

# Vitamin D stärkt nicht nur die Knochen

Vitamin D wurde bisher vorwiegend als «Knochen-Vitamin» gesehen. In dieser klassischen Rolle fördert Vitamin D die Knochengesundheit bei jüngeren und älteren Erwachsenen (1, 2) und verhindert Frakturen bei älteren Personen (2–4).

---

Heike A. Bischoff-Ferrari<sup>1,2</sup> und  
Hannes B. Stähelin<sup>3</sup>

---

In neueren Studien wird die Rolle von Vitamin D in der Muskelkraft-erhaltung und Sturzverminderung hervorgehoben. Ein solcher Effekt ist von grossem klinischem Interesse, weil Vitamin D dadurch ein einmaliges Wirkungsprinzip vorgibt, nämlich die kombinierte Verminderung von Stürzen und Frakturen. Zudem ist Vitamin D (Cholecalciferol) kostengünstig und sehr gut verträglich, sodass eine generelle Empfehlung sinnvoll erscheint und möglich wird.

In dieser Übersicht diskutieren wir vorwiegend die Anti-Sturzwirkung von Vitamin D. Ausserdem fassen wir die Ergebnisse von Doppelblindstudien zusammen, die den Effekt von Vitamin D auf das Frakturrisiko älterer Personen untersucht haben.

## Epidemiologie Vitamin-D-Mangel und Stürze

Vitamin-D-Mangel und Stürze sind bei älteren Personen weit verbreitet (9–11). Suboptimale/verminderte Vitamin-D-Spiegel (weniger als 80 nmol/l, 32 ng/ml [1, 5–7]) finden sich bei mehr als 67 Prozent der ambulanten älteren Bevölkerung in den USA (1, 8) und bei 66 Prozent der ambulanten

älteren Bevölkerung in der Schweiz (Erhebung im Sommer [9]).

Insgesamt stürzen 30 Prozent aller ambulanten und 50 Prozent aller institutionalisierten 65-jährigen Personen einmal pro Jahr (10). Die Häufigkeit steigt um 10 Prozent pro Lebensdekade. Die Konsequenzen sind schwerwiegend: 40 Prozent aller Altersheim-eintritte sind auf einen Sturz zurückzuführen, und 5 bis 6 Prozent aller Stürze führen zu einer Fraktur (10). Ausserdem birgt jedes Sturzereignis das Risiko einer Mobilitätseinschränkung und ruft eine zunehmende Angst bei den Betroffenen hervor (11, 12). Wie aus verschiedenen Studien hervorgeht, sind Stürze multifaktoriell bedingt, jedoch nehmen muskuloskeletale Faktoren einen wichtigen Rang ein (13, 14).

## Fraktur-Prävention durch Vitamin D

Vitamin D fördert die Kalziumaufnahme aus dem Darm und erleichtert den Kalziumeinbau in den Knochen. Dadurch kommt es zu einer Zunahme der Knochendichte und einer Verminderung des Frakturrisikos (2). Eine kombinierte Vitamin-D (700 [2]–800 IU [3]/Tag)- und Kalzium (500 [2]–1200 [3] mg/Tag)-Supplementation führte in zwei randomisierten Doppelblindstudien zu einer deutlichen, 43- bis 58-prozentigen Verminderung der nichtvertebralen Frakturen bei ambulanten älteren Personen in Amerika (2) und Frankreich (3). Ebenso führte eine reine Vitamin-D-Supplementation (800 IU/Tag) in einer britischen Studie zu einer 33-prozentigen Abnahme des kombinierten Frakturrisikos von Hüfte, Radius und Wirbelkörper bei ambulanten älteren Personen (4). Hingegen ohne Erfolg hinsichtlich einer Verminderung des Frakturrisikos waren Studien, die Vitamin D in einer geringeren Dosierung (400 IU/Tag) und ohne Kalzium gegeben haben (15, 16). Basierend auf den bisherigen Doppelblind-Studien scheint der Anti-Frakturereffekt von Vitamin D dosisabhängig ab zirka 700 IU pro Tag aufzutreten. Eine Dosis von nur 400 IU ohne Kalzium ist nicht aus-

reichend für einen Anti-Frakturereffekt von Vitamin D.

## Zusammenhang Vitamin D und Muskelkraft

Verschiedene Querschnittsstudien weisen auf einen positiven Zusammenhang zwischen Vitamin D und Muskelkraft (17) und -funktion (18) hin. In einer eigenen Querschnittsstudie waren höhere 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Serumspiegel bei gesunden älteren Männern und Frauen aus Basel mit einer verbesserten Beinextensionskraft verbunden (17). In einer anderen Querschnittsstudie bei hospitalisierten und ambulanten älteren Personen in Norwegen waren höhere 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel mit einer besseren Armkraft und einer höheren physischen Aktivität korreliert (18). Ausserdem konnten Personen mit höheren 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln besser Treppen steigen und hatten weniger Sturzereignisse (18). Ebenso wurden in einer australischen Studie verminderte 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel bei älteren Personen dokumentiert, die einen Sturz erlitten hatten (19).

Zwei randomisierte Doppelblindstudien bestätigen die beschriebenen Querschnittsergebnisse und weisen auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin D und Muskelkraft/Gleichgewicht hin. Bei ambulanten älteren Frauen in Deutschland führte eine zweimonatige Therapie mit Vitamin D (800 IU) plus Kalzium (1200 mg/Tag) zu einer signifikanten 9-prozentigen Verbesserung des Gleichgewichts im Stehen im Vergleich zu einer Kalzium-Monotherapie (1200 mg/Tag [20]). In der Vitamin-D-behandelten Gruppe nahm das Serum 25-Hydroxyvitamin D von 25,7 nmol/l (SD + 13,6) auf 40,5 nmol/l (SD + 27,0) zu. Die Autoren dokumentieren zudem in einer unkontrollierten einjährigen Fortsetzungsstudie signifikant weniger Sturzereignisse in der Gruppe, die initial Vitamin D erhalten hatte (20).

In unserer randomisierten Doppelblindstudie bei älteren Frauen in der Langzeitpflege in Basel wurde Vitamin D (800 IU/Tag) plus Kalzium (1200

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Immunology and Allergy, The Robert B. Brigham, Arthritis and Musculoskeletal Diseases Clinical Research Center, and

<sup>2</sup>Division of Aging, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

<sup>3</sup>Geriatrische Universitätsklinik Basel

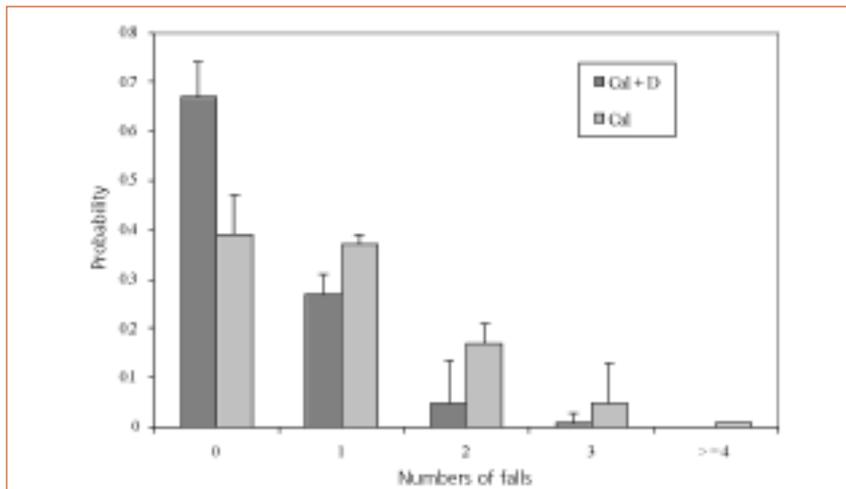


Abbildung 1: Sturzwahrscheinlichkeit mit und ohne Vitamin D

Adaptiert von Bischoff HA et al., JBMR 2003 [Basler Vitamin-D-Trial [21]]. Gezeigt wird die Wahrscheinlichkeit, unter den zwei Therapieformen (Vitamin D plus Kalzium = Cal + D; oder Kalzium-Mono = Cal) nie oder einmal oder mehrfach zu stürzen.

mg/Tag) gegen Kalzium (1200 mg/Tag) über drei Monate hinsichtlich Sturzrisiko und muskuloskeletaler Funktion verglichen (21). In der Gruppe, die Vitamin D plus Kalzium erhielt, zeigte sich innerhalb von drei Monaten eine 49-prozentige Reduktion des Sturzrisikos (95% Konfidenz-Intervall [14%; 71%];  $p < 0,01$ ) im Vergleich zur Gruppe, die nur Kalzium einnahm, wobei das 25-Hydroxyvitamin D in der Vitamin-D-Gruppe von 41,0 nmol/l (SD + 25,5) auf 65,0 nmol/l (SD + 23,8) anstieg. Es lag also im Mittel immer noch im suboptimalen Bereich, wenn auch signifikant höher. Die Gruppe, die Vitamin D erhielt, hatte eine geringere Wahrscheinlichkeit, einmal oder mehrfach zu stürzen (Abbildung 1). Die positive Wirkung von Vitamin D auf das Sturzrisiko konnte zudem durch eine Verbesserung der muskuloskeletalen Funktion erklärt werden. Im Vergleich zur Basisuntersuchung vor Therapiebeginn verbesserten sich in der Vitamin-D-Gruppe verschiedene Kraft- und Funktionsparameter zwischen 4 und 11 Prozent (Griffkraft, Knie-Extensionskraft, Knie-Flexionskraft und der Timed Up & Go Test;  $p = 0,009$  [21]).

## Funktionsmechanismus

### Vitamin D/Muskelkraft

Vitamin D bindet in seiner aktiven Form, dem 1,25-Dihydroxyvitamin D, an den nukleären Vitamin-D-Rezeptor (VDR), dessen muskuläre Expression in verschiedenen Studien gezeigt wurde (22–24). Wir haben in einer

neueren Studie nicht nur die VDR-Expression in humanem Skelettmuskel nachgewiesen (24), sondern auch gezeigt, dass die Anzahl der VDR-positiven Zellkerne mit zunehmendem Alter abnimmt (25). Letztere Beobachtung könnte einen Teil der altersassoziierten Sarkopenie erklären, doch sollte ein solcher Zusammenhang in zukünftigen Interventionsstudien evaluiert werden.

Hinsichtlich dem zugrunde liegenden Wirkungsmechanismus wird angenommen, dass Vitamin D, neben einer Rezeptor-unabhängigen Begünstigung des Kalziumeinstromes in die Muskelfaser, durch eine direkte Bindung an den spezifischen intrazellulären Rezeptor eine Förderung der Proteinsynthese bewirkt (22). Letzteres wird durch eine Studie von Sørensen be-

kräftigt, welche unter einer Therapie mit 1-alpha-Hydroxyvitamin D über drei Monate eine Zunahme der Anzahl und des Durchmessers der Typ-II-schnellen-Muskelfasern bei älteren Frauen mit einer diagnostizierten Osteoporose feststellte (26). Zudem dokumentierten die Autoren eine Verbesserung der Muskelfunktion (time to dress [26]).

### Anti-Sturzeffekt von Vitamin D

Der oben beschriebene Anti-Fraktur-effekt von Vitamin D wurde primär der unter Vitamin D massig erhöhten Knochen-dichte zugeschrieben (2, 27–30). Eine alternative oder zusätzliche Erklärung könnte sein, dass Vitamin D die Muskelkraft stärkt und Frakturen durch eine Reduktion der Sturzrate vermindert (21, 22, 26, 31–33). Diese Hypothese ist einleuchtend, da eine proximale Muskelschwäche ein klassisches klinisches Zeichen des Vitamin-D-Mangels darstellt (22, 34).

Wir haben diesbezüglich eine Meta-analyse randomisierter Doppelblindstudien durchgeführt (35). Voraussetzung für den Einschluss einer Studie war, dass Vitamin D oder ein Vitamin-D-Analog untersucht wurde und dass Stürze systematisch erfasst wurden.

In dieser Metaanalyse, basierend auf fünf randomisierten Doppelblindstudien ( $n = 1237$ ), reduzierte Vitamin D das Sturzrisiko einer älteren Person um 22 Prozent (gepoolte und korrigierte Odds Ratio = 0,78; 95%-KI [0,64, 0,92]) im Vergleich zu Placebo oder Kalzium (20, 21, 36–38), siehe Abbildung 2. Die «Number needed to treat» (NNT) war 15 (95%-KI: 8; 53), was be-

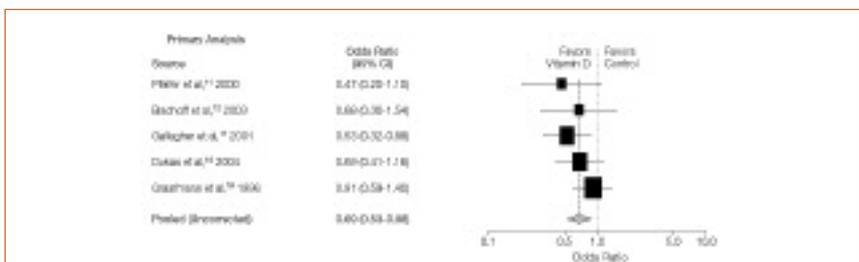


Abbildung 2: Effekt von Vitamin D auf Sturzereignis: eine Metaanalyse

Adaptiert von Bischoff-Ferrari HA, JAMA 2004 [35]. Die Abbildung zeigt den Forrest Plot der beschriebenen Metaanalyse. Die Größe der Kästchen korreliert mit der Größe der jeweiligen Studie, und die horizontale Linie durch das Kästchen zeigt das 95%-Konfidenz-Intervall. Eingeschlossen wurden die randomisierten Doppelblindstudien von Pfeifer et al. (800 IU Cholecalciferol plus 1200 mg Kalzium gegen 1200 mg Kalzium [20]), Bischoff et al. (800 IU Cholecalciferol plus 1200 mg Kalzium pro Tag gegen 1200 mg Kalzium pro Tag [21]), Gallagher et al. (0,5 µg 1,25-dihydroxyvitamin D gegen Placebo [36]), Dukas et al. (1 µg 1-alpha-Calcidiol gegen Placebo [37]) und Graafmans et al. (400 IU Cholecalciferol gegen Placebo [38]). Die gepoolte und korrigierte Odds Ratio war 0,78; 95%-KI [0,64, 0,92].

deutet, dass 15 Personen therapiert werden müssten, um 1 Person vor einem Sturz zu bewahren.

Die Subgruppen-Analyse der Metaanalyse ergab, dass die Risikoreduktion durch Vitamin D unabhängig von der Art des Vitamin D (Cholecalciferol, 1-alpha-Calcidiol, 1,25-Dihydroxyvitamin D), von der Dauer der Therapie und vom Geschlecht war. Ähnlich wie bei den Frakturstudien allerdings schien die Dosierung von Cholecalciferol von Wichtigkeit zu sein. In einer Studie, die nur 400 IU Vitamin D untersuchte, kam es zu keiner Sturzreduktion (38), während in zwei Studien, die 800 IU Vitamin D plus Kalzium (1200 mg/Tag) testeten, eine Verminderung des Sturzrisikos auftrat (20, 21) (gepoolte und korrigierte Odds Ratio = 0,65; 95%-KI [0,40, 1,00] [35]).

### **Zusammenfassung**

Vitamin D stärkt nicht nur die Knochen, sondern kräftigt die Muskulatur und reduziert das Sturzrisiko älterer Personen. Der Effekt auf die Muskulatur und das Sturzrisiko tritt bereits nach wenigen Monaten ein (20, 21), was wahrscheinlich den frühen Antifraktureffekt von Vitamin D erklärt (2, 3). Da ein Grossteil der älteren Bevölkerung, ambulant und institutionalisiert, suboptimale Vitamin-D-Spiegel aufweist, ist eine generelle Supplementation sinnvoll. Eine derartige Empfehlung ist möglich, da Vitamin D (Cholecalciferol) kostengünstig und gut verträglich ist. Die Ergebnisse der Doppelblindstudien machen jedoch deutlich, dass die Dosierung nicht nur 400 IU Vitamin D pro Tag, sondern mindestens 800 IU Vitamin D pro Tag betragen sollte, um eine Wirkung hinsichtlich Sturz- und Frakturreduktion zu erzielen. Eine Kombination mit Kalzium ist wahrscheinlich wichtig, wobei die Dosierung von der individuellen Ernährung abhängt. Personen mit einer kalziumreichen Ernährung (1000 mg/Tag) können auf eine zusätzliche Supplementation verzichten. Basierend auf den beschriebenen Frakturstudien sollte ein Serumwert für 25-Hydroxyvitamin D von 80–110 nmol/l (32–44 ng/ml) angestrebt werden (2–4). Dieser Bereich scheint ebenfalls für eine optimale Muskelfunktion von Vorteil (8). ■

#### **Korrespondenz an:**

Dr. Heike A. Bischoff-Ferrari, M.D., M.P.H.  
Instructor and Associate Epidemiologist  
Dept. of Medicine, Harvard Medical School

Division of Rheumatology, Immunology and Allergy, The Robert B. Brigham Arthritis and Musculoskeletal Clinical Research Center Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115  
E-Mail: hbischof@hsph.harvard.edu

## Literatur:

1. 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): 634-9.
2. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337(10): 670-6.
3. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al.: Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327(23): 1637-42.
4. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT: Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj* 2003; 326(7387): 469.
5. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF: Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351(9105): 805-6.
6. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE: Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1): 67-71.
7. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al.: Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7 (5): 439-43.
8. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, B. D-H: Higher 25-Hydroxyvitamin D Levels are Associated with Better Lower Extremity Function in Active and Inactive Ambulatory Elderly in the US. In press. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004.
9. Theiler R, Stahelin HB, Kranzlin M, et al.: Influence of physical mobility and season on 25-hydroxyvitamin D-parathyroid hormone interaction and bone remodelling in the elderly. *Eur J Endocrinol* 2000; 143 (5): 673-9.
10. 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): 1279-84.
11. 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): 565-70.
12. 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): 189-93.
13. Bischoff HA, Conzelmann M, Lindemann D, et al.: Self-reported exercise before age 40: influence on quantitative skeletal ultrasound and fall risk in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82 (6): 801-6.
14. Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT: Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *Jama* 1995; 273 (17): 1348-53.
15. 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): 400-6.
16. 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): 709-15.
17. Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, et al.: Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80 (1): 54-8.
18. Mowe M, Haug E, Bohmer T: Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47 (2): 220-6.
19. Stein MS WJ, Scherer SC, Walton SL, Chick P, DiCarantonio M, Zajac JD, Flicker L, Epid GD: Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Ger Soc* 1999; 47: 1195-1201.
20. 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): 1113-8.
21. 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): 343-51.
22. Boland R: Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrine Reviews* 1986; 7: 434-447.
23. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ: Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985; 260 (15): 8882-91.
24. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, et al.: In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001; 33 (1): 19-24.
25. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W: Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (2): 265-9.
26. Sorensen OH, Lund B, Saltin B, et al.: Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Colch)* 1979; 56 (2): 157-61.
27. Gallagher JC, Kinyamu HK, Fowler SE, Dawson-Hughes B, Dalsky GP, Sherman SS: Calcitropic hormones and bone markers in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998; 13 (3): 475-82.
28. Heaney RP, Barger-Lux MJ, Dowell MS, Chen TC, Holick MF: Calcium absorptive effects of vitamin D and its major metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (12): 4111-6.
29. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P: Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (4): 1052-8.
30. Lips P: Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis-related fractures. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 436-442.
31. Birge SJ, Haddad JG: 25-hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J Clin Invest* 1975; 56 (5): 1100-7.
32. Visser M, Deeg DJ, Lips P: Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (12): 5766-72.
33. Sharkey JR, Giuliani C, Haines PS, Branch LG, Busby-Whitehead J, Zohoori N: Summary measure of dietary musculoskeletal nutrient (calcium, vitamin D, magnesium, and phosphorus) intakes is associated with lower-extremity physical performance in homebound elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (4): 847-56.
34. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al.: Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66 (6): 419-24.
35. 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.
36. Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, Sherman SS: Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (8): 3618-8.
37. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, et al.: Alfacalcidol Reduces the Number of Fallers in a Community-Dwelling Elderly Population with a Minimum Calcium Intake of More Than 500 Mg Daily. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (2): 230-236.
38. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P: Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996; 143 (11): 1129-36.