

# Muskulatur und Knochen – die Rolle des Vitamin D

HEIKE A. BISCHOFF-FERRARI<sup>1,2</sup> UND HANNES B. STÄHELIN<sup>3</sup>



Die in den kommenden Jahren anstehende demografische Veränderung mit einer deutlichen Zunahme des ältesten Bevölkerungssegments erfordert ein umfassendes Frakturpräventionskonzept. Über den Knochen hinaus sollten dabei auch funktionelle, über Muskelkraft und Masse definierte Endpunkte erfasst werden. In dieses Konzept passt eine ausreichend dosierte Vitamin-D-Supplementation. Neben der präventiven Wirkung von Vitamin D auf Knochenbrüche ist heute die Wirkung von Vitamin D auf Muskelkraft und Gleichgewicht in verschiedenen klinischen Studien belegt, auch in Bezug auf den stärksten Endpunkt, «Sturzprävention». Vitamin D zeigt hier einen schnellen, bereits nach wenigen Monaten messbaren Effekt hinsichtlich Sturzreduktion, der auch in Langzeitstudien erhalten bleibt. Darüber hinaus ist auch die Wirkung – unabhängig vom Alter – bei allen Subgruppen der älteren Population, ob zu Hause lebend oder im Alters- oder Pflegeheim, nachweisbar. Evidenzbasiert ist heute eine Supplementierung bei älteren Personen ab 60 Jahren von mindestens 700 bis 1000 I.U. Vitamin D pro Tag zur umfassenden Prävention von Stürzen und Frakturen sinnvoll und sollte als grundsätzliche Empfehlung erwogen werden.

## Frakturen im Alter – Ansätze zur Prävention

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 aufgrund eines Sturzereignisses auf, und Sturzereignisse sind in der älteren Bevölkerung häufig. Sturzzraten nehmen pro Dekade etwa um 10 Prozent zu, 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), allein 40 Prozent aller Pflegeheimeintritte werden durch Stürze initiiert (5).

**Mechanistisch gesehen** bestimmen die Umstände und die Richtung des Sturzes (6, 7) die Art der Fraktur, während Faktoren, die zu einer besseren Knochendichte beitragen und die Sturzintensität vermindern, wie eine bessere Muskelkraft und ein besseres Polster, Einfluss nehmen, ob eine Fraktur resultiert, wenn man auf einen bestimmten Knochen fällt (8). Für eine optimale Frakturprävention braucht daher sowohl die Knochengesundheit als auch die Sturzprävention Aufmerksamkeit (9–11). Stürze beeinflussen die Knochengesundheit zudem indirekt durch eine Einschränkung der Mobilität nach

Sturzereignissen bei älteren Personen (12). In einer kürzlich erschienen 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 (13). Nach einem ersten Sturz entwickeln etwa 30 Prozent aller älteren Personen eine Angst, erneut zu stürzen (12), was zur Bewegungseinschränkung (12) und einer verminderten Lebensqualität beiträgt (13).

## Die Anti-Fraktur-Wirkung von Vitamin D hängt von der Dosis ab

Eine im März 2009 publizierte Metaanalyse fasste 12 qualitativ hochwertige Doppelblindstudien mit 42 279 StudienteilnehmerInnen zusammen (sie wurde im Vitamin-D-Heft der SZE 3/2009 detailliert besprochen [14]). Die Frakturreduktion nahm in den Therapiegruppen konstant mit steigender Dosierung von

<sup>1</sup>Zentrum Alter und Mobilität, Universität Zürich

<sup>2</sup>Leiterin Therapeutic Exercise Science, Klinik für Rheumatologie und Institut für Physikalische Medizin, UniversitätsSpital Zürich

<sup>3</sup>Geriatrische Universitätsklinik Basel

Vitamin D und zunehmendem Anstieg der erreichten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel zu. In der separaten Analyse der 3 Studien mit niedrigen Dosen (< 400 Einheiten am Tag [15, 16]; 9014 TeilnehmerInnen) zeigte sich dagegen keine Reduktion des Frakturrisikos (pooled RR = 1,02; 95%-KI: 0,92–1,15). Andererseits wurde in 9 Studien mit höherer Vitamin-D-Dosis (482–770 I.U.; 33 265 TeilnehmerInnen) eine 20-prozentige Reduktion des Frakturrisikos für alle nichtvertebralen Frakturen (pooled RR = 0,80; 95%-KI: 0,72, 0,89) beobachtet. In der Dosierung über 400 I.U. Vitamin D pro Tag zeigten sich in allen Subgruppen signifikante Effekte hinsichtlich Prävention nichtvertebraler Frakturen: -33 Prozent bei 65-jährigen Personen; -17 Prozent bei Personen im Alter 75+; -29 Prozent bei zu Hause lebenden Personen, -15 Prozent bei älteren Personen im Alters- oder Pflegeheim, -21 Prozent mit zusätzlicher Kalziumsupplementation und -21 Prozent mit Vitamin D als Haupteffekt. An der Hüfte war der Effekt mit 18 Prozent Frakturrisikoreduktion in der höheren Dosierung ebenfalls signifikant.

### Vitamin D und Muskelkraft

3 randomisierte Doppelblindstudien weisen auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin D und Muskelkraft beziehungsweise Gleichgewicht hin. Bei ambulanten älteren Frauen in Deutschland führte eine 2-monatige Therapie mit Vitamin D (800 I.U.) plus Kalzium (1200 mg/Tag) im Vergleich zu Kalzium allein (1200 mg/Tag) zu einer signifikanten 9-prozentigen Verbesserung des Gleichgewichts im Stehen (17). Diese Daten werden von Pfeifer und Kollegen auch in einem zweiten Projekt mit analoger Intervention über 12 Monate bei zu Hause lebenden älteren Männern und Frauen belegt: In der Gruppe mit Vitamin D kam es zu einer 8-prozentigen Zunahme der Quadrizepskraft, einer 28-prozentigen Verbesserung des Gleichgewichts und einer 11-prozentigen Verbesserung im Timed Up-and-Go-Test (18). In einer randomisierten Doppelblindstudie bei älteren Frauen in der Langzeitpflege in Basel zeigte die gleiche Intervention über 3 Monate ebenfalls eine um 4 bis 11 Pro-

zent verbesserte Funktion unter Vitamin-D-Gabe (Greifkraft, Knie-Extensionskraft, Knie-Flexionskraft und der Timed Up-and-Go-Test;  $p = 0,009$  [19]). Hinsichtlich des zugrunde liegenden Wirkungsmechanismus wird angenommen, dass Vitamin D neben einer rezeptorunabhängigen Begünstigung des Kalziumeinstromes in die Muskelfaser durch eine direkte Bindung an den spezifischen intrazellulären Rezeptor in der Muskulatur eine Förderung der Proteinsynthese bewirkt (20). Auch gilt die proximale Myopathie als klassisches klinisches Zeichen einer schweren Vitamin-D-Unterversorgung. Diese kann zudem mit Muskelschmerzen einhergehen. Die Vitamin-D-Mangelbedingte Myopathie ist unter Vitamin-D-Therapie innert Wochen reversibel (21).

### Anti-Sturz-Effekt von Vitamin D

In einer 2004 publizierten Metaanalyse (22), basierend auf 5 randomisierten Doppelblindstudien ( $n = 1237$ ), reduzierte Vitamin D das Sturzrisiko älterer Personen 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 zahlreiche qualitativ hochwertige Studien mit Vitamin D durchgeführt (Vitamin D<sub>3</sub> = Cholecalciferol; Vitamin D<sub>2</sub> = Ergocalciferol), die eine schnelle Sturzreduktion innert Monaten aufzeigen (18, 23, 24). Eine signifikante 46-prozentige Sturzreduktion wurde auch in einer Langzeitstudie zum Sturzrisiko bei Gabe von 700 Einheiten Vitamin D plus 500 mg Kalzium verglichen mit Placebo über 3 Jahre bei gesunden Frauen im Alter von 65 und darüber gezeigt (25).

In einer neuen Metaanalyse von 2009 wurden 8 Doppelblindstudien mit 2426 älteren Studienteilnehmern zusammengefasst. Sie belegt die sturzreduzierende Wirkung von Vitamin D, allerdings erst ab einer Dosierung von mindestens 700 Einheiten pro Tag, also ganz analog zu den oben beschriebenen Frakturdaten. In der höheren Dosierung (700–1000 Einheiten Vitamin D pro Tag) zeigte sich in dieser neuen Metaanalyse eine signifikante

Sturzreduktion um 19 Prozent (26).

### Zielwert Blutspiegel 25-Hydroxyvitamin D für optimale Beinfunktion und Sturzprävention

Basierend auf grösseren Beobachtungsstudien zeigt sich eine positive Assoziation zwischen höheren 25-Hydroxyvitamin-D-Werten und einer besseren Beinfunktion (27, 28). In einer Studie konnte eine optimale Beinfunktion bereits ab 50 nmol/l erreicht werden (27), während sich in einer zweiten grösseren Studie zeigte, dass sich die Beinfunktion mit höheren 25-Hydroxyvitamin-D-Werten (Zielbereich von mindestens 75 bis 100 nmol/l) (28) weiter kontinuierlich verbesserte. Auch in der neusten Metaanalyse zeigte sich, dass die Sturzreduktion vom erreichten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel abhängt. Während sich unter 60 nmol/l keine Sturzreduktion erreichen liess, waren höhere Werte mit einem zunehmenden Benefit verbunden (26).

### Ausmass der Vitamin-D-Unterversorgung und Risikofaktoren

Wünschenswerte Vitamin-D-Spiegel (25-Hydroxyvitamin D von mindestens 75 nmol/l oder 30 ng/ml) für eine optimale Knochen- und Muskelgesundheit werden bei älteren Personen in Europa in weniger als 20 Prozent, bei Hüftbruchpatienten in weniger als 5 Prozent (29) erreicht. Ausserdem ist der schwere Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxyvitamin D < 30 nmol/l oder 12 ng/ml), besonders in der älteren Bevölkerung, weitverbreitet, 50 Prozent der akuten Hüftbruchpatienten leiden darunter, wie eine Schweizer Studie zeigt (29). Mit zunehmendem Alter nimmt die Kapazität, Vitamin D zu produzieren, etwa um das 4-Fache ab, verglichen mit jüngeren Personen (30). Altersunabhängige Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel sind ein dunklerer Hautton, Adipositas, Malabsorption, Institutionalisierung und konsequentes Tragen von Sonnenschutz (30). Altersunabhängig gelingt in den Wintermonaten in ganz Europa keine ausreichende hauteigene Vitamin-D-Produktion, da die Sonnenintensität zu gering ist. Gleichzeitig sind natürliche Nahrungsmittel zur ausreichenden

den 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). Zwei Portionen Lachs pro Tag zur Deckung eines Tagesbedarfs von 800 I.E. Vitamin D, das ist jedoch auf Dauer nicht machbar.

## Zusammenfassung

Eine generelle Vitamin-D-Supplementierung bei postmenopausalen Frauen und Männern ab 60 Jahren von mindestens 700 bis 1000 IU Vitamin D pro Tag sollte aufgrund der bestehenden Evidenz hinsichtlich Sturz- und Frakturprävention erwogen werden. Personen mit einem schweren Vitamin-D-Mangel oder mit Adipositas brauchen mehr Vitamin D (29). In der Praxis sollte für eine optimale muskuloskeletale Gesundheit ein Blutwert von 75 bis 100 nmol/l (30–40 ng/ml) angestrebt werden. Dann sind ausreichende Vitamin-D-Spiegel eine Basis, auf der sich weitere wichtige Massnahmen zur Erhaltung der Muskel- und Knochengesundheit älterer Personen, wie Bewegung und eine ausgewogene Ernährung, aufbauen lassen.

## Korrespondenzadresse:

Prof. Heike A. Bischoff-Ferrari, MD, DrPH  
Leiterin 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.
- Prevention CoDCa: Fatalities and injuries from falls among older adults, United States, 1993–2003 and 2001–2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 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.
- Cummings SR, Nevitt MC: Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int* 1994; 4 Suppl 1: 67–70.
- Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV: Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 17: 17.
- Nevitt MC, Cummings SR: Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41 (11): 1226–1234.
- Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, et al.: Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (2): 211–219.
- Nevitt MC, Cummings SR: Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41 (11): 1226–1234.
- Stone KL, Ewing SK, Lui LY, et al.: Self-reported sleep and nap habits and risk of falls and fractures in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54 (8): 1177–1783.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 HA, Stahelin 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.
- Boland R: Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrine Reviews* 1986; 7: 434–447.
- 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, 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.
- 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. *British Medical Journal*; in press 2009.
- Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, et al.: Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 6: 6.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al.: Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > = 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (3): 752–758.
- 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–45S.
- 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.