

# 25-Hydroxyvitamin D und Herzinfarkttrisiko bei Männern

Bei Vitamin-D-Mangel ist das Herz in Gefahr

**Ein ausreichender Vitamin-D-Spiegel ist nicht nur für die Knochen wichtig, sondern auch für die Herzgesundheit. Eine aktuelle Studie belegt, dass Männer mit einem Vitamin-D-Mangel ein erhöhtes Myokardinfarkttrisiko aufweisen.**

## ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

Verschiedene Beobachtungen lassen sich mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren nicht so recht erklären: Warum zum Beispiel sterben in höheren Breitengraden, während der Wintermonate und in Regionen, die nicht so hoch liegen, mehr Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen? Dieses Risikomuster lässt sich mit einem Vitamin-D-Mangel in Übereinstimmung bringen, der in höheren Breitengraden, während der Wintermonate und in niedriger gelegenen Regionen häufiger vorkommt, schreiben Edward Giovannucci und Kollegen in den «Archives of Internal Medicine». Vitamin D hat einen Einfluss auf die Proliferation von glatter Muskulatur in den Gefässwänden, auf Entzündungsprozesse, vaskuläre Kalzifikation, das Renin-Angiotensin-System und den Blutdruck. All diese Faktoren sind ihrerseits für das kardiovaskuläre und Herzinfarkttrisiko von Bedeutung.

Ein Mangel an Vitamin D ist recht verbreitet, lässt sich aber gut ausgleichen. Deswegen ist es interessant, den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Herzinfarkttrisiko aufzudecken. Aus diesem Grund untersuchten Edward

Giovannucci und Mitarbeiter in einer prospektiven, eingebetteten Fall-Kontroll-Studie im Rahmen der gross angelegten Health Professionals Follow-up Study (HPFS), ob die 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel im Plasma mit dem Risiko für eine koronare Herzkrankheit assoziiert sind.

### Doppelt so hohes Infarkttrisiko bei Vitamin-D-Mangel

An der HPFS nahmen 18 225 Männer im Alter von 40 bis 75 Jahren teil, die zu Beginn der Studie keine diagnostizierte Herz-Kreislauf-Erkrankung aufwiesen. In den Jahren 1993 bis 1995 gaben die Teilnehmer eine Blutprobe ab, aus der unter anderem der Vitamin-D-Spiegel bestimmt wurde. Während der zehnjährigen Nachbeobachtungszeit erlitten 454 Männer einen nichttödlichen Herzinfarkt, oder sie verstarben an den Folgen einer koronaren Herzkrankheit. Als Kontrollpersonen dienten 900 Männer, die nach Alter, Datum der Blutentnahme und Raucherstatus vergleichbar ausgewählt waren.

Im Vergleich zu den Teilnehmern mit normalen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln ( $\geq 30$  ng/ml) wiesen die Männer mit einem Vitamin-D-Mangel ( $\leq 15$  ng/ml) ein deutlich erhöhtes Herzinfarkttrisiko auf: Ihr relatives Risiko (RR) betrug 2,42 (95% Konfidenzintervall [95%-KI] 1,53–3,84;  $p < 0,001$ ). Auch nach Bereinigung auf andere Faktoren (Herzinfarkte in der Familie, Body-Mass-Index, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyzeride sowie Zufuhr an Omega-3-Fettsäuren) blieb dieser Zusammenhang signifikant (RR: 2,09; 95%-KI 1,24–3,54;  $p = 0,02$ ). Selbst diejenigen Männer mit zwischen

diesen Werten liegenden 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln (25[OH]D) hatten im Vergleich zu den Teilnehmern mit normalen Vitamin-D-Konzentrationen ein erhöhtes Infarkttrisiko (RR: 1,60 bei 25[OH]D von 22,6–29,9 ng/ml; RR: 1,43 bei 25[OH]D von 15,0–22,5 ng/ml).

In der vorliegenden Kohortenstudie war das Infarkttrisiko derjenigen Männer mit zirkulierenden 25(OH)D-Spiegeln von 30 ng/ml oder mehr nur halb so gross, und zwar unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren. Obwohl konventionelle Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen auch in dieser Studie starke Risikofaktoren darstellten, schien ein Vitamin-D-Mangel ein unabhängiger Risikofaktor zu sein.

### Wie beeinflusst ein Vitamin-D-Mangel das kardiovaskuläre Risiko?

Vitamin D kann sich über verschiedene Mechanismen auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken. Vitamin D beeinflusst die Proliferation der glatten Gefässmuskulatur, Entzündungsprozesse, die vaskuläre Kalzifikation sowie das Renin-Angiotensin-System (RAS) und den Blutdruck. Das RAS reguliert den Blutdruck, die Elektrolytspiegel und die Volumenhomöostase, und eine exzessive RAS-Stimulation geht mit Bluthochdruck einher. Tierexperimentelle Studien belegen, dass Vitamin D ein wichtiger Regulator des RAS-Systems ist, und dass 1,25-Dihydroxyvitamin D, die aktivierte Form

## ..... Merksätze .....

- Niedrige Vitamin-D-Spiegel im Plasma sind sehr verbreitet.
- Ausreichende Vitamin-D-Konzentrationen im Plasma ( $\geq 30$  ng/ml) schützen vor Herzinfarkt. In der vorliegenden Studie war das Infarkttrisiko von Männern mit einem Vitamin-D-Spiegel von 30 ng/ml oder mehr nur etwa halb so gross – unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

von Vitamin D, die Renin-Gen-Expression unterdrückt. In der HPFS und in der Nurses' Health Study entwickelten die Männer und Frauen mit 25(OH)D-Plasmaswerten unter 15 ng/ml während einer vierjährigen Nachbeobachtungszeit dreimal häufiger einen Bluthochdruck als diejenigen Teilnehmer mit 25(OH)D-Spiegeln über 30 ng/ml.

Kalzifizierung ist ein verbreitetes Merkmal der Atherosklerose, und fast alle angiografisch signifikanten Läsionen sind verkalkt. In Studien wurde gezeigt, dass die Kalzifizierung von Koronararterien mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko und schlechteren Fünf-Jahres-Überlebensraten einhergeht. Die atherosklerotische Kalzifizierung ist ein Prozess, der ähnlich reguliert wird wie die skeletale Osteogenese. Zwischen Osteoporose und Gefäßverkalkung besteht ein signifikanter Zusammenhang, was vermuten lässt, dass osteoregulatorische Mechanismen im Zusammenhang mit der Knochenentwicklung die Gefäßkalzifizierung beeinflussen. Es liegt eine umgekehrte Korrelation zwischen den 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegeln und der Gefäßverkalkung vor. Dies lässt vermuten, dass Vitamin D das Herzinfarktrisiko aufgrund seiner Wirkung auf die vaskuläre Kalzifizierung beeinflusst.

Weitere Mechanismen können ebenfalls zu dem erhöhten Infarktrisiko bei Vitamin-D-Mangel beitragen. Verschiedene Studien stellten einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel (wahrscheinlich kombiniert mit einer geringen Kalziumzufuhr) und auffälligen Nüchtern-Blutzuckerwerten sowie einem möglichen Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 her. Auffällige Nüchtern-Blutzuckerspiegel und Typ-2-Diabetes stellen kardiovaskuläre Risikofaktoren dar. Im Zusammenhang mit einem Vitamin-D-Mangel wurde zudem ein proinflammatorisches Zytokinprofil mit höheren CRP- und Interleukin-6-Werten sowie niedrigeren Interleukin-10-Konzentrationen beobachtet. Dies könnte das Myokardinfarktrisiko erhöhen. Schliesslich wäre denkbar, dass ein Vitamin-D-Mangel jahreszeitlich gehäuft auftretende Atemwegsinfekte begünstigt, die ihrer-

seits die kardiovaskuläre Mortalität in den Wintermonaten erhöhen.

### **Für eine ausreichende Vitamin-D-Zufuhr sorgen**

Nur 23 Prozent der HPFS-Teilnehmer wiesen 25(OH)D-Spiegel von 30 ng/ml und höher auf. Dieser Prozentsatz ist typisch für viele Populationen. Bei einigen Untergruppen wie älteren und dunkelhäutigen Menschen tritt ein Vitamin-D-Mangel sogar noch häufiger auf.

In letzter Zeit mehren sich Hinweise, dass zwischen einem Vitamin-D-Mangel und verschiedenen Krankheitsbildern sowie der Gesamtmortalität ein Zusammenhang besteht. Die vorliegende Studie deutet ebenfalls darauf hin, dass ein Vitamin-D-Mangel für das Herzinfarktrisiko von Bedeutung ist. Sollte dieser

Zusammenhang kausal sein – was noch zu beweisen ist –, dann dürfte die optimale Vitamin-D-Dosis viel höher liegen, als dies die aktuellen Empfehlungen vorsehen (200–600 IU/Tag), insbesondere bei Menschen mit geringer Sonnenlichtexposition. Die Ergebnisse der aktuellen Studie lassen vermuten, dass die Vitamin-D-Zufuhr erhöht werden muss, um einen Anstieg der zirkulierenden 25(OH)D-Konzentrationen auf Werte zu erreichen, die sich in verschiedener Hinsicht positiv auf die Gesundheit auswirken. ■

E. Giovannucci (Departments of Nutrition and Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston) et al.: 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. Arch. Intern. Med. 2008; 168(11): 1174-1180.

Interessenkonflikte: Einer der Autoren ist als Berater der Firma Diasorin Corp. tätig.

*Andrea Wülker*