus Typ II etc. [15]. Daraus folgt, dass das mit Übergewicht, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ II verbundene kardiovaskuläre Risiko nicht Folge einer Vitamin D-Insuffizienz ist, sondern dass Adipositas und Vitamin D-Insuffizienz als unabhängige Risikofaktoren angesehen werden müssen.

Sehr viel diskutiert wurde auch ein möglicher Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D-Status und Bluthochdruck, wobei als Beweis gebetsmühlenartig die Publikation von Li et al. [16] angeführt wurde, die zeigen konnte, dass in Ratten, bei denen die Wirkung von 1,25-(OH)₂D₃ genetisch blockiert wurde, die Expression von Renin ansteigt. Hierzu ist zu sagen,

dass die Situation in diesem Tiermodell nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden kann, weil 1.) die Produktion von 1,25-(OH)₂D₃ in der Niere über lange Zeit intakt ist und erst im höheren Lebensalter abnimmt und 2.) ein Hyperreninismus nur bei < 1/3 der Patienten mit essenzieller Hypertonie eine Rolle spielt. Ob niedriges 25-(OH)D im Serum wirklich einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks verursacht, wird sehr kontrovers diskutiert. Viele Studien, die das zu belegen scheinen, wurden nicht streng genug in Hinsicht auf „confounding factors“ kontrolliert [17]. Eine Ausnahme bildet die Analyse von Scragg et al. [18], die zeigt, dass in einer großen Kohorte die negative Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und 25-(OH)D-Konzentration nach Korrektur für Alter, Geschlecht, körperliche Aktivität und BMI gerade noch grenzwertig signifikant ist (p = 0,045). Nebenbei bemerkt wurden bisher in keiner einzigen Studie die Daten in Hinsicht auf die Kalziumzufuhr korrigiert, die bekanntlich einen großen antihypertensiven Effekt in Patienten mit beginnender und moderater Hypertonie hat [19].

Bei der von Jahr zu Jahr steigenden Zahl von Publikationen, die über eine mögliche Rolle einer Vitamin D-Insuffizienz in der Pathogenese chronischer Erkrankungen berichten, ist es schwer einen Überblick zu bewahren. Trotzdem sei der Versuch einer kritisch-wertenden Analyse der derzeitigen Datenlage unternommen, welche diese Annahme unterstützen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Meiner Ansicht nach kann kein Zweifel darüber bestehen, dass Vitamin D-Insuffizienz ein wesentlicher Risikofaktor für die Osteoporose, das kolorektale und das Mammakarzinom sowie für den Komplex der kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen ist [1]. Dass ein niedriger Vitamin D-Status die Entstehung vieler Malignome begünstigt [20], ist unbestritten, doch ist eine genaue Risikoabschätzung

Tabelle 1: Kritische Beurteilung der Evidenz, dass Vitamin D- und Kalziuminsuffizienz das Risiko chronischer Erkrankungen erhöhen

Vitamin D-Insuffizienz	Kalzium-Insuffizienz
<i>A. Überzeugender Beweis durch zahlreiche epidemiologische, experimentelle und klinische Studien</i>	
Osteoporose	Osteoporose
Karzinome (Dickdarm, Mamma)	Karzinome (Dickdarm, Mamma)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Kardiovaskuläre Erkrankungen (?)
<i>B. Beweis durch mehrere Beobachtungs- und Interventionsstudien</i>	
Karzinome (Niere, Prostata, Endometrium, Ovar, Ösophagus, Magen, Pankreas, Harnblase)	Karzinome (Niere, Prostata)
Tuberkulose	
<i>C. Zunehmende Wahrscheinlichkeit aufgrund von Beobachtungsstudien</i>	
Blutdruckanstieg im Alter	Blutdruckanstieg im Alter
Periodontitis und Zahnverlust	Periodontitis und Zahnverlust
<i>D. Hinweise durch Studien an Tiermodellen</i>	
Diabetes mellitus Typ I	
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
Multiple Sklerose	Multiple Sklerose
<i>E. Ungenügende Beweislage</i>	
Primäre Hypertonie	
Adipositas	
Metabolisches Syndrom	
Diabetes mellitus Typ II	
Kognitive Dysfunktion	

bisher noch nicht möglich gewesen. Was die chronisch-entzündlichen und Autoimmunerkrankungen betrifft, gibt es vor allem indirekte Hinweise aus ökologischen Untersuchungen, dass ein herabgesetzter Vitamin D-Status bei der Pathogenese eine Rolle spielt – eine Annahme, die durch Versuche mit entsprechenden Tiermodellen unterstützt wird. Die einzige klinische Studie, die einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Unterversorgung und dem Entstehen einer Autoimmunerkrankung nachweist, wurde vor einiger Zeit von Hyppönen et al. [21] publiziert. Die Autoren fanden heraus, dass eine korrekt durchgeführte Rachitisprophylaxe in hohem Ausmaß vor dem Auftreten eines Diabetes mellitus Typ I in den Folgejahren schützt.

■ Vitamin D-Insuffizienz – Verwirrung um Definition, Unter- und Obergrenzen

Im Jahr 2003 publizierten Heaney et al. [22] die Ergebnisse einer kurzen Untersuchung an wenigen Probanden, aus denen sie glaubten, den Schluss ziehen zu können, dass die intestinale Kalziumabsorption erst im Bereich von 25-(OH)D-Konzentrationen im Serum oberhalb von 80 nmol/l gesättigt sei. Es hat eine Zeit gedauert, bis Hansen et al. [23] bzw. Need et al. [24, 25] aufgrund genauer Messungen nachweisen konnten, dass die intestinale Kalziumabsorption von 25-(OH)D nur bis zu einer Konzentration von ~15 nmol/l abhängig ist – ein Wert, der inzwischen auch von anderen Gruppen bestätigt wurde [26, 27]. Zudem zeigten Aloia et al. [26], dass Heaney bei der Erstellung der Beziehung zwischen Kalziumabsorption und 25-(OH)D [28] auch Resultate von Studien einbezogen hatte, die seine Schlussfolgerungen keinesfalls rechtfertigten.

Die kritiklose Übernahme der Heaney'schen Fiktion hat auch dazu beigetragen, dass – besonders in der angloamerikanischen Literatur – bereits beim Absinken der 25-(OH)D-Konzentration im Serum auf < 80 nmol/l statt von Vitamin D-Insuffizienz vollkommen unsinnig von Vitamin D-Defizienz gesprochen wird. Whiting und Calvo [29] wiesen schon vor Jahren darauf hin, dass zwischen Vitamin D-Defizienz als Ursache einer monokausalen Erkrankung, nämlich der Rachitis, und Vitamin D-Insuffizienz als klinisch asymptomatischem Zustand mit erhöhtem Risiko für multifaktorielle chronische Erkrankungen ein fundamentaler Unterschied besteht: Bei einem Absinken der 25-(OH)D-Serumkonzentration unter ~15 nmol/l steht nicht mehr genügend Substrat für die Umwandlung in 1,25-(OH)₂D₃ in der Niere zur Verfügung, sodass zu wenig Kalzium und Phosphat aus dem Darm absorbiert wird, um die Bildung eines ausreichend mineralisierten Knochens zu gewährleisten, was innerhalb relativ kurzer Zeit zum Auftreten von Rachitis und Osteomalazie führen muss [23–25]. Bei Serumspiegeln von 25-(OH)D oberhalb ~15 nmol/l produziert die Niere genügend 1,25-(OH)₂D₃ für die systemische Regulation des Mineralstoffwechsels [26, 27], und es kann daher nicht mehr von Vitamin D-Defizienz gesprochen werden. Allerdings muss man auch bei höheren 25-(OH)D-Werten mit einer Vitamin D-Insuffizienz insofern rechnen, als immer noch zu wenig Substrat für die Bildung von 1,25-(OH)₂D₃ in extrarenalen Geweben und Zellsystemen zur Verfügung stehen könnte. Das kann zur Folge haben, dass die lokale Regulation zahlreicher Zellfunktionen durch autokrine/parakrine Effekte von 1,25-(OH)₂D₃ nicht mehr gewährleistet ist – ein Zustand, der das Entstehen von chroni-

schen Erkrankungen mit unterschiedlicher Ätiologie begünstigen muss [1, 30].

Es sollte nun klar sein, dass eine Serumkonzentration von ~15 nmol/l 25-(OH)D den unteren Grenzwert für die Vitamin D-Insuffizienz darstellt. Dagegen hat sich noch immer nicht die Einsicht durchgesetzt, dass eine genaue Definition eines oberen Grenzwertes, d. h. des Schwellenwertes, zu einem „optimalen“ Vitamin D-Status theoretisch gar nicht möglich ist. Der Grund dafür ist, dass das Ausmaß, in dem Vitamin D-Insuffizienz ein Risiko darstellt, für jede Krankheit unter Berücksichtigung des Einflusses vieler anderer Risikofaktoren gesondert bestimmt werden müsste. Es sind demnach nur grobe Schätzungen hinsichtlich des Bereichs der 25-(OH)D-Konzentrationen möglich, der eine in vieler Hinsicht zufriedenstellende Versorgung des Organismus mit Vitamin D anzeigt. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Meinung der Experten in diesem Zusammenhang sehr divergiert: Während man in Europa mit Werten um 50 nmol/l 25-(OH)D im Serum das Auslangen zu finden scheint [31], werden hauptsächlich in den USA doppelt so hohe Werte diskutiert, d. h. die 25-(OH)D-Spiegel im Serum sollten zwischen 75–110 nmol/l [4, 32–34] sein.

■ „Optimal health benefit“: eine Illusion

Dazu muss deutlich gesagt werden, dass schon bei einer Obergrenze der Vitamin D-Insuffizienz – oder Vitamin D-„Deficiency“ nach amerikanischer Lesart – von ~75 nmol/l die Bevölkerung in Österreich und in vielen anderen europäischen Ländern zu 90 % einen Vitamin D-„Mangel“ aufweisen müsste [35]. Das ist eine vollkommen unrealistische Annahme, für die es keinerlei objektive Beweise gibt. Bei näherem Zusehen findet man auch, dass die Studien, die den größten Nutzen für die Gesundheit („optimal health benefit“) in Zusammenhang mit einem noch höheren 25-(OH)D-Spiegel, d. h. mit 110 nmol/l, zu sehen glauben, von der, wie vorhin erklärt, falschen Voraussetzung ausgehen, diesen Wert aus nicht-adjustierten Risikoabschätzungen („crude odds ratio“) und noch dazu für eine große Gruppe pathogenetisch heterogener Krankheiten berechnen zu können [32–34]. Dazu kommt noch, dass in manchen der Analysen auch Krankheiten berücksichtigt wurden, wie z. B. die Hypertonie, auf deren Pathogenese eine Vitamin D-Insuffizienz keinen signifikanten Einfluss hat. Dadurch ergibt sich rein rechnerisch ein höherer Wert für den als optimal angesehenen 25-(OH)D-Spiegel. Ein weiteres Beispiel dafür, dass dieser mit 110 nmol/l viel zu hoch angesetzt ist, beweist die von Bischof-Ferrari et al. [36] publizierte Metaanalyse von Studien über die Sturzprävention durch Vitamin D. Darin präsentieren die Autoren ein Diagramm, das eine lineare negative Korrelation zwischen Sturzrate und der Serumkonzentration von 25-(OH)D nahelegen soll. Die Extrapolation ergibt einen Wert von ca. 110 nmol/l 25-(OH)D für einen maximalen Effekt auf die Sturzinzidenz. Bei genauer Analyse dieses Diagramms kommt man darauf, dass der für die x-Achse verwendete Maßstab von Datenpunkt zu Datenpunkt variiert, und die an und für sich exponentielle Funktion sozusagen „zwangslinierisiert“ wurde. Bei einer korrekten Darstellung der Werte ergibt sich klar, dass die maximal mögliche Risikoreduktion bei ca. 60 nmol/l 25-(OH)D liegt und eine weitere Anhebung des 25-(OH)D-Spiegels keinen Nutzen erbringt.

■ **Wieviel Vitamin D braucht der Mensch wirklich?**

In einer sorgfältigen Metaanalyse haben Lips et al. [31] versucht, auf eine realistische Abschätzung der Korrelation zwischen 25-(OH)D-Konzentration im Serum und Parametern von Knochenstoffwechsel und muskuloskelettalen Funktionen als auch Sturzprävention zu kommen und sehen 50 nmol/l als durchschnittlichen oberen Grenzwert für die Vitamin D-Insuffizienz in Bezug auf diese Parameter, die das Frakturrisiko bestimmen, an. Was die Frakturhäufigkeit betrifft, scheint der Schwellenwert zwischen Vitamin D-Insuffizienz und zufriedenstellendem Vitamin D-Status ebenfalls im Bereich zwischen 50–60 nmol/l 25-(OH)D zu liegen, wenn man die Daten in der Publikation von Cauley et al. [37] korrekt interpretiert (Abb. 1).

Die wohl umfassendste Studie über einen Zusammenhang zwischen 25-(OH)D im Serum und dem Risiko, an kolorektalem Karzinom zu erkranken, wurde vor Kurzem von Jenab et al. [38] publiziert. Wie aus Abbildung 2 entnommen werden kann, ist eine Verbesserung des Vitamin D-Status, die zu 25-(OH)D-Werten im Serum von 50–75 nmol/l führt, mit einer maximalen Risikoreduktion verbunden.

Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kommt die Analyse von Dobnig et al. [39] über den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und kardiovaskulärer Mortalität, die international viel Aufsehen erregt hat. Aus Abbildung 3 geht klar hervor, dass die Anhebung des Serumspiegels von 25-(OH)D auf 50–60 nmol/l

die größte Wirkung im Hinblick auf eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität zeigt. Dieser Befund wird durch die Studie von Ginde et al. [40] eindeutig bestätigt.

Bei der Abschätzung der notwendigen täglichen Vitamin D-Zufuhr ist zu beachten, dass bei der Entstehung von Osteoporose und Dickdarm- bzw. Mammakarzinom sowie wahrscheinlich auch von kardiovaskulären Erkrankungen eine unzureichende Kalziumversorgung eine große Rolle spielt (Tab. 1). Für die Prävention dieser Erkrankungen ist die gleichzeitige Substitution bzw. Supplementation von Vitamin D und Kalzium unbedingt angezeigt [31, 41], zumal sich herausgestellt hat, dass die risikomindernde Wirkung von Vitamin D deutlich von der Höhe der Kalziumzufuhr abhängt und umgekehrt. Abbildung 4 zeigt, dass diese Art der Wechselwirkung zwischen Vitamin D und Kalzium z. B. für die Prävention des Mammakarzinoms von großer Bedeutung ist, weil durch Normalisierung der Kalziumzufuhr der antiproliferative Effekt auch von geringen Dosen Vitamin D₃ deutlich verstärkt werden kann [42]. Das haben auch Jenab et al. [38] in Bezug auf das kolorektale Karzinom gezeigt. In ihrer prospektiven Untersuchung über den Zusammenhang zwischen 25-(OH)D im Serum mit der Häufigkeit der Erkrankung in 10 europäischen Ländern fanden sie, dass eine Zufuhr von 1000 mg Kalzium pro Tag das Karzinomrisiko in der Gruppe mit 25-(OH)D-Werten < 50 nmol/l um 50 % reduzieren kann.

Zusammenfassend kann festgestellt werden: Die von einigen Wissenschaftlern in Petitionen an die Verantwortlichen für das

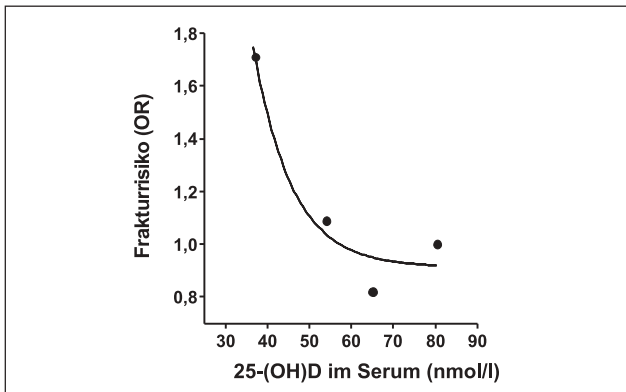


Abbildung 1: Hüftfrakturrisiko von post-menopausalen Frauen in Abhängigkeit von 25-(OH)D im Serum (Mod. nach [37]).

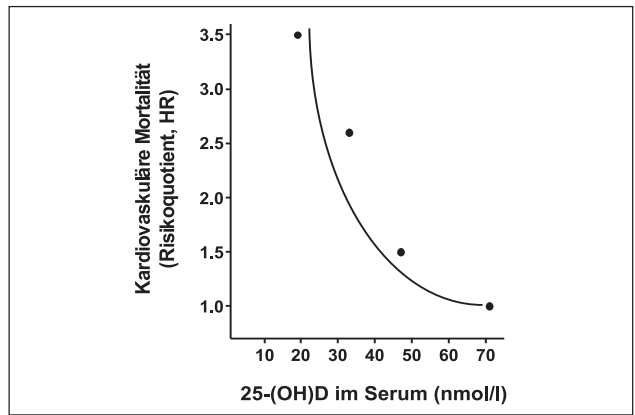


Abbildung 3: Vitamin D-Status und kardiovaskuläre Mortalität (Mod. nach [39]).

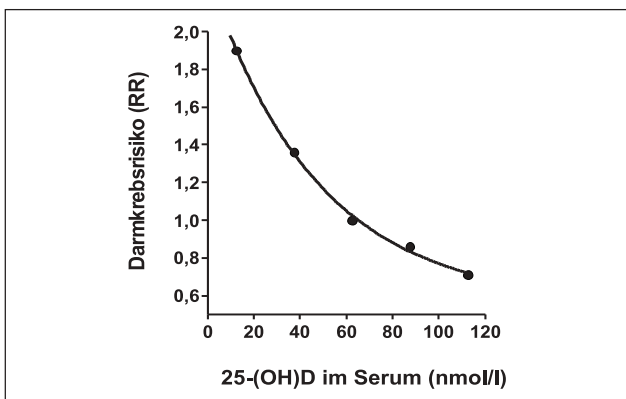


Abbildung 2: 25-(OH)-Konzentration im Serum und Risiko für das Kolonkarzinom (Mod. nach [38]).

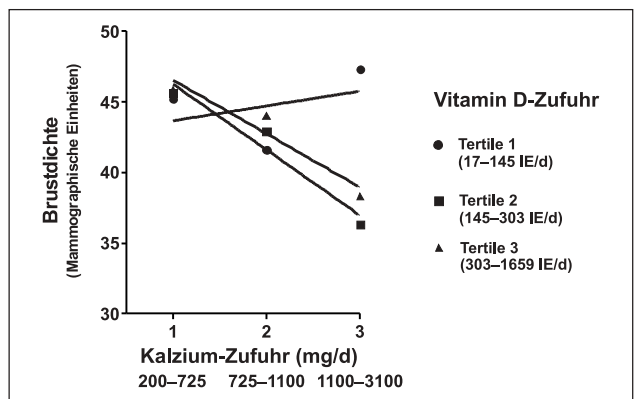


Abbildung 4: Kalzium verstärkt die hemmende Wirkung von Vitamin D auf die mamмоgraphische Brustdichte, einem Risikomarker für das Mammakarzinom (Mod. nach [42]).

öffentliche Gesundheitswesen erhobene Forderung, alles zu unternehmen, um in der Bevölkerung einen Vitamin D-Status zu erreichen, der einer 25-(OH)D-Konzentration im Serum von 110 nmol/l entspricht, entbehrt jeder realen Grundlage. Abgesehen davon wäre zur Erreichung dieses Zieles die tägliche Zufuhr von 4000 I.E. Vitamin D₃ notwendig [34] – was das 40-Fache (!) der durchschnittlichen Vitamin D-Zufuhr mit der Nahrung bei Erwachsenen in Österreich darstellt [43]. Dem gegenüber erscheint die Annahme gut belegt, dass für eine effektive Wirkung von Vitamin D₃ zur Prävention der Osteoporose, des kolorektalen und des Mammakarzinoms sowie der kardiovaskulären Mortalität eine Serumkonzentration von 25-(OH)D im Bereich von 50 nmol/l weitgehend ausreicht, besonders wenn gleichzeitig eine ausreichende Kalziumzufuhr mit der Nahrung garantiert wird. Dies wird auch durch die Überlegungen bestätigt, die zu den neuesten Empfehlungen des Institute of Medicine of the National Academies der USA geführt haben, die eine Zufuhr von durchschnittlich 600 I.E. Vitamin D₃ und 1000–1300 mg Kalzium pro Tag im Erwachsenenalter vorsehen [44].

■ Relevanz für die Praxis

- Eine große Zahl von sehr unkritischen Publikationen hat in vergangener Zeit zu der irrigen Ansicht geführt, mit hohen Dosen von Vitamin D vielen Krankheiten und Befindlichkeitsstörungen vorbeugen zu können.
- Tatsächlich kann es durch eine chronisch ungenügende Zufuhr von Vitamin D₃ mit der Nahrung zu einer Vitamin D-Insuffizienz kommen, einem klinisch asymptomatischen Zustand, der jedoch mit einem signifikant erhöhten Risiko für Osteoporose, Dickdarm- und Mammakarzinom sowie für Herz-Kreislaufkrankungen verbunden ist.
- Für eine effektive spezifische Prävention dieser Krankheiten sollte die tägliche Zufuhr von Vitamin D₃ 600 I.E. bzw. bei älteren Menschen 800 I.E. betragen, wenn gleichzeitig die Versorgung des Organismus mit 1000–1300 mg Kalzium pro Tag gewährleistet ist.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 1377–86.
 2. Binkley N. Is vitamin D the fountain of youth? *Endocr Pract* 2009; 15: 590–6.
 3. Lucas RM. Critically evaluating the evidence; risk versus benefit for sun exposure. *Expert Rev Dermatol* 2007; 2: 515–8.
 4. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration 2008; 87: 1952–8.
 5. Muldowney S, Kiely M. Vitamin D and cardiometabolic health: a review of the evidence. *Nutr Res Rev* 2011; 1–20.

6. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010; 74: 33–41.
 7. Seamans KM, Hill TR, Scully L, et al. Vitamin D status and measures of cognitive function in healthy older European adults. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1172–8.
 8. Tolppanen AM, Williams DM, Lawlor DA. The association of serum ionized calcium and vitamin D with adult cognitive performance. *Epidemiology*; 2011; 22: 113–7.
 9. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, et al. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity,

insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008; 57: 183–91.
 10. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157–61.
 11. Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and life style predictors. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 860–8.
 12. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009; 139: 329–34.
 13. Delvin EE, Lambert M, Levy E, et al. Vitamin D status is modestly associated with glycemia and indicators of lipid metabolism in French-Canadian children and adolescents. *J Nutr* 140: 987–91.
 14. Del Gobbo LC, Song Y, Dannenbaum DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is not associated with insulin resistance or beta cell function in canadian cree. *J Nutr* 2011; 141: 290–5.
 15. Wu PW, Rhow EY, Dyer AR, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1387–95.
 16. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229–38.
 17. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*; 2009; 6: 621–30.
 18. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713–9.
 19. McCarron DA, Morris CD. Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Ann Intern Med* 1985; 103: 825–31.
 20. Grant WB, Garland CF. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res* 2006; 26: 2687–99.
 21. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–3.
 22. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142–6.
 23. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Vitamin D insufficiency: disease or no disease? *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1052–60.
 24. Need AG, Nordin BE. Misconceptions – vitamin D insufficiency causes malabsorption of calcium. *Bone* 2008; 42: 1021–4.
 25. Need AG, O’Loughlin PD, Morris HA, et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1859–63.
 26. Aloia JF, Chen DG, Yeh JK, et al. Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 835–40.
 27. Park CY, Hill KM, Elble AE, et al. Daily Supplemental with 25 µg cholecalciferol does not increase calcium absorption or

skeletal retention in adolescent girls with low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Nutr* 2010; 140: 2139–44.
 28. Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 13–9.
 29. Whiting SJ, Calvo MS. Dietary recommendations for vitamin D: a critical need for functional end points to establish an estimated average requirement. *J Nutr* 2005; 135: 304–9.
 30. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 290–304.
 31. Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 277–85.
 32. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28.
 33. Grant WB. Benefits of vitamin D in reducing risk of cancer: time to include vitamin D in cancer treatment. *J Soc Integr Oncol* 2010; 8: 81–8.
 34. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1121–32.
 35. Peterlik M, Boonen S, Cross S, et al. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 2585–607.
 36. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
 37. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008; 149: 242–50.
 38. 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.
 39. 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: 1340–9.
 40. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1595–603.
 41. Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 3687–98.
 42. Bérubé S, Diorio C, Mäse B, et al. Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1653–9.
 43. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, et al. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 323–31.
 44. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–8.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
