Kalzium

Uwe Gröber*

Kalzium ist nicht nur mengenmässig das wichtigste Mineral im Körper. Neben seiner Bedeutung für die Mineralisation des Knochengewebes und der Zahnhartsubstanz gehen zahlreiche Wirkungen von Kalzium (Ca^{2+}) auf seine Funktion als Second Messenger und die Rolle bei der elektromechanischen Kopplung zurück. Der Kalziumstatus wird homöostatisch durch drei Hormone kontrolliert: 1,25-(OH)2-Cholecalciferol (Calcitriol), Parathormon und Calcitonin.

Wichtige physiologische Funktionen

Der grösste Teil des Kalziums (Ca) bildet zusammen mit Phosphat und Magnesium das Grundgerüst des menschlichen Skeletts. Kalzium hat einen Anteil von 1,7 Prozent am Gesamtkörpergewicht eines Erwachsenen, was etwa 1,0 bis 1,5 kg entspricht. Die Hauptmenge des Kalziums, etwa 99 Prozent (~ 1300 mg), ist in den Knochen überwiegend in der Form von Hydroxyapatit, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, gespeichert. Ein geringer Anteil findet sich in den Zähnen; weniger als 1 Prozent des Gesamtkalziums in anderen Körpergeweben (~ 7 g) und -flüssigkeiten (~ 1 g). Kalzium verleiht dem Knochen zusammen mit anderen Mineralstoffen wie Magnesium Struktur und Stabilität. Darüber hinaus bildet Kalzium im Skelett ein Reservoir für die Aufrechterhaltung einer konstanten Kalziumkonzentration im Blut (Bereich: 2,25–2,65 mmol/l). Kalzium ist ein essenzieller Mineralstoff in allen Zellen (etwa 1% oder 7 g der gesamten Kalziummenge des Körpers) und wird vor allem für die Muskelkontraktion, Hormonsekretion, Knochenmineralisierung und Zellteilung benötigt (1, 2) *(Tabelle 1)*. Im Blut liegt Kalzium, in Abhängigkeit vom pH-Wert, etwa zur Hälfte (1,2 mmol/l) ionisiert, zu 45 Prozent an Bluteiweisse (z.B. Albumin) gebunden, und zu etwa 5 bis 10 Prozent komplex an Anionen (Citrat, Phosphat, Sulfat und Carbonat) gebunden vor. Die strenge Regulierung des Blutkalziumspiegels (Kalzium-Homöostase) beruht auf dem komplexen Zusammenspiel verschiedener Hormone: Parathormon, 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) und Calcitonin. Sie entfalten ihre Wirkung vor allem an drei Organen:

Tabelle 1: Kalzium: Funktionen im Überblick (1)

- **Knochen/Zähne:**
  Mineralisierung/Festigkeit des Knochengewebes (Knochensubstanz = Kalziumdepot) und der Zähne (Zahnhartsubstanz), Remodellierung der Knochen, Supprimierung der PTH-Sekretion.
- **Muskulatur:**
  Muskelkontraktion/elektromechanische Kopplung (→ Ca-Freisetzung aus sarkoplasmatischem Retikulum), Kontraktiliät des Myokards.
- **Nervensystem:**
  Reizübertragung im Nervensystem (→ extrazellulärer Ca-Einstrom während des Aktionspotenzials löst Freisetzung von Neurotransmittern aus Vesikeln der Synapsen aus).
- **Blutgerinnung:**
  Aktivierung des Blutgerinnungssystems durch Komplexbildung mit Phospholipiden und Gerinnungsfaktoren.
- **Zellfunktion:**
  Integrität und Stabilisierung der Zellmembranen, Zelldifferenzierung und -proliferation.
- **Hormonhaushalt:**
  Sekretion endokriner Drüsen, z.B. Insulinausschüttung aus β-Zellen des Pankreas.
- **Kofaktor:**
  Kofaktor enzymatischer Reaktionen (Kalzium-Calmodulin-Komplex bindet an Kinasen), z.B. bei der Glykogensynthese und Glykolyse.
- **Eicosanoidstoffwechsel:**
  Regulation der Aktivität der Phospholipase A2.
- **Epithelzellen:**
  Proliferation und Differenzierung (z.B. Kolonmukosa).

*Akademie für Mikronährstoffmedizin, Essen

am Darm, am Knochen und an der Niere *(Abbildung 1)*. Bei Vorliegen einer negativen Kalziumbilanz hat der Erhalt des extrazellulären Kalziumspiegels stets Vorrang vor dem Erhalt der Knochenmasse.
Parathormon wird bei absinkenden Serumkalziumspiegeln aus der Nebenschilddrüse freigesetzt. Es hebt den Kalziumspiegel an, indem es die Substanz aus dem Knochen mobilisiert und die renale Rückresorption steigert. Der Phosphatspiegel wird durch erhöhte renale Exkretion gesenkt. Parathormon induziert zudem in der Niere – über die Magnesium-abhängige 1-alpha-Hydroxylase – die Hydroxylierung von 25-Hydroxy-Cholecalciferol zu 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol, der eigentlichen Wirkform von Vitamin D_3. Eine ausreichende Versorgung mit Magnesium ermöglicht die Freisetzung von Parathormon aus den Nebenschilddrüsen und fördert folglich die Kalziumresorption. Vitamin-D-Hormon erhöht die Kalziumresorption aus dem Darm, steigert die Einlagerung des Minerals in die Knochen und supprimiert die Nebenschilddrüsenfunktion. Steigt der Serumkalziumspiegel über den Normbereich, wird Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse freigesetzt. Calcitonin fördert die Kalziumeinlagerung in die Knochen, hemmt die Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen und steigert geringfügig die Kalziumausscheidung über die Niere. Dadurch wird der Kalziumspiegel des Blutes gesenkt. Neben diesen Hormonen beeinflussen auch Glukokortikoide, Katecholamine, Östrogene und Wachstumshormon den Kalziumstoffwechsel.
Kalzium vermittelt die Freisetzung von Neurotransmittern, regelt die Drüsensekretion (z.B. Pankreas), steuert die Erregungsleitung in Nerven- und Muskelzellen, stabilisiert die Zellmembranen und ist an zahlreichen enzymatischen Reaktionen als Kofaktor beteiligt *(Tabelle 1)*. Über die Bildung von Komplexen mit Phospholipiden und Gerinnungsfaktoren (Kalzium bindet an Gamma-Carboxylgruppen) ist Kalzium für die Blutgerinnung lebensnotwendig. Die Bildung von Thrombin aus Prothrombin ist an die Anwesenheit von Kalziumionen gebunden (2).

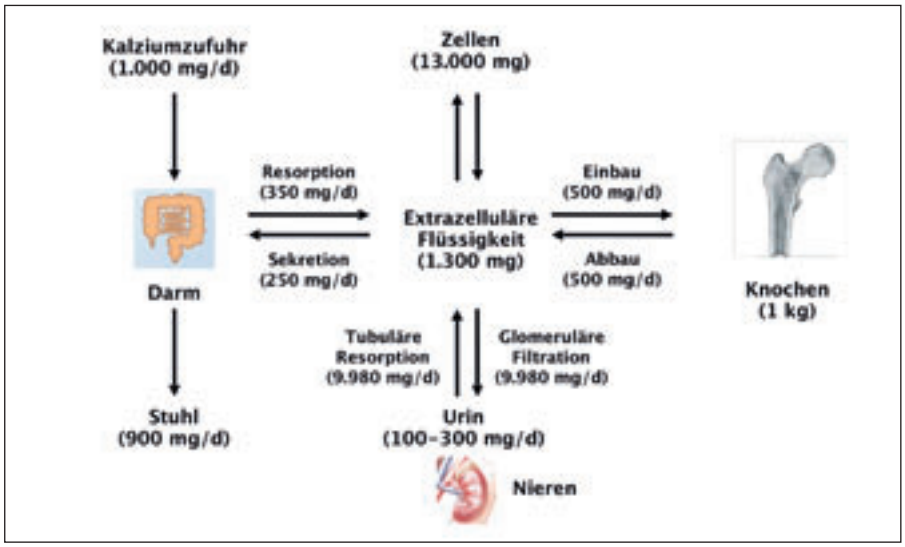

Abbildung 1: Stoffwechselwege des Kalziums beim Erwachsenen (nach Bartel).

Tabelle 2: Ursachen für erhöhten Bedarf und/oder Mangel an Kalzium

- **Erhöhter Bedarf:**
  Kinder, junge Frauen, Stillzeit, Schwangerschaft, Menopause, längeres Schwitzen, Leistungssport (v.a. Sportlerinnen).
- **Alter:**
  Achylie, Immobilität, Vitamin-D-Mangel (Calcidiol < 32 ng/ml), Anstieg der PTH-Spiegel, altersbedingte Resorptionsinsuffizienz.
- **Arzneimittel** (siehe *Tabelle 5*)
- **Ernährung:**
  Häufige Diäten, wenig Milchprodukte, Kuhmilchallergie, Laktoseintoleranz, Galaktosämie, salzreiche sowie ballaststoff- und fettreiche Kost, Phytinsäure (z.B. Vollkorn), Oxalsäure (z.B. Spinat).
- **Genussmittel:**
  Alkohol, Kaffee, Zigaretten.
- **Malabsorption/erhöhte Kalziumausscheidung:**
  Hypo-/Achlorhydrie, Anorexia nervosa, CED, Cushing-Syndrom, Hyperthyreose, Hypoparathyreoidismus, intestinale Fisteln, Kurzdarmsyndrom, Mukoviszidose, Niereninsuffizienz, maligne Tumoren, renal tubuläre Azidose, Östrogen-/Androgenmangel, Magnesiummangel, Vitamin-D-Mangel, Sprue, Zöliakie.

Kalziumbedarf und -resorption

Gemäss verschiedenen Ernährungsberichten (z.B. VERA-Studie, NVS I, II) ist die diätetische Kalziumversorgung bei weiten Teilen der Bevölkerung, vor allem bei Kindern, Jugendlichen und Senioren, unzureichend. Etwa drei Viertel der Frauen und die Hälfte der Männer erreichen die Zufuhrempfehlungen für Kalzium nicht. Insbesondere junge Frauen im Alter von 19 bis 25 Jahren weisen häufig eine Unterversorgung auf (4, 5). Hinzu kommt eine allgemein hohe Kochsalz- und Proteinzufuhr, wodurch renale Kalziumverluste gefördert werden. Dies ist im Hinblick auf das Osteoporoserisiko von besonderer Bedeutung, da die Hauptmasse des Knochens, etwa 90 Prozent, bis zum 20. Lebensjahr gebildet wird. Weitere 10 Prozent bis zur maximal erreichbaren Knochenmasse werden bis zum 35. Lebensjahr aufgebaut. Danach nimmt die Knochenmasse kontinuierlich ab. Hinzu kommt, dass Frauen allgemein eine geringere Knochenmasse aufweisen als Männer *(Tabelle 2)*.
Die D-A-CH-Referenzwerte empfehlen für Erwachsene eine tägliche Kalziumzufuhr von 1000 bis 1200 mg. Schwangere und

Tabelle 3: Kalziumgehalt in Kalziumpräparaten

Kalziumsalz	Kalzium pro 1000 mg Kalziumsalz	Kalziumanteil (%)
Kalziumlaktat	184 mg	18,4
Kalziumzitrat	241 mg	24,1
Kalziumphosphat	388 mg	38,8
Kalziumkarbonat	400 mg	40,0

stillende Frauen haben einen Bedarf von 1000 bis 1200 mg Kalzium pro Tag. Da im Alter die Fähigkeit zur Kalziumresorption abnimmt und häufig ein ausgeprägtes Defizit an Vitamin D (Calcidiol < 32 ng/ml) besteht, wird von einigen Autoren bereits ab dem Alter von 51 Jahren aufwärts eine tägliche Kalziumaufnahme von 1500 mg empfohlen.

Der beste Weg für eine ausgeglichene Kalziumbilanz ist ein ausgewogener Ernährungsplan. Kalziumreiches Mineralwasser (≥ 300 mg/l), fettarme Milchprodukte (z.B. Joghurt: ~ 130 mg Kalzium/100 g, Milch: ~ 110 mg/l, Käse: 600–1000 mg/100 g) und grüne Gemüsesorten (z.B. Grünkohl, Spinat) sorgen für eine adäquate Kalziumzufuhr.

Von dem mit der Nahrung aufgenommenen Kalzium werden nur 20 bis 40 Prozent im proximalen Dünndarm über einen aktiven Transportmechanismus resorbiert. Je niedriger die Zufuhr, desto höher ist die prozentuale Resorption. Da jedoch nur ein Viertel der zugeführten Kalziummenge resorbiert wird, müssen täglich mindestens 600 bis 1200 mg Kalzium zugeführt werden, um die obligate Resorptionsmenge von 150 bis 300 mg zu erreichen.

Zur Supplementierung werden organisch gebundene Kalziumsalze mit guter Bioverfügbarkeit wie Glukonate, Laktate und Zitrate bevorzugt *(Tabelle 3)*. Diese Salze haben den Vorteil, dass sie selbst bei geringer Magensäure leicht verdaulich sind und im Gegensatz zum schwer resorbierbaren Kalziumkarbonat seltener zu Blähungen und Verstopfungen führen. Für ältere Patienten, die unter Kalziumkarbonat über Verdauungsprobleme klagen, ist Kalziumzitrat eine gute Alternative. Kalziumzitrat trägt auch weniger zur Bildung von Nierensteinen bei (6). Voraussetzung für eine optimale Kalziumverwertung ist grundsätzlich ein adäquater Vitamin-D_3-Status (Calcidiol im Serum: ≥ 32 ng/ml bzw. 80 nmol/l).

Eine unzureichende Kalziumversorgung kann durch niedrige Zufuhr, geringe Resorptionsraten und hohe Verluste hervorgerufen werden. Sie führt in der Regel nicht zu einer Hypokalzämie, wenn die physiologischen Regelmechanismen, die den Gehalt des ionisierten Kalziums im Extrazellulärraum konstant halten, intakt sind. Ein Kalziummangel kann sich durch verschiedene Symptome bemerkbar machen *(Tabelle 4)*.

Protonenpumpenhemmer (PPI) und Kalzium

Die Magensäure spielt eine wichtige Rolle bei der Kalziumresorption. Da Kalzium in der Nahrung vorwiegend als Kalziumkarbonat vorliegt (7), muss die Substanz aus dieser Verbindung zunächst pH-abhängig freigesetzt werden, bevor sie resorbiert werden kann. Bei langfristiger Einnahme von PPI, zum Beispiel bei älteren Personen, sollte daher auf eine ausreichende Kalziumversorgung in Form gut verfügbarer Kalziumsalze wie Laktoglukonate oder Zitrate geachtet werden. Der Vitamin-D-Status (Calcidiol im Serum) sollte einmal im halben Jahr labordiagnostisch kontrolliert und durch entsprechende Supplementierung (z.B. 20 000 IE/Woche) kompensiert werden.

In einer aktuellen kanadischen Studie wurde die Langzeitwirkung einer PPI-Einnahme auf die Knochendichte und das Frakturrisiko erfasst. Dabei wurden die Daten von 15 792 Patienten mit osteoporosebedingten Frakturen (z.B. Wirbelkörper-, Becken- und Hüftfrakturen) analysiert, die PPI eingenommen hatten. Als Kontrollgruppe dienten 47 289 Patienten ohne Frakturen. Die Studie umfasste den Zeitraum von 1996 bis 2004. Die Ergebnisse belegen, dass die langfristige Einnahme von PPI (z.B. Omeprazol) über einen Zeitraum von 7 Jahren mit einem stark erhöhten Risiko für osteoporosebedingte Frakturen assoziiert ist (OR 1,92; 95%-KI: 1,16–3,18; p = 0,011). Darüber hinaus führte eine regelmässige Einnahme von PPI über einen Zeitraum von 5 Jahren zu einem signifikant erhöhten Risiko für Hüftfrakturen (OR 1,62; 95%-KI: 1,02–2,58; p = 0,04). Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten einer früheren Studie überein, die nachgewiesen hatte, dass ältere Patienten, die wegen peptischer Magenbeschwerden mit PPI behandelt werden, ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko haben. Diese Studie umfass-

Tabelle 4: Kalzium: Mögliche Mangelsymptome und Risiken

- **Allgemein:**
  Muskelkrämpfe (Mittelfuss, -hand), Schwäche.
- **Augen:**
  Erhöhtes Kataraktrisiko.
- **Blut:**
  Gestörte Blutgerinnung.
- **Knochenstoffwechsel:**
  Abnahme der Knochendichte an Hüfte und Wirbelsäule, Demineralisierung des Skeletts, Osteomalazie (Rachitis, Osteoporose), Neigung zu Knochenfrakturen, sekundärer Hyperparathyreoidismus (Osteolyse), renale Osteopathie.
- **Labor:**
  Anstieg der alkalischen Phosphatase, erhöhte Pyrdinium-cross-links-/Hydroxyprolin-Exkretion.
- **Muskulatur/Nerven:**
  Neuromuskuläre Übererregbarkeit, Parästhesien (Finger-, Zehenspitzen), Spasmophilie, Tetanie, Basalganglienverkalkung.
- **Erhöhtes Risiko für:**
  Adipositas, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Insulinresistenz, Krebs (z.B. Dickdarmadenome).

te einen Zeitraum von 1987 bis 2003. Dabei stieg das Risiko, eine osteoporosebedingte Fraktur zu erleiden, mit zunehmender Einnahmedauer von Protonenpumpenhemmern an: *1 Jahr:* OR 1,22 (95%-KI: 1,15–1,30); *2 Jahre:* OR 1,41 (95%-KI: 1,28–1,56); *3 Jahre:* OR 1,54 (95%-KI: 1,37–1,73); *4 Jahre:* OR 1,59 (95%-KI: 1,39–1,80); $p < 0{,}01$ (8, 9). Auch eine Reihe weiterer Arzneimittel wie Antiepileptika und Diuretika können Störungen im Kalziumhaushalt auslösen (10) *(Tabelle 5)*.

Kalzium in Prävention und Therapie

Allergien

Kalzium spielt eine zentrale Rolle bei der Erhaltung und Stabilisierung der Zellmembranen. Kalzium reduziert die durch Histamin induzierte Erythem- und Quaddelbildung (11). Man nimmt an, dass die Substanz die Membranen der Mastzellen stabilisiert und somit die Freisetzung des Histamins unterdrückt. Zur Vorbeugung einer Sonnenallergie empfiehlt sich ein bis zwei Wochen vor Ferienbeginn eine tägliche Kalziumzufuhr von 500 bis 1500 mg (p.o.), die während der Ferien fortgesetzt wird. Kalzium wird ebenfalls bei allergischer Rhinitis und bei allergischer Reaktion auf Insektenstiche eingesetzt.

Bluthochdruck

Patienten mit leichter Hypertonie können von einer Kalziumsubstitution profitieren. In einigen Metaanalysen konnte unter Kalziumgabe eine leichte Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks beobachtet werden. Da Vitamin D über die Wechselwirkung mit dem Renin-Angiotensin-Aldosterin-System blutdrucksenkend wirkt, sollte bei kardiovaskulären Erkrankungen auf einen adäquaten Vitamin-D-Status geachtet werden (12, 13).

Kolonkarzinom

Epidemiologische und tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Vitamin D und Kalzium das Risiko für kolorektale Karzinome deutlich vermindern. Gallen- und Fettsäuren können das Kolon schädigen und zu einer verstärkten Proliferation der Epithelzellen im Kolon führen. Durch Bindung von Gallensäuren kann Kalzium die exzessive Proliferation der Epithelzellen und die schädigende Wirkung der Gallen- und Fettsäuren reduzieren. Nach neueren Daten wird zur Senkung des Kolonkarzinomrisikos Frauen eine tägliche Kalziumaufnahme von 1500 mg und Männern eine solche von 1800 mg empfohlen (4). Kalzium kann auch die Rückfallhäufigkeit kolorektaler Adenome mindern. In einer doppelblinden, randomisierten und plazebokontrollierten Interventionsstudie mit 930 Patienten (Calcium Polyp Prevention Study) liess sich das Wiederauftreten neuer kolorektaler Adenome durch die tägliche Gabe von 3000 mg Kalziumkarbonat (1200 mg Kalzium) statistisch signifikant reduzieren (14, 15).

Zu den antikanzerogenen Eigenschaften von Vitamin D_3 werden gezählt: Inhibierung der Proliferation, Induktion der Apoptose, Steigerung der Zelldifferenzierung, Hemmung der tumorinduzierten Angiogenese, Verringerung der Tumorzell-Invasivität, Hemmung der Metastasierung und der Telomerase-Expression. In Studien reduzierte die Einnahme von täglich ≥ 1000 IE Vitamin D_3 das Risiko für Kolonkarzinome gegenüber der niedrigsten Zufuhr von 100 IE um 50 Prozent. Dabei lagen die Calcidiolspiegel bei etwa 33 ng/ml beziehungsweise 13 ng/ml (16).

Osteoporose

Die beste Osteoporoseprophylaxe besteht in einer hohen Kalziumzufuhr in der Kindheit und Jugendzeit. Dadurch wird die Ausbildung einer hohen maximalen Knochenmasse bis zum 35. Lebensjahr begünstigt. Je grösser die bis zu diesem Zeitpunkt aufgebaute Knochenmasse, umso geringer ist im Alter das Risiko für Wirbel- und Oberschenkelhalsbrüche. Die Kalziumzufuhr sollte auf mehrere Mahlzeiten über den Tag verteilt werden. Besonders wichtig ist eine kalziumhaltige Spätmahlzeit (z.B. Joghurt), die nächtliche Knochenabbauprozesse (PTH-Anstieg) reduzieren kann. Vor allem ältere Menschen sollten auf die gleichzeitige Substitution von Kalzium und Vitamin D_3 achten, da sie relativ häufig einen Mangel an Vitamin D_3 (Calcidiol < 32 ng/ml) aufweisen. Zur oralen Osteoporoseprophylaxe wird eine diätetische Zufuhr von 1000 mg bis 1500 mg Kalzium pro Tag empfohlen. Vitamin D_3 in Dosierungen von 1000 bis 2000 IE/Tag steigert zusätzlich die Kalziumresorption und reduziert die Parathormonausschüttung.

In den Sommermonaten reicht in den deutschsprachigen Ländern ein gelegentliches Sonnenbad aus (etwa 15–30 min), um etwa 100 Prozent des Vitamin-D-Bedarfs zu decken. Es ist jedoch zu bedenken, dass vor allem in Deutschland die für die Vitamin-D-Synthese notwendige UV-B-Strahlung (280–315 nm) in den dunkleren Jahreszeiten sehr gering ist und dass die Fähigkeit, Vitamin D über die Haut zu bilden, im Alter nachlässt. In unseren Breiten reicht von Mitte Oktober bis März das Sonnenlicht nicht aus, um den Körper ausreichend mit Vitamin D zu versorgen. Daher ist ein Vitamin-D-Mangel in der Bevölkerung häufig. Auch die Anwendung von Sonnenschutzprodukten mit einem Lichtschutzfaktor > 8 kann die kutane Vitamin-D-Produktion um bis zu 100 Prozent verringern. Die dauernde Anwendung eines solchen Sonnenschutzes kann daher ebenfalls zu einem Vitamin-D-Mangel führen (17).

In der Osteoporosetherapie sollte im Rahmen verschiedener kombinierter Therapieschemata (z.B. Hormonsubstitution) in der Regel immer eine gemeinsame Gabe von Kalzium (1500 mg/Tag) und Vitamin D (2000 IE/Tag) erfolgen, sie stellt die Ba-

Tabelle 5: Arzneimittel und Kalzium

- **Störung der Kalziumresorption/-verwertung:**
  Antazida (z.B. Al-/Mg-haltige, Ranitidin), Aminoglykoside, Antiepileptika (Vitamin-D-Antagonismus), Amphotericin B, Colchicin, Colestyramin, Glukokortikoide (auch inhalativ), Laxanzien, Orlistat, Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol), Rifampicin, Tetrazykline, L-Thyroxin.
- **Steigerung der renalen Kalziumexkretion:**
  ASS, Aminoglykoside, Antiepileptika (→ Vitamin-D-Abbau), Bumetanid, Colestyramin, Etacrynsäure, Furosemid, Glukokortikoide.

sistherapie jeder medikamentösen Osteoporosebehandlung dar. Eine Auswertung von 20 Studien an postmenopausalen Frauen belegt, dass eine Supplementierung von Kalzium (500–2000 mg/Tag, p.o.) den Knochenschwund um etwa 1 Prozent pro Jahr verringern kann. Auch die Effektivität von Bisphosphonaten wird durch knochenwirksame Mikronährstoffe wie Vitamin D verbessert. Grundsätzlich sollte der Vitamin-D-Status bei einer Osteoporosetherapie kontrolliert und entsprechend kompensiert werden.

Kalzium und Übergewicht

Der übermässige Konsum energiedichter Lebensmittel und die mangelhafte körperliche Aktivität zählen zu den wesentlichen Risikofaktoren für Adipositas. Nach verschiedenen epidemiologischen und Interventionsstudien scheinen auch eine unzureichende diätetische Versorgung mit Kalzium und ein inadäquater Vitamin-D-Status (Calcidiol < 32 ng/ml) bei der Entstehung von Übergewicht, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes eine bedeutende Rolle zu spielen. So ergab die Aus-

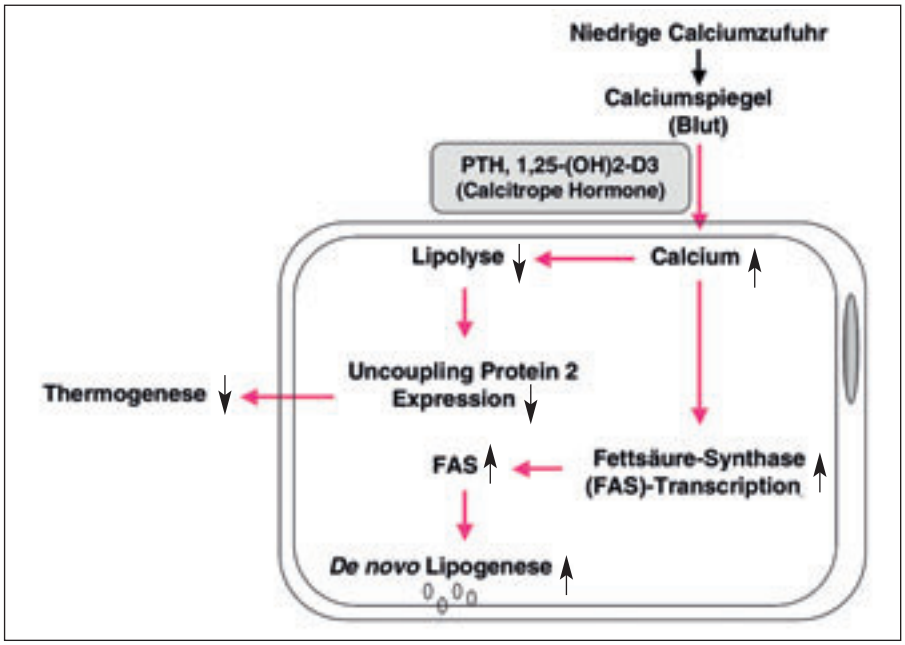

Abbildung 2: Antiadipogene Wirkung (Modell) von Kalzium.

wertung von Querschnittsstudien mit grossen Populationen wie der National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) I und III sowie der Québec Family Study eine inverse Korrelation – insbesondere bei Frauen – zwischen der Kalziumaufnahme und der Fettmasse beziehungsweise dem Body-Mass-Index (BMI). Personen mit einer geringen Kalziumaufnahme (< 600 mg/Tag) wiesen dabei eine signifikant grössere Fettmasse auf als solche mit einer den allgemeinen Empfehlungen entsprechenden Kalziumzufuhr (≥ 1000 mg/Tag) (19, 20). Prospektive, plazebokontrollierte Studien, in denen die Wirkung einer Kalziumsupplementierung auf den BMI und die Fettmasse untersucht wurde, kommen zu ähnlichen Ergebnissen (21, 22).

Dass eine höhere Kalziumaufnahme aus Milchprodukten und eine adäquate Vitamin-D-Versorgung unabhängig voneinander eine angestrebte Gewichtsreduktion begünstigen, zeigen auch die aktuellen Studienergebnisse der DIRECT-Studie (2-y Dietary Intervention Randomized Controlled Trial). Hier wurden 322 Frauen und Männer (Durchschnittsalter: 52) mit einem BMI > 27 kg/m^2 beziehungsweise unabhängig von ihrem BMI sowie kardiovaskulären Erkrankungen oder Typ-2-Diabetes untersucht. Die Teilnehmer erhielten randomisiert eine mediterrane Diät oder eine Diät mit geringem Fett- oder Kohlenhydratanteil. Bei Studienbeginn korrelierte ein höherer BMI (Terzilen 27,5 vs. 30,2 vs. 34,9 kg/m^2) mit einem niedrigen Calcidiolserumspiegel (25-OH-D3: 25,6 vs. 24,1 vs. 22,9 ng/ml), der signifikant mit der diätetischen Kalziumzufuhr assoziiert war. Nach 6 Monaten ergab die Datenanalyse unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Ausgangs-BMI, Fettkonsum und Diätgruppenzugehörigkeit, dass die Teilnehmer, die in den ersten 6 Monaten mehr Kalzium durch den Verzehr von Milchprodukten zugeführt hatten (durchschnittlich 156,6 vs. 358,0 vs. 582,9 mg/Tag), während der 24-monatigen Intervention mehr Gewicht verloren hatten (-3,3 vs. -3,5 vs. 5,3 kg). Auch die Teilnehmer mit höheren Calcidiolspiegeln im Serum (14,5 vs. 21,2 vs. 30,3 ng/ml) hatten mehr Gewicht (-3,1 vs. -3,8 vs. -5,6 kg) verloren. Wie eine multivariate Regressionsanalyse zeigte, wurde eine überdurchschnittliche Gewichtsreduktion (> 4,5 kg) nach 6 Monaten umso wahrscheinlicher (Odds Ratio [OR]: 1,45; p = 0,046 bzw. 1,7; p = 0,009), wenn die eingenommene Kalziummenge um eine Standarddosis (~ 240 mg/Tag) anstieg und sich der Calcidiolspiegel (~ 8 ng/ml)erhöhte. Nach den vorliegenden Ergebnissen gehen die Studienleiter davon aus, dass ein hoher Kalziumkonsum aus Milchprodukten und ein guter Vitamin-D-Status (Calcidiol im Serum) unabhängig voneinander eine Gewichtsreduktion begünstigen (23).

Mögliche Erklärungsansätze für die antiadipogene Wirkung von Kalzium liefern Untersuchungen an adipösen transgenen Mäusen und humanen Adipozyten: Hier spielt Kalzium als Kofaktor von Enzymen auch bei der Regulation des Insulin- und Fettstoffwechsels eine Rolle. Eine geringe diätetische Kalziumaufnahme resultiert in einem Abfall der Plasmaspiegel mit der Folge, dass die Parathormon- und Calcitriolspiegel reaktiv ansteigen. Diese calcitrophischen Hormone induzieren eine gesteigerte Kalziumaufnahme in die Adipozyten. Dadurch wird zum einen die Lipolyse gehemmt und zum anderen – über eine vermehrte Expression der Fettsäuresynthase (FAS) – die De-novo-Lipogenese gesteigert. Eine hohe Kalziumzufuhr wirkt diesen Prozessen entgegen. Zudem führt eine hohe Kalziumaufnahme auch zu einer Aktivitätssteigerung des Uncoupling Protein 2 (UCP2), was mit einer erhöhten Thermogenese einhergeht *(Abbildung 2)*. Eine erhöhte diätetische Kalziumaufnahme ist zudem mit einer stärkeren Bindung von Kalzium an freie Fettsäuren im Kolon assoziiert, was die Resorption von Nahrungsfett verringert (24).

Kalzium und Herzinfarktrisiko?

Laut einer kürzlich veröffentlichten Studie soll die Einnahme von Kalziumpräparaten in Dosierungen von mehr als 500 mg pro Tag das Herzinfarktrisiko erhöhen (25). Diese Nachricht hat für viel Verunsicherung unter Ärzten, Apothekern und Patienten geführt. Es wäre sicher klüger gewesen, die Ergebnisse dieser Studie erst einmal kritisch zu diskutieren und biochemische Hintergrundinformationen zu berücksichtigen, bevor man sich in einer Art «Bild»-Zeitungs-Journalismus auf diese Meldung stürzt.

Einige kritische Anmerkungen zur Metaanalyse von Bolland

Eine Unterversorgung mit Kalzium führt kompensatorisch zu vermehrter Bildung von 1,25(OH)2-D$_3$ über eine vermehrte Parathormonsekretion. 1,25(OH)2-D bindet an Rezeptoren auf der Membran verschiedener Zelltypen und bewirkt eine Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels. In glatten Muskelzellen führt dies zu einer Tonuserhöhung und in den Fettzellen zu einer Stimulation der Fettsynthese. Die Folgen werden auch als Kalzium-Paradox-Krankheiten bezeichnet. Dazu zählen unter anderem Arteriosklerose, Hypertonie und Adipositas (26, 27).

1. Kalzium ohne Vitamin D

In der Metaanalyse von Bolland wurden die Studien mit zusätzlicher Supplementierung von Vitamin D ausgeschlossen. Man fragt sich, warum? Zahlreiche Studien der vergangenen Jahre haben doch gezeigt, dass ein Mangel an Vitamin D das Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt) erhöht. Es ist bekannt, dass ein Vitamin-D-Mangel (< 75 nmol/l bzw. 30 ng/ml) als Risikofaktor für die allgemeine und kardiovaskuläre Sterblichkeit angesehen werden muss. Vitamin D ist nicht nur ein kardiovaskulärer Schutzfaktor, sondern auch der wichtigste Kofaktor für einen physiologischen Kalziumstoffwechsel. Das Knochenvitamin fördert die Kalziumresorption im Darm und steigert die Einlagerung von Kalzium in den Knochen. Kriterium für eine adäquate Vitamin-D-Versorgung ist der 25-OH-Vitamin-D$_3$-(Calcidiol-)Serumspiegel, der über 32 ng/ml beziehungsweise 80 nmol/l liegen sollte. In Studien sind positive Effekte einer Kalziumgabe auf den Knochenstoffwechsel immer vom Vitamin-D-Status der Teilnehmer abhängig.

2. Die Auswahl der Studien

In den eingeschlossenen Studien ging es primär um Osteoporose und nicht um Herzinfarkt. Insgesamt 15 Studien wurden in der Metaanalyse erfasst, aber nur in 11 Studien fanden sich Daten zu Herz-Kreislauf-Risiken. In 5 dieser 11 Studien fanden sich weder in der Kalzium- noch in der Plazebogruppe Hinweise auf einen Herzinfarkt, sodass die Autoren um Mark Bolland die Analyse für den Endpunkt Herzinfarkt nur anhand von 6 verbleibenden Studien auswerten konnten. Da aber Studien ohne kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Herzinfarkt) bei der Auswertung nicht eingeschlossen wurden, muss die Aussagekraft der ganzen Metaanalyse infrage gestellt werden. Möglicherweise wurde sogar das Gesamtergebnis in Richtung einer kardiovaskulären Risikoerhöhung verfälscht!

3. Medikation bleibt unberücksichtigt

Die umfangreiche Medikation der Studienteilnehmer (z.B. Analgetika, Hormonpräparate), deren Nebenwirkungen sowie der Einfluss von Arzneimitteln auf den Mikronährstoffhaushalt bleiben unberücksichtigt.

4. Kardiovaskuläre Erkrankungen haben viele Ursachen

Die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen verläuft über Jahrzehnte und ist hoch komplex. Die Ursache nun auf einen gemeinsamen Nenner, nämlich Kalziumsupplemente, zu reduzieren, scheint fragwürdig und etwas zu einfach.

Fazit: Kalziumunterversorgung ist ein Problem

Die Nationale Verzehrsstudie aus dem Jahr 2008 unterstreicht, dass die Kalziumaufnahme der deutschen Bevölkerung in allen Altersgruppen häufig unzureichend ist. Die tägliche Aufnahme über die Nahrung sollte bei 1000 bis 1200 mg Kalzium liegen. Wer die Zufuhrmenge über die Ernährung nicht erreicht, sollte in jedem Fall Kalzium (z.B. 500–1000 mg/Tag, p.o.) und Vitamin D (z.B. 1000–2000 IE/Tag, p.o.) supplementieren. Ein- bis zweimal im Jahr ist auch die Überprüfung des Vitamin-D_3-Status (Calcidiol im Serum [normal]: > 80 nmol/l bzw. > 32 ng/ml) beim Hausarzt sinnvoll.

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat ihre Sicherheitsdaten auf der Basis der Auswertung von international publizierten Studien vorgenommen und gibt an, dass die Menge von 2500 mg Kalzium auch bei langfristiger täglicher Einnahme kein Gesundheitsrisiko darstellt.

Korrespondenzadresse:
Uwe Gröber
Apotheker und Mikronährstoff-Experte
Akademie & Zentrum
für Mikronährstoffmedizin
Zweigertstr. 55, D-45130 Essen
Tel. +49 201-874 2984
E-Mail: uwegroeber@gmx.net

Referenzen

1. Gröber U. Mikronährstoffe. Metabolic Tuning – Prävention – Therapie. 624 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2011.
2. Gröber U. Osteoporose – Risikofaktorenmanagement mit Vitalstoffen. OM - Zs f Orthomol Med,. 2006; 1: 6–12.
3. Gröber U. Orthomolekulare Medizin. Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2008.
4. Heseker H et al. Lebensmitttel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage, 1994. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
5. Max Rubner-Institut (Hrsg.). Nationale Verzehrs-Studie II Ergebnisbericht, Teil 2, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, 2008.
6. Bartl R. Stellenwert von Calcium und Vitamin D: Prävention und Therapie der Osteoporose. Pharm Unserer Zeit, 2009; 38 (3): 252–261.
7. Sheikh MS, et al. Gastrointestinal absorption of Calcium from milk and calcium salts. N Engl J Med, 1987; 317: 532–536.
8. Targownik LE et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008 Aug 12; 179 (4): 319–326.
9. Yang YX, Lewis JD et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA, 2006; 296 (24): 2947–2953.
10. Gröber U. Arzneimittel und Mikronährstoffe. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2007.
11. Haas PJ. Juckreizhemmende und antiallergische Wirksamkeit von Kalzium-Brausetabletten. Zeitschrift für Allgemeinmedizin, 61, 755, 1985.
12. McCarron DA, Morris CD. Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover-trail. Annals of Internal Medicine, 1985; 103: 825–833.
13. Allender PS et al. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Intern Med, 1996; 124 (9): 825–831.
14. Lipkin Martin MD et al. Calcium, vitamin D and colon cancer. Cancer Research, 1991; 51: 3069–3070.
15. Baron J et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. N Engl Jnl Med, 1999; 340: 101–107.
16. Gorham ED et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005.
17. Gröber U. Vitamin D – an old vitamin in a new perspective. Med Monastschr Pharm, 2010; 33: 376–383.
18. Shea B et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis: Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev, 2002; 23 (4): 552–559.
19. Zemel MB et al. Regulation of adiposity by dietary calcium. FASEB J, 2000; 14 (9): 1132–1138.
20. Jacqmain M et al. Calcium intake, body composition, and lipoprotein-lipid concentrations in adults. Am J Clin Nutr , 2003; 77 (6): 1448–1452.
21. Shapses SA et al. Effect of calcium supplementation on weight and fat loss in women. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89 (2): 632–637.
22. Zemel MB. The role of dairy foods in weight management. J Am Coll Nutr, 2005; 24 (6 Suppl): 537S–546S.
23. Shahar DR et al. Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss. Am J Clin Nutr, 2010; 92 (5): 1017–1022.
24. Zemel MB. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. J Am Coll Nutr, 2003; 21: 146S–151S.
25. Bolland MJ et al. Effect of calcium supplements on rik of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ, 2010: 341: c3691.
26. Fujita T et al. Calcium paradox disease: calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. J. Bone Miner Metab, 2000; 18: 109–125.
27. Heaney RP, Davies KM, Barger-Lux MJ. Calcium and weight: clinical studies. J Am Coll Nutr, 2002; 21: 152S–155S.