

Vitamin D im Alter: Die Wirkung hängt von der Dosis ab

HEIKE A. BISCHOFF-FERRARI*, HANNES B. STÄHELIN**



Vitamin D hat sich in den letzten Jahren als evidenzbasiertes Doppeltalent in der Frakturprävention bei älteren Personen etabliert, wobei eine im März 2009 publizierte Metaanalyse wichtige Zusatzinformationen hinsichtlich Dosierung, Kombination mit Kalzium und Subgruppen in der älteren Population liefert und in diesem Beitrag diskutiert werden soll. Das Doppeltalent Vitamin D wirkt auf den Kalziumstoffwechsel und stärkt damit die Knochen, dazu hat Vitamin D einen direkten Effekt auf die Muskulatur und reduziert damit das Sturzrisiko. Auch Letzteres wird in diesem Beitrag diskutiert. Für beide Endpunkte zeigen neueste Daten, dass es auf die Dosierung ankommt. Zuletzt soll auf aktuelle Daten der Vitamin-D-Unterversorgung bei älteren Populationsgruppen eingegangen werden.

Klinische Relevanz einer Doppelwirkung Knochen-Muskel hinsichtlich Frakturprävention im Alter

Zentral für das Verständnis und die Behandlung von Frakturen bei älteren Personen ist deren enger Zusammenhang mit Muskelschwäche (1) und erhöhtem Sturzrisiko (2). Über 90 Prozent aller Frakturen treten im Alter aufgrund eines Sturzereignisses auf, wobei über 30 Prozent aller zu Hause lebenden älteren Personen im Alter von 65 einmal pro Jahr stürzen, die Rate bei Gleichaltrigen im Pflegeheim beträgt sogar 50 Prozent oder mehr (3). Schwere Verletzungen treten bei 10 bis 15 Prozent aller Stürze auf (2), 5 Prozent davon sind Frakturen, und 1 bis 2 Prozent sind Hüftfrakturen. Stürze sind ein unabhängiger Risikofaktor für Funktionsverlust und Behinderung bei älteren Personen (4), auch sind 40 Prozent aller Pflegeheimenintritte durch Stürze erklärt (5).

Die Prävention von Stürzen wirkt sich direkt auf die Prävention von Frakturen aus.

Stürze beeinflussen die Knochengesundheit zudem indirekt durch eine Einschränkung der Mobilität nach einem erlittenen Sturzereignis (6). In einer kürzlich erschienenen Studie berichteten 13 Prozent der Männer und 21 Prozent der Frauen im Alter von 66 bis 70 Jahren, dass sie eine mässige bis grosse Angst haben zu stürzen (7). Nach einem ersten Sturz entwickeln etwa 30 Prozent aller älteren Personen eine Angst, erneut zu stürzen (6), was neben einer Bewegungseinschränkung (6) zu einer verminderten Lebensqualität beiträgt (7).

Vitamin D und Muskelkraft

Die proximale Myopathie gilt als klassisches klinisches Zeichen einer schweren Vitamin-D-Unterversorgung, kann mit Muskelschmerzen einhergehen und ist unter Vitamin-D-Therapie innert Wochen reversibel (8). Eine direkte Wirkung von Vitamin D auf die Muskulatur wird durch

die Präsenz eines hochspezifischen Vitamin-D-Rezeptors in der humanen Muskulatur erklärt (9). Vitamin D scheint neben einer rezeptorunabhängigen Begünstigung des Kalziumeinstroms in die Muskelfaser durch eine direkte Bindung an diesen spezifischen intrazellulären Rezeptor in der Muskulatur eine Förderung der Proteinsynthese zu bewirken (9, 10). In 2- bis 12-monatigen Doppelblindstudien mit Vitamin D bei älteren Personen führt Vitamin D entsprechend zu einer Verbesserung des Gleichgewichts (11) und der Muskelkraft (12, 13).

Anti-Sturz-Effekt von Vitamin D

In einer 2004 erschienenen Metaanalyse (14), basierend auf fünf randomisierten Doppelblindstudien (n = 1237), reduzierte Vitamin D das Sturzrisiko einer älteren Person um 22 Prozent im Vergleich zu Placebo oder Kalzium. Die «Number needed to treat» (NNT) war 15 (95%-KI: 8, 53), was bedeutet, dass 15 Personen therapiert werden müssten, um 1 Person vor einem Sturz zu bewahren. Seither wurden zahl-

*Prof. Dr. med., Zentrum Alter und Mobilität, Universität Zürich, Dept. Rheumatologie, und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital Zürich

**Prof. emerit, Geriatisches Universitätsspital Basel

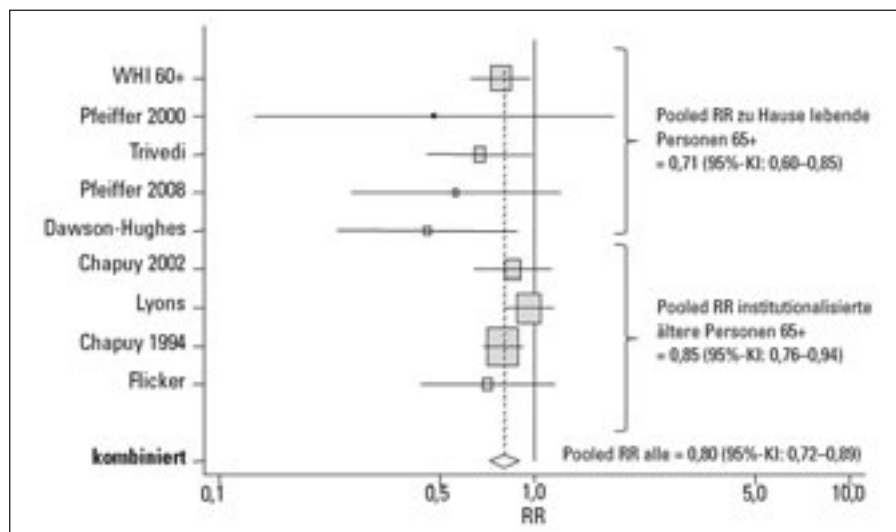


Abbildung: Wirkung von Vitamin D auf nicht vertebrale Frakturen in einer höheren *erhaltenen* Dosierung (482–770 IU/Tag). Das Risiko nicht vertebraler Frakturen reduzierte sich insgesamt signifikant um 20 Prozent, bei zu Hause lebenden älteren Personen um 29 Prozent und bei institutionalisierten älteren Personen um 15 Prozent. Adaptiert von Bischoff-Ferrari et al.: Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2009 Mar 23; 169 (6): 551–561. ©2009, American Medical Association (22). Alle Rechte vorbehalten.

reiche hochqualitative Studien mit Vitamin D durchgeführt (Vitamin D₃ = Cholecalciferol; Vitamin D₂ = Ergocalciferol), die eine schnelle Sturzreduktion innert Monaten aufzeigen (15–17). Eine signifikante 46-prozentige Sturzreduktion wurde auch in einer Langzeitstudie zum Sturzrisiko nach Gabe von 700 Einheiten Vitamin D plus 500 mg Kalzium verglichen mit Placebo über drei Jahre bei gesunden älteren Frauen im Alter von 65 und darüber gezeigt (18).

Eine neue Metaanalyse fasste acht Doppelblindstudien mit Vitamin D₂/D₃ und 2426 älteren Studienteilnehmern zusammen. In der Zusammenfassung der Resultate zeigt sich eine signifikante Variation der Studienresultate abhängig von der Dosierung von Vitamin D. In der höheren Dosierung (700 bis 1000 Einheiten Vitamin D pro Tag) fand sich eine signifikante Sturzreduktion um 19 Prozent, während bei geringerer Dosierung keine Sturzreduktion auftrat (19).

Knochengesundheit und Vitamin D

Die Knochendichte, gemessen mit DEXA, definiert bei jungen Erwachsenen die mit etwa 30 bis 35 Jahren erreichte Peak Bone Mass (20); bei älteren Personen ist die Knochendichte ein wichtiger Vorhersagewert eines zukünftigen Frakturrisikos (1). Der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel korre-

liert positiv und in einer Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der Knochendichte bei jüngeren (20- bis 49-jährig) und älteren Erwachsenen (50+-jährig) (21), wobei eine optimale Knochendichte an der Hüfte bei älteren Erwachsenen bei 75 bis 100 nmol/l erreicht wurde – bei jüngeren Personen könnte der Zielwert sogar noch höher liegen.

Frakturprävention durch Vitamin D

Ähnlich dem Anti-Sturz-Effekt von Vitamin D zeigt auch die Anti-Fraktur-Wirkung von Vitamin D eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Eine im März 2009 publizierte Metaanalyse fasste zwölf qualitativ hochwertige Doppelblindstudien mit 42 279 StudienteilnehmerInnen zusammen (22). Um die Adhärenz als wichtigen Faktor miteinzubeziehen, wurde für jede Studie die erhaltene Vitamin-D-Dosis errechnet (Dosis-Adhärenz). Die gepoolte Analyse über alle Studien hinweg zeigte eine 14-prozentige Reduktion der nicht vertebrealen Frakturen, allerdings zeigte sich eine über die Dosierung erklärte signifikante Variation der Resultate. Die Frakturreduktion verbesserte sich konstant mit zunehmender Dosierung von Vitamin D und zunehmendem Anstieg der erreichten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel in den Therapiegruppen. In der separaten Analyse der drei niedrig dosier-

ten Studien (< 400 Einheiten am Tag [23, 24] 9014 TeilnehmerInnen) zeigte sich keine Reduktion des Frakturrisikos (pooled RR = 1,02; 95%-KI: 0,92–1,15). Andererseits zeigte sich in neun Studien mit Gabe einer höheren Dosis von Vitamin D (482–770 IU; 33 265 TeilnehmerInnen; *Abbildung 1*) eine 20-prozentige Reduktion des Frakturrisikos für alle nicht vertebrealen Frakturen (pooled RR = 0,80; 95%-KI: 0,72–0,89). An der Hüfte war der Effekt mit 18 Prozent Frakturreduktion in der höheren Dosierung ebenfalls signifikant. Die Subgruppenresultate für die höhere Vitamin-D-Dosis sind in *Tabelle 1* aufgelistet. Vitamin D zeigte in allen Subgruppen einen protektiven Effekt in der höheren Dosierung, auch war die Frakturreduktion mit oder ohne zusätzliches Kalziumsupplement gleich (jeweils 21% Frakturreduktion). Letzteres ist am ehesten durch einen kalziumsparenden Effekt von Vitamin D erklärt (25). Die Subgruppenanalyse zeigte auch, dass Vitamin D₃ effizienter zu einer Frakturreduktion beiträgt als D₂ in der höheren Dosierung.

Relative Wichtigkeit von Vitamin D und Kalzium

Es gibt wenige Daten über die optimale Kombination von Vitamin D und Kalzium. Allerdings weisen neuere Daten auf Vitamin D als den wichtigeren Partner hin. Die relative Wichtigkeit von Vitamin D und Kalzium wurde in einer Studie von Steingrimsdottir hinsichtlich der Parathormonsuppression gezeigt: Bei älteren Personen mit 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln über 25 nmol/l wirkte sich eine höhere Kalziumzufuhr über 800 mg am Tag nicht weiter auf die Parathormonspiegel aus. Nur bei Personen mit einem schweren Vitamin-D-Mangel unter 25 nmol/l brachte eine höhere Kalziumzufuhr über 800 mg am Tag eine weitere Parathormonabnahme (26). Eine grössere Studie mit dem Endpunkt Knochendichte bestätigt Vitamin D gegenüber Kalzium als wichtigeren Faktor in der Knochengesundheit (27). Beide Studien, auch konsistent mit der oben diskutierten Metaanalyse, zeigen, dass Vitamin D in einer höheren Dosierung nicht unbedingt in Kombination mit einem Kalziumsupplement gegeben

Tabelle 1: Reduktion nicht vertebraler Frakturen mit Vitamin D

Analyse/Subgruppen Vitamin D	Fraktur- reduktion	Signifikanz
Gepoolte Analyse, 3 Studien für die niedrige Dosierung Vitamin D (340–380 IE/Tag)	+2%	∅
Gepoolte Analyse, 9 Studien für die höhere Dosierung Vitamin D (482–770 IE/Tag)	-20%	signifikant
Gepoolte Subgruppenanalyse für die höhere Dosierung Vitamin D (482–770 IE/Tag):		
– Vitamin D ₂	-10%	∅
– Vitamin D ₃	-23%	signifikant
– Alter 65–74	-33%	signifikant
– Alter 75+	-17%	signifikant
– Institutionalisierte Personen 65+	-15%	signifikant
– Zu Hause lebende Personen 65+	-29%	signifikant
– Vitamin D plus Kalzium	-21%	signifikant
– Vitamin D als Haupteffekt	-21%	signifikant

Adaptiert von Bischoff-Ferrari et al.: Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2009 Mar 23; 169 (6): 551–561. ©(2009), American Medical Association (22). Alle Rechte vorbehalten.

Tabelle 2: Risikofaktoren für den weitverbreiteten Vitamin-D-Mangel

Hauteigene Vitamin-D-Produktion	Vitamin D über Ernährung
<p>Alter: Ältere Personen produzieren 4x weniger hauteigenes Vitamin D</p> <p>Hauptpigmentierung: Höherer Melaningehalt schützt vor der Sonne und führt zu einer verminderten hauteigenen Vitamin-D-Produktion</p> <p>Sonnenschutzcreme: Ist wichtig, aber ab Faktor 8 produziert die Haut weniger Vitamin D</p> <p>Keine Sonne: – Winter in Europa – Institutionalisierung – Kleidung</p>	<p>Vitamin-D-Quellen in der Ernährung sind rar: Fetter Fisch ist die einzige signifikante Quelle – Wildlachs pro Portion = 400 IU – Zuchtlachs pro Portion = 240 IU</p> <p>Malabsorption: z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa</p> <p>Adipositas: Übergewichtige Menschen haben ein grösseres Verteilungsvolumen und daher weniger verfügbares 25-Hydroxyvitamin D</p> <p>Nahrungsmittelzusatz: Kein Nahrungsmittelzusatz mit Vitamin D in Zentral- und Südeuropa</p>

bruchrisiko möglicherweise angehoben wird (28).

Aussmass der Vitamin-D-Unterversorgung und Risikofaktoren

Wünschenswerte Vitamin-D-Spiegel für eine optimale Knochengesundheit von mindestens 75 nmol/l (30 ng/ml) 25-Hydroxyvitamin D im Blut werden anhand einer populationsbasierten Untersuchung der gesunden weissen Bevölkerung in Amerika (NHANES III) bei 66 Prozent der 20- bis 29-jährigen Frauen, bei 65 Prozent der 20- bis 29-jährigen Männer, bei 50 Prozent der 30- bis 39-jährigen Frauen, bei 58 Prozent der 30- bis 39-jährigen Männer, bei 38 Prozent der 40- bis 49-jährigen Frauen, bei 52 Prozent der 40- bis 49-jährigen Männer, bei 33 Prozent der 50- bis 59-jährigen Frauen und bei 51 Prozent der 50- bis 59-jährigen Männer, bei 35 Prozent der 60- bis 69-jährigen Frauen, bei 50 Prozent der 60- bis 69-jährigen Männer, bei 30 Prozent der 70- bis 79-jährigen Frauen, bei 52 Prozent der 70- bis 79-jährigen Männer, bei 21 Prozent der über 80-jährigen Frauen und bei 41 Prozent der über 80-jährigen Männer erreicht (27). Bei älteren Personen in Europa sind es weniger als 20 Prozent, bei Hüftbruchpatienten weniger als 5 Prozent (29). Bei der schwarzen Bevölkerung in den USA erreichen bereits in der Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen nur 6 Prozent der Frauen und 15 Prozent der Männer die 75 nmol/l 25-Hydroxyvitamin D (27). Altersunabhängige Riskofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel sind ein dunklerer Hautton, Adipositas, Malabsorption, Institutionalisierung und konsequente Anwendung von Sonnenschutz (30) (Tabelle 2). Altersunabhängig gelingt in den Wintermonaten in ganz Europa keine ausreichende hauteigene Vitamin-D-Produktion, da die Sonnenintensität nicht ausreicht. Gleichzeitig sind natürliche Nahrungsmittel zur ausreichenden Deckung des Vitamin-D-Bedarfs rar (31). Dazu zählen fast ausschliesslich fette Fischarten wie Lachs und Makrele, wobei hier noch zusätzlich die Haltung eine Rolle spielt (Wildlachs hat mehr Vitamin D als Zuchtlachs). Überdies müssten täglich zwei Portionen Lachs zur Deckung eines

werden muss. Das eröffnet insbesondere in der Frakturprävention älterer Personen eine gute klinische Alternative, nämlich die Vitamin-D-Monosupplementation plus Kalziumeinnahme über natürliche Nahrungsquellen wie Milchprodukte, die neben Kalzium auch Proteine liefern. Da Vitamin D in höherer Dosierung kalzium-

sparend wirkt, könnte ein Zielwert von etwa 700 mg Kalzium am Tag über natürliche Nahrungsmittel erreicht werden (25). Kalzium ohne Vitamin D sollte aufgrund neuester Daten in der Frakturprävention älterer Personen nicht mehr eingesetzt werden, da die Wirkung auf nicht vertebrale Frakturen neutral ist und das Hüft-

Tagesbedarfs von 800 IE Vitamin D gegessen werden, was auf Dauer schwer möglich ist.

Aufgrund der bestehenden Evidenz hinsichtlich Sturz- und Frakturprävention sollte eine generelle Vitamin-D-Supplementierung von mindestens 800 IU Vitamin D pro Tag bei älteren Personen ab 60 Jahren erwogen werden. Mehr Vitamin D brauchen Personen mit schwerem Vitamin-D-Mangel oder Personen mit Adipositas (29).

Korrespondenzadresse:

Prof. Heike A. Bischoff-Ferrari, MD, DrPH
 Direktor, Zentrum Alter und Mobilität
 Universität Zürich
 Leiterin klinische Forschung
 Dept. Rheumatologie und
 Institut für Physikalische Medizin
 Universitätsspital Zürich
 Gloriastrasse 25, 8091 Zürich
 E-Mail: Heike.Bischoff@usz.ch

Literatur:

- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332 (12): 767–773.
- Fatalities and injuries from falls among older adults – United States, 1993–2003 and 2001–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55 (45): 1221–1224.
- Tinetti ME. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319: 1701–1707.
- Tinetti ME, Williams CS. The effect of falls and fall injuries on functioning in community-dwelling older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53 (2): M112–119.
- Tinetti ME, Williams CS. Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med* 1997; 337 (18): 1279–1284.
- Vellas BJ, Wayne SJ, Romero LJ, Baumgartner RN, Garry PJ. Fear of falling and restriction of mobility in elderly fallers. *Age Ageing* 1997; 26 (3): 189–193.
- Arfken CL, Lach HW, Birge SJ et al. The prevalence and correlates of fear of falling in elderly persons living in the community. The relationship between fear of falling, activities of daily living and quality of life among elderly individuals. Fear of falling and restriction of mobility in elderly fallers. *Am J Public Health* 1994; 84 (4): 565–570.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66 (6): 419–424.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Staehelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (2): 265–269.
- Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrine Reviews* 1986; 7: 434–447.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (6): 1113–1118.
- Bischoff HA, Staehelin HB, Dick W et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18 (2): 343–351.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2008; 16: 16.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett CW et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291 (16): 1999–2006.
- Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55 (2): 234–239.
- Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (8): 869–875.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20 (2): 315–322.
- Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (4): 424–430.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and alpha-hydroxylated vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JBM; Abstract ASBMR* 2008 2008.
- Loro ML, Sayre J, Roe TF, Goran MI, Kaufman FR, Gilsanz V. Early identification of children predisposed to low peak bone mass and osteoporosis later in life. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (10): 3908–3918.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116 (9): 634–639.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169 (6): 551–561.
- Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (4): 709–715.
- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124 (4): 400–406.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22 (2): 142–146.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *Jama*. 2005; 294 (18): 2336–2341.
- Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B et al. Dietary Calcium and Serum 25-hydroxyvitamin D Status in Relation to Bone Mineral Density Among U.S. Adults. *J Bone Miner Res* 2008; 29: 29.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (6): 1780–1790.
- Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone* 2008; 42 (3): 597–602.
- Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (suppl): 638S–645S.
- Chen TC, Chimeh F, Lu Z et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 8: 8.