

Zurückhaltend bei Vitamin D und grosszügig bei Kalzium?

Kommentar zu den am 30.11.2010 veröffentlichten Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM, Washington, USA) zum Vitamin D- und Kalziumbedarf zur Erhaltung der Knochengesundheit (1).

HEIKE BISCHOFF-FERRARI, WALTER WILLETT



Der Grossteil der wissenschaftlichen Evidenz für die Wirksamkeit von Vitamin D und Kalzium bezieht sich auf Endpunkte der Knochengesundheit. Daher beziehen sich auch die neuesten IOM-Empfehlungen primär auf die Knochengesundheit und befürworten hierfür die Zufuhr von täglich 600 IE (internationale Einheiten) Vitamin D für alle Altersstufen bis 70 beziehungsweise 800 IE pro Tag im höheren Alter. Dies unter der Annahme einer beschränkten Sonnenexposition. Das IOM verdoppelt in der neuesten Empfehlung zudem die sichere obere Einnahmegränze für Vitamin D bei Erwachsenen von 2000 IE auf 4000 IE am Tag, und setzt die sichere obere Einnahmegränze bei Kindern abhängig vom Alter auf 1000 bis 3000 IE pro Tag. Laut IOM ist ein 25-Hydroxyvitamin-D-Blutwert von 50 nmol/l für 97 Prozent der Bevölkerung ausreichend – auch im Hinblick auf die Knochengesundheit.



Kommentar Bischoff-Ferrari und Willett:

Während eine Erhöhung der Zufuhrempfehlungen für Vitamin D bei Senioren von den Frakturdaten aus klinischen Studien unterstützt wird, ist der Zielwert von 50 nmol/l für den 25-Hydroxyvitamin D-Blutspiegel nicht mit den neuesten Daten für eine optimale Knochengesundheit bei Erwachsenen vereinbar. In zwei 2009 publizierten Metaanalysen von Doppelblindstudien reichte ein Blutwert von 50 nmol/l nicht für eine effiziente Knochenbruch- oder Sturzprävention, gemessen an den in den Behandlungsgruppen erreichten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln (2, 3). Auch zeigen epidemiologische Daten aus der populationsbasierten grossen NHANES-Studie, dass die Knochendichte an der Hüfte sowohl bei jungen als auch bei älteren Erwachsenen weit über einen 25-Hydroxyvitamin D-Wert von 50 nmol/l hinaus kontinuierlich ansteigt, was darauf hinweist dass der IOM-Zielwert von 50 nmol/l für eine optimale Knochengesundheit bei Erwachsenen zu niedrig gewählt ist (4). Entsprechend empfiehlt die

IOF (International Osteoporosis Foundation) – im Gegensatz zum IOM und unter Berücksichtigung der gleichen wissenschaftliche Daten – einen 25-Hydroxyvitamin-D-Zielwert von 75 nmol/l für eine optimale Knochenbruch- und Sturzprävention bei Personen im Alter von 60 oder darüber (5).

Mit der IOM-Empfehlung von 600 bis 800 IE Vitamin D am Tag erreichen die meisten Erwachsenen zwar den Zielwert von 50 nmol/l 25-Hydroxyvitamin D, aber keine optimale Knochengesundheit bezogen auf Knochendichte und Frakturschutz. Obwohl Vitamin D in mehreren hochqualitativen Studien das Sturzrisiko zu vermindern vermochte und diese Evidenz auch in einer 2009 publizierten Metaanalyse zusammengefasst wurde (3), schliesst das IOM, dass die Datenlage zu Vitamin D und Sturzprävention noch inkonsistent sei und weiter evaluiert werden müsse. Im Gegensatz dazu steht die 2010 erfolgte Empfehlung der IOF zur Zufuhr von 700 bis 1000 IE Vitamin D bei Personen ab dem 60. Altersjahr zur evidenzbasierten Prävention vom Stürzen (5).

Obgleich der Benefit von 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln über 50 nmol/l für nicht-skeletale Endpunkte nicht durch grosse Interventionsstudien belegt ist, überwiegen die wissenschaftlichen Hinweise für einen gesundheitlichen Nutzen, besonders im Hinblick auf die Prävention kolorektaler Karzinome (6). Die Ansicht des IOM, dass eine geringere Vitamin-D-Einnahme für den Grossteil der amerikanischen Bevölkerung ausreiche, basiert auf der Annahme, dass mangelnde Evidenz mit fehlendem Benefit gleichzusetzen ist, was unlogisch erscheint. Eine alternative Schlussfolgerung wäre gewesen, dass die definitive Evidenz höherer 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel derzeit noch nicht endgültig gesichert ist. In Unterstützung zukünftiger Forschung und Behandlungsstrategien, wurde die sichere obere Einnahmegränze in den neusten Empfehlungen des IOM von 2000 IE auf 4000 IE verdoppelt, was angebracht erscheint.

Das IOM empfiehlt eine altersabhängige Kalziumeinnahme von 700 bis 1200 mg am

Tag bei Kindern, und generell 1200 mg am Tag bei Frauen ab dem Alter von 51 und darüber. Insgesamt blieben die Empfehlungen für Kalzium unverändert, bis auf eine Verminderung der Zufuhrempfehlung für Männern im Alter von 50 bis 70 von 1200 mg auf 1000 mg am Tag. Die sichere obere Einnahmegrenze blieb altersabhängig zwischen 2000 bis 3000 mg Kalzium pro Tag für Erwachsene.

Kommentar

Bischoff-Ferrari und Willett:

Die Kalziumempfehlungen des IOM beziehen sich in den verschiedenen Altersgruppen grösstenteils auf die Kalzium-Balance-Studien, die sich meist auf kleine Zeiträume von 7 bis 12 Tagen beziehen. Damit ist möglicherweise eine längerfristige Exposition nicht erfasst. Daten, die sich auf die Endpunkte Knochendichte und Frakturprävention beziehen, unterstützen die Empfehlungen des IOM weniger. In der grossen populationsbasierten NHANES-Studie zeigte sich beispielsweise kein Zusammenhang zwischen einer höheren Kalziumeinnahme und der Knochendichte an der Hüfte. Lediglich bei Frauen mit 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln unter 50 nmol/l korrelierte eine höhere Kalzium-Einnahme mit der Knochendichte (7). Zudem zeigten zwei Metaanalysen von klinischen Studien im Vergleich mit Placebo keine signifikante Frakturreduktion unter Kalziumsupplementation ohne Vitamin D (8, 9). Dagegen konnte ein nachteiliger Effekt einer Kalziumsupplementation zwischen 1000 und 1200 mg pro Tag auf das Hüftfrakturrisiko nicht ausgeschlossen werden, wie eine Metaanalyse mit vier Doppelblindstudien ergab (9). Auch in einer Metaanalyse grosser Kohortstudien konnte keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Menge der Kalziumaufnahme aus der Ernährung und dem Hüftbruchrisiko nachgewiesen werden (9).

Die vom IOM definierte sichere obere Einnahmegrenze für Kalzium erscheint aufgrund der mangelnden Evidenz wichtiger Endpunkte der Knochengesundheit und einem möglichen erhöhten Risiko für die kardiovaskuläre Gesundheit (10) und die Nephrolithiasis (11) zu hoch. Im Gegen-

satz zur IOM, empfiehlt die WHO 500 mg Kalzium am Tag als adäquate Einnahmehöhe bei Erwachsenen.

Abschliessend konstatiert das IOM, dass die starke Interaktion zwischen Kalzium und Vitamin D die Beurteilung des jeweiligen Effekts in vielen Studien erschwert. Das IOM sieht sich daher aktuell nicht in der Lage, eine Empfehlung für die kombinierte Gabe beider Nährstoffe zu geben.

Kommentar

Bischoff-Ferrari und Willett:

Wichtig erscheint hier der Hinweis, dass Vitamin D, wie in verschiedenen Studien gezeigt, die Kalziumaufnahme positiv beeinflusst (12). Ausserdem zeigte sich in zwei populationsbasierten Studien, dass eine Kalziumeinnahme über 800 mg am Tag bei Personen mit einem 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel über 40 bis 50 nmol/l keinen Vorteil hat bezüglich Parathormon Suppression (13) oder einer verbesserten Knochendichte an der Hüfte (7). Ein gesundheitlicher Nutzen der höheren Kalziumzufuhr bestand für beide Endpunkte nur bei Personen mit einem niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel (< 40–50 nmol/l) (7, 13). In den Frakturstudien zu Vitamin D kann eine Interaktion mit der Kalziumsupplementation nicht sicher eliminiert werden, allerdings sind zwei Beobachtungen wichtig:

- in einer 2009 publizierten Metaanalyse mit Doppelblindstudien war der Haupteffekt von Vitamin D auf die Frakturreduktion identisch mit dem Effekt von Vitamin D plus Kalzium, sofern die Adhärenz-adjustierte Vitamin-D-Zufuhr über 480 IE pro Tag betrug;
- eine Kalzium-Supplementation ohne gleichzeitige Vitamin-D-Gabe zeigte im Vergleich zu Placebo keine Frakturreduktion, aber eine mögliche Erhöhung der Hüftbruchrate (9).

Wie im IOM-Bericht erwähnt, trug eine höhere Kalziumeinnahme in der grossen NHANES-Studie bei Frauen mit Vitamin-D-Mangel zu einer Verbesserung der Knochendichte an der Hüfte bei; allerdings zeigte sich bei Männern und Frauen mit einem 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel über 50 nmol/l kein Benefit einer höheren

Kalziumeinnahme (7). In der gleichen Studie stieg jedoch die Knochendichte an der Hüfte bei Männern und Frauen mit höherem 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel kontinuierlich an, und das unabhängig von der Menge der Kalziumzufuhr (7). Bei Personen mit suffizienten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln scheint eine höhere Kalziumeinnahme also nicht mit der Knochengesundheit zu korrelieren. Daraus lässt sich ableiten, dass die Empfehlungen zur Kalziumzufuhr bei adäquater Vitamin-D-Versorgung nach unten korrigiert werden könnten, was auch aus Sicherheitsgründen möglicherweise sinnvoll wäre. Dieser Aspekt wurde vom IOM nicht berücksichtigt.

Korrespondenz:

Prof. Heike A. Bischoff-Ferrari, MD, DrPH
Director, Centre on Aging and Mobility
University of Zurich
SNF-Professor Dept. of Rheumatology
University Hospital Zurich
Gloriastrasse 15, 8091 Zürich

Prof. Walter C. Willett, MD, DrPH
Chair, Department of Nutrition
Fredrick John Stare Professor of Epidemiology and Nutrition, Department of Nutrition
Department of Epidemiology
651 Huntington Avenue, Building II Room 311
Boston, Massachusetts 02115/USA

Literatur:

1. IOM: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx 2010.
2. 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.
3. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2009; 339: b3692.
4. 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.
5. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*.
6. Giovannucci E. Epidemiological evidence for vitamin D and colorectal cancer. *J Bone Miner Res* 2007; 22 Suppl 2: V81–85.
7. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (5): 935–942.

8. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370 (9588): 657–666.
9. 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.
10. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*; 341: c3691.
11. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354 (7): 669–683.
12. 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.
13. 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.