

# Knochendichte schlechter Parameter für Vitamin-D-Effekt

Seit 2012 gibt es für die Schweiz Empfehlungen zur Vitamin-D-Versorgung für alle Altersgruppen, wobei Personen ab 60 Jahren eine Supplementierung mit 800 IE Vitamin D pro Tag empfohlen wird. Vor Kurzem wurde eine Studie publiziert, wonach Vitamin D die Knochendichte kaum beeinflussen soll. Was bedeutet das für die Praxis?

RENAME BONIFER

Mit ihrem Statement, dass der «kleine Effekt von Vitamin-D-Supplementen auf die Knochendichte» den weitverbreiteten Gebrauch von Vitamin D gegen Osteoporose nicht rechtfertigen, stellen Ian R. Reid, Mark J. Bolland und Andrew Grey von der Universität Auckland die Sinnhaftigkeit einer breiten Vitamin-D-Supplementierung zur Sturz- und Frakturprophylaxe infrage.

Die Autoren hatten die Daten von 4082 Probanden aus 23 Vitamin-D-Studien ausgewertet, bei denen zu Beginn und nach 2 Jahren die Knochendichte gemessen worden war. Es handelte sich überwiegend um Frauen (92%) in einem mittleren Alter von 59 Jahren. Die mittlere Serumkonzentration an 25-Hydroxy-Vitamin D lag bei 44 Prozent der Probanden zu Beginn im Mittel unter 50 nmol/l, dem Grenzwert für eine Vitamin-D-Unterversorgung. 56 Prozent der Probanden erhielten in den Studien weniger als 800 IE Vitamin D pro Tag, was gemäss den Schweizer Empfehlungen zu wenig wäre. Falls gleichzeitig Kalzium supplementiert wurde, musste die Kalziumdosis mit oder ohne Vitamin D in den Studienarmen gleich hoch sein. Die Knochen-

dichte wurden in den Studien an 1 bis 5 Stellen gemessen (lumbale Wirbelsäule, Oberschenkelhals, gesamte Hüfte, Trochanter, gesamter Körper oder Unterarm).

Die Autoren der Metaanalyse errechneten einen kleinen Nutzen für Vitamin D nur für die Knochendichte am Oberschenkelhals (0,8%; 95%-KI: 0,2–1,4), wobei das Ausmass der Knochendichtezunahme in den einzelnen Studien nicht gleich war; es fand sich kein Unterschied mit oder ohne zusätzliche Kalziumsupplementierung.

## Knochendichte kein guter Parameter für Vitamin-D-Effekt

In einem begleitenden Editorial macht Clifford J. Rosen vom Medical Research Institute Main, USA, darauf aufmerksam, dass die Messung der Knochendichte kein guter Surrogatmarker für die Zusammenhänge zwischen Vitamin D und dem Frakturrisiko sei (2). Er begründet das mit neuen Erkenntnissen aus dem Labor. Dort zeigte sich in Zellkulturen, dass 1,25-Dihydroxy-Vitamin D die Mineralisation von Knochengewebe hemmt.

Diesem auf den ersten Blick paradoxen Effekt – schliesslich ist Vitamin D unabdingbar für die Knochengesundheit – erklären Rosen und die Autoren der Metaanalyse folgendermassen: Vitamin D entfaltet seine Wirkung auf den Knochen nicht über eine direkte Mineralisation, sondern über die Bereitstellung von Kalzium und Phosphat. Vitamin D fördert die Kalziumaufnahme aus dem Darm und hat insofern einen «kalziumsparenden» Effekt, das heisst, es braucht bei einem adäquaten Vitamin-D-Spiegel weniger Kalziumzufuhr. Vitamin D sei insofern eher für das Aufrechterhalten des zirkulierenden Kalziumspiegels verantwortlich als für die Knochendichte. Bei Vitamin-D-

oder Kalziummangel oder beidem verschlechterte sich zunächst die Mikroarchitektur des Knochens, was zwar zu einem höheren Frakturrisiko, aber (noch nicht) zu einer messbar verminderten Knochendichte führe.

Das Aufrechterhalten ausreichender Vitamin-D-Serumspiegel bei Älteren, zusammen mit einer ausreichenden Kalziumzufuhr über die Nahrung, sei weiterhin eine wirksame Strategie zur Prävention von Hüftfrakturen, schreibt Rosen.

Der Surrogatmarker Knochendichte ist auch aus einem anderen Grund nicht gut geeignet, um Aussagen zum Vitamin-D-Effekt bezüglich Sturz- und Frakturprävention zu erlauben. Vitamin D wirkt auch direkt auf den Muskel und stimuliert die Muskelproteinsynthese. Möglicherweise sei dieser Zusatzeffekt für die Frakturrisikoreduktion unter Vitamin-D-Supplementierung entscheidend, da Stürze den primären Risikofaktor für Frakturen darstellten, schrieb Heike A. Bischoff-Ferrari von der Universität Zürich in einem bereits früher erschienenen Übersichtsbeitrag (3).

## Vitamin D und das Frakturrisiko

Aussagekräftiger als die Knochendichte ist die Frakturrate mit oder ohne Vitamin-D-Supplemente. Doch obwohl es bereits viele Studien dazu gibt, ist insbesondere in den USA ein Ende der Diskussion nicht absehbar. So kommentierte ein US-amerikanischer Arzt die eingangs genannte Metaanalyse online mit den Worten, es sei schade, dass man noch nicht wisse, ob Vitamin D die Frakturrate senke oder nicht.

Bereits 2005 publizierte Bischoff-Ferrari eine Metaanalyse, in der eine präventive Wirkung von Vitamin-D-Supplementen gezeigt wurde – sofern die Dosis mit 700 bis 800 IE Vitamin D pro Tag hoch genug war (4); das relative

Tabelle:

### Empfehlungen der Eidgenössischen Ernährungskommission zur Vitamin-D-Versorgung Erwachsener

Personengruppe	Schweizer Allgemeinbevölkerung Empfohlene Zufuhr pro Tag	Personen mit schwerem Vitamin-D-Mangel (Serumspiegel < 25 nmol/l) Empfohlene Zufuhr pro Tag	Beide Gruppen Tolerierbare Höchsteinnahme
19–59 Jahre	600 IE (15 µg)	1500–2000 IE (37,5–50 µg)	4000 IE (100 µg)
> 60 Jahre	800 IE (20 µg)	1500–2000 IE (37,5–50 µg)	4000 IE (100 µg)
Schwangere/ Stillende	600 IE (15 µg)	1500–2000 IE (37,5–50 µg)	4000 IE (100 µg)

Quelle: Schweiz Zeitschr Ernährungsmed 2012; 5: 31

Risiko für eine Hüftfraktur sank hier um 26 Prozent, dasjenige jeglicher nicht vertebraaler Fraktur um 23 Prozent, im Vergleich zu Kalzium alleine oder Placebo.

Seitdem ergaben zahllose weitere Studien, Kohortenbeobachtungen und Metaanalysen verschiedener Autoren inkonsistente Ergebnisse, was von Skeptikern als Argument gegen die breite Supplementierung ins Feld geführt wird.

Die widersprüchlichen Studienresultate und Interpretationen vorliegender Daten können jedoch auch auf einer ganzen Reihe von Faktoren beruhen, die nichts mit der Vitamin-D-Wirkung an sich zu tun haben: So werden unterschiedliche Probandenkollektive betrachtet oder Studien unterschiedlicher Qualität in einen Topf geworfen. Die Dosierungen der Vitamin-D-Supplemente sind sehr unterschiedlich, und meist wird nicht dokumentiert, ob der Vitamin-D-Spiegel bei den Probanden durch die Supplementierung tatsächlich deutlich genug anstieg, um überhaupt etwas Messbares bewirken zu können. Nicht zuletzt hängt die Messbarkeit eines Effekts vom Niveau der Vitamin-D-Versorgung in der Vergleichsgruppe ab.

In einer 2012 publizierten Metaanalyse (5) berücksichtigte Bischoff-Ferrari einige dieser Punkte und kam zu dem Schluss, dass in der Tat nur eine hohe Einnahme von Vitamin D zu einer signifikanten Reduktion des Frakturrisikos führt. Sie verglich die Gruppe mit der höchsten Dosis (792 bis 2000 IE pro Tag) mit derjenigen mit der niedrigsten Dosis (0 bis 360 IE pro Tag) und fand eine relative Risikominderung um 30 Prozent bei den Hüftfrakturen und

um 14 Prozent bei allen nicht vertebraalen Frakturen. Bei der üblichen Intention-to-treat-Analyse der gleichen Studien sah es anders aus: Der Unterschied zwischen allen Vitamin-D-Supplementierten (alle Dosierungen) und den Nichtsupplementierten war nicht nur kleiner (-10% Hüftfrakturen, -7% alle nicht vertebraalen Frakturen), sondern auch statistisch nicht signifikant – mithin ein typisches Ergebnis für Metaanalysen, wie sie von Kritikern als Argument gegen eine allgemeine Supplementierungsempfehlung genannt werden.

Die internationale Diskussion über die Notwendigkeit der Vitamin-D-Supplementierung und deren Dosis als Primärprävention für gesunde Personen dürfte auch künftig weitergehen, genauso wie man es von anderen präventiven Massnahmen kennt. Für die Praxis kann man sich an den 2012 publizierten Richtlinien der Eidgenössischen Ernährungskommission (6) orientieren.

#### Aktuelle Empfehlungen in der Schweiz

Als Minimalwert für den Vitamin-D-Spiegel im Serum wurden 50 nmol/l festgelegt. Man geht davon aus, dass 600 bis 800 IE Vitamin D pro Tag (ausreichend Sonnenexposition beachten, ggf. Supplemente) ausreicht, um diesen Zielwert bei 97 Prozent der Bevölkerung (inkl. Schwangere und Stillende) zu erreichen (Tabelle). Die Experten der Eidgenössischen Ernährungskommission weisen ausdrücklich darauf hin, dass der Wert von 50 nmol/l zwar als ausreichend erachtet wird, um einem Vitamin-D-Mangel vorzubeugen, für eine Minderung des Sturz- und

Frakturrisikos jedoch 75 nmol/l nötig seien. Die Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels ist nur in Ausnahmefällen sinnvoll (6).

#### Und das Kalzium?

Bis 2010 wurde Vitamin D zur Frakturprävention immer zusammen mit Kalzium supplementiert. Diese Praxis änderte sich, als Mark J. Bolland in einer Metaanalyse mit 11 plazebo-kontrollierten Studien herausfand, dass Kalziumtabletten in einer Dosis von täglich 600 bis 1200 mg das Herzinfarktrisiko um 30 Prozent erhöhten (7). Der «Kalziumchock» erschütterte die Osteoporose-Community nachhaltig. Kalzium, bis zu diesem Punkt eine «heilige Kuh» der Osteoporoseprävention, wurde zunehmend kritisch betrachtet, und man forderte eine Überarbeitung der damals geltenden Richtlinien (8). Für Personen im Alter von 19 bis 50 Jahren wird nun eine Aufnahme von 1000 mg Kalzium pro Tag empfohlen, bei den älteren sind es 1200 mg, wobei das für Frauen schon ab 51, für Männer erst ab 70 Jahren gilt. Gemeint ist immer die gesamte Kalziumaufnahme aus der Nahrung plus allfällige Supplemente. Für die Praxis bedeutet das, dass Supplemente mit mehr als 500 mg Kalzium pro Tag nur sehr selten indiziert sind (3). ❖

#### Renate Bonifer

##### Quellen:

- Reid IR, Bolland MJ, Grey A: Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; published online october 11, 2013; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61647-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61647-5).
- Rosen CJ: Vitamin D supplementation: bones of contention. *Lancet* 2013; published online october 11, 2013; [http://dx.doi.org/10.1026/S0140-6736\(13\)61721-3](http://dx.doi.org/10.1026/S0140-6736(13)61721-3).
- Bischoff-Ferrari HA, Staehelin HB: Kalzium und Vitamin D. Neues in Sachen Knochengesundheit. *Schweiz Zeitschr Ernährungsmed* 2011; 2: 9–14.
- Bischoff-Ferrari HA et al.: Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(18): 2257–2264.
- Bischoff-Ferrari HA et al.: A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40–49.
- Vitamin-D-Bericht der EEK. Eine Zusammenfassung. *Schweiz Zeitschr Ernährungsmed* 2012; 5: 29–31.
- Bolland MJ et al.: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3691.
- Beise U: Osteoporose: Kalziumsupplemente erhöhen das Infarktrisiko. Experten fordern nun eine Überarbeitung der bestehenden Empfehlungen. *ARS MEDICI* 2010; 17: 673.