



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Vitamin D bei Osteoporose in Verbindung mit Kalzium
und Vitamin K“

verfasst von / submitted by

Kübra Sahin

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2016 / Vienna, 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 190 477 406

Studienrichtung lt. Studienblatt / degree
programme as it appears on
the student record sheet:

Lehramtsstudium UF Haushaltsökonomie und Ernährung
UF Mathematik

Betreut von / Supervisor:

O. Univ.-Prof. i.R. Dr. Hans Goldenberg

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung und Fragestellung	10
2 Osteoporose	11
2.1 Definition von Osteoporose.....	11
2.2 WHO-Kriterien für Osteoporose	12
2.3 Klassifikationen der Osteoporose	13
2.3.1 Einteilung nach der Ausdehnung - Generalisierte und lokalisierte Osteoporose	13
2.3.2 Einteilung nach der Ätiologie – Primäre und sekundäre Osteoporose	14
2.4 Risikofaktoren	19
2.4.1 Ernährung	19
2.4.2 Bewegungsmangel.....	19
2.5 Krankheitsbild Osteoporose.....	21
2.6 Epidemiologie.....	22
2.6.1 International	22
2.6.2 Österreich	24
2.7 Diagnostik.....	29
2.7.1 Anamnese	29
2.7.2 Klinische Untersuchung	34
2.7.3 Röntgenuntersuchung	35
2.7.4 Knochendichtemessung	35
2.7.4.1 DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry).....	36
2.7.4.2 QCT – quantitative Computertomografie	37
2.7.5 Basislabor	38
3 Vitamin D (Calciferole).....	39
3.1 Formen von Vitamin D	39
3.1.1 Ergocalciferol (Vitamin-D ₂)	39
3.1.2 Cholecalciferol (Vitamin-D ₃)	40
3.2 Vitamin D-Stoffwechsel.....	41
3.3 Vitamin D-Bedarf und wünschenswerte Zufuhr	46
3.4 Klassifikation der Vitamin-D-Versorgung und 25(OH)D-Spiegel ...	49
3.5 Wirkungsmechanismen von Calcitriol (=1,25(OH)₂D₃)	53
3.5.1 Kalziumhaushalt	53
3.5.1.1 Intestinum (Dünndarm)	54
3.5.1.2 Knochen	54
3.5.1.3 Nebenschilddrüse	57

3.5.1.4	Niere	57
3.6	Vitamin-D-Mangel: Hypovitaminose	59
3.6.1	Diagnose von Vitamin-D-Mangel	59
3.6.2	Ursachen von Vitamin-D-Mangel.....	61
3.6.3	Folgen des Vitamin-D-Mangels	65
3.6.3.1	Im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter.....	66
3.6.3.2	Im Erwachsenenalter	67
3.7	Hypervitaminose und Tolerable Upper Intake Level (UL).....	69
3.8	Ausscheidung und Verfügbarkeit	71
4	<i>Ernährungszustand der österreichischen Bevölkerung</i>	73
4.1	Vitamin-D-Status in Österreich	75
4.1.1	Schulkinder (7-14 Jahre)	75
4.1.2	Erwachsene (18-64 Jahre).....	77
4.1.3	Seniorinnen und Senioren:	78
4.2	Vitamin-D-Status in Europa, mittlerer Osten und Asien	83
5	<i>Prävention und Therapiestrategien von Osteoporose.....</i>	86
5.1	Ernährungsprophylaxe und -therapie.....	87
5.1.1	Vitamin K.....	87
5.1.2	Kalzium	90
5.1.3	Vitamin D	95
6	<i>Ergebnisse:.....</i>	96
7	<i>Bewertung.....</i>	103
8	<i>Supplementierung in der Osteoporose</i>	104
8.1	Supplementierungsarten von Vitamin D	104
8.2	Empfohlene Richtlinien zur Vitamin D und Kalzium Supplementierung bei Osteoporose	105
9	<i>Vorkommen von Kalzium, Vitamin D und Vitamin K in Nahrungsmitteln 109</i>	
9.1	Nährwerttabelle KALZIUM	109
9.2	Nährwerttabelle VITAMIN D:	111
9.3	Nährwerttabelle VITAMIN K:	112
10	<i>Zusammenfassung</i>	113
11	<i>Abstract.....</i>	115
12	<i>Literaturverzeichnis</i>	118
12.1	Onlinequellen	136

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der postmenopausalen (Typ I) Osteoporose [BARTL, 2011].....	18
Abbildung 2: Pathogenese der senilen (Typ II) Osteoporose [BARTL, 2011].....	18
Abbildung 3: Darstellung der Entstehung von Osteoporoseschmerzen [ANDREAE et al., 2011].....	21
Abbildung 4: Rundrücken [ANDREAE et al., 2011].....	22
Abbildung 5: Tannenbaumphänomen	22
Abbildung 6: Die Prävalenz-Verteilung der Osteoporose in den Europäischen Ländern, mit zusätzlicher Unterteilung der 5 Länder mit der höchsten Populationsrate in 2010 [HERNLUND et al., 2013].....	23
Abbildung 7: Population unter Risiko: Die Anzahl der Frauen und Männer ab dem 50. Lebensjahr in den jeweiligen Ländern pro 1000 der untersuchten Bevölkerung [HERNLUND et al., 2013].....	23
Abbildung 8: Oberschenkelhalsbrüche <S72.0-72.1> als Hauptdiagnose in Wiener Akutkrankenanstalten, 2001-2007, nach Geschlecht (Eigene Berechnung nach: Statistik Austria) [GESUNDHEITSBERICHT WIEN, 2010].....	25
Abbildung 9: Oberschenkelhalsbrüche <S72.0-72.1> als Hauptdiagnose in Wiener Akutkrankenanstalten, 2007, nach Alter und Geschlecht (Eigene Berechnung nach: Statistik Austria) [GESUNDHEITSBERICHT WIEN, 2010].....	25
Abbildung 10: Spitalsentlassungen von männlichen Fällen mit Osteoporose als Haupt- oder Nebendiagnose als Anteil an allen Krankenhausentlassungen nach Bundesland [WEICHSELBAUM et al., 2007].....	26
Abbildung 11: Spitalsentlassungen von weiblichen Fällen mit Osteoporose als Haupt- oder Nebendiagnose als Anteil an allen Krankenhausentlassungen nach Bundesland [WEICHSELBAUM et al., 2007].....	26

Abbildung 12: Bandbreite des osteoporosegefährdeten Bevölkerungsanteils an Frauen und Männern ab dem 50. Lebensjahr in Österreich, 2010 [SVEDBOM et al., 2013].....	27
Abbildung 13: geschätzte Anzahl aus 2010 von Frauen und Männer mit einer Osteoporose (definiert als T-Wert von $\leq -2,5$ SD) in Österreich ab dem 50. Lebensalter [SVEDBOM et al., 2013]	27
Abbildung 14: Chair-rising-Test und Time up & go Test [ARZNEI UND VERNUNFT, 2010].....	35
Abbildung 15: DXA-Messgerät	37
Abbildung 16: Ergosterol	40
Abbildung 17: Ergocalciferol	40
Abbildung 18: 7-Dehydrocholesterin	41
Abbildung 19: Cholecalciferol	41
Abbildung 20: 25(OH)D₃ (Calcidiol)	43
Abbildung 21: 1,25(OH)₂D₃ (Calcitriol)	44
Abbildung 22: Vitamin D Metabolismus	45
Abbildung 23: Vitamin D Metabolismus anhand der Strukturformel [DUSSO et al., 2005].....	46
Abbildung 24: Gesunder Knochen vs. osteoporotischer Knochen	55
Abbildung 25: renale und extrarenale 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Produktion begünstigt endokrine, autokrine und parakrine Funktionen [DUSSO et al., 2005].....	59
Abbildung 26: Eine schematische Darstellung von den Hauptauslösern eines Vitamin-D-Mangels und potenzielle gesundheitliche Folgen. [HOLICK und CHEN, 2008].....	65
Abbildung 27: X und O-Beine	67
Abbildung 28: Biochemische Änderungen in Kalzium- und Phosphatmetabolismus, aufgrund eines Vitamin-D- oder Kalzium-Defizits, Vitamin-D-Resistenz-Syndroms oder hypophosphatämischen Syndroms, welche Rachitis oder Osteomalazie auslösen. [HOLICK, 2006].....	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kategorien (WHO) [World Health Organization, 1994]	12
Tabelle 2: Klassifikation der Osteoporose nach Pathogenese [HAHN et al., 2016; RINGE, 2003]	16
Tabelle 3: Risikofaktoren der primären Osteoporose [LEITZMANN et al., 2009]	20
Tabelle 4: Tabelle 4: Schätzwert für eine angemessene Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese [D-A-CH, 2015]	48
Tabelle 5: 25(OH)D-Serumwerte und Vitamin-D-Versorgungsstatus	52
Tabelle 6: Klassifikation des Vitamin-D-Mangels nach unterschiedlichen Autoren	60
Tabelle 7: Tolerable Upper Intake Level (UL) [EFSA (2012)]	71
Tabelle 8: Ernährungszustand der österreichischen Bevölkerung, Ergebnisse richten sich nach laborchemischen Erhebungen [ELMADFA, 2012]	73
Tabelle 9: Tägliche nutritive Aufnahme vom fettlöslichen Vitamin D, nach Geschlecht, Personengruppe und Alter. [ELMADFA, 2012].....	80
Tabelle 10: 25-OH-Vitamin-D-Status im Plasma (MW [CI 95%]), Angegeben in nmol/l, eingeteilt nach Personengruppe, Geschlecht und Alter, Referenzwerte nach Hart et al., 2008, normal: > 50 nmol/l, leicht erniedrigt: 25-50 nmol/l, deutlich erniedrigt: < 25 nmol/l [ELMADFA, 2012].....	82
Tabelle 11: Die empfohlene Kalziumzufuhr [D-A-CH, 2015].....	93
Tabelle 12: Kalziumabsorption beeinflussende Faktoren [EL-MASRY und RUF, 2013; KASPER, 2014; ELMADFA und LEITZMANN, 2015].....	94
Tabelle 13: Zusammenfassung der Metaanalysen-Resultate von Kalzium plus Vitamin-D-Supplementation versus Placebo und Frakturrisiko [WEAVER et al., 2016]	97

Tabelle 14: Reduktion nicht-vertebraler Frakturen mit Vitamin D [BISCHOFF-FERRARI und STÄHELIN, 2009]	100
Tabelle 15: Medikamentöse Therapie der Osteoporose [EL-MASRY und RUF, 2013]	106
Tabelle 16: Dosierungsrichtlinie der Oleovit® D₃ Tropfen	108
Tabelle 17: Dosierungsformen von Vitamin D und Vitamin K [ELMADFA, 2015]	108
Tabelle 18: Nährwerttabelle KALZIUM	109
Tabelle 19: Nährwerttabelle VITAMIN D	111
Tabelle 20: Nährwerttabelle VITAMIN K	112

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ D ₃	Calcitriol
25(OH)D ₃	Calcidiol
AP	Alkalische Phosphatase
CI	Konfidenzintervall
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry
ESCEO	The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis
Gamma-GT oder γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
IE	Internationale Einheit
IOF	International Osteoporosis Foundation
L1-L4	1. Lendenwirbelsäule bis 4. Lendenwirbelsäule
MK	Menachinon
MW	Mittelwert
N	Fallzahl
ÖGE	Österreichische Gesellschaft für Ernährung
PTH	Parathormon
QCT	quantitative Computertomografie
RCT	randomized controlled trial
S72.0	Schenkelhalsfraktur
S72.1	perthrochantäre Fraktur
SD	Standardabweichung
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung und Fragestellung

Osteoporose wurde in früheren Zeiten als eine natürliche Folge des Alterungsprozesses (vor allem bei älteren Frauen) angesehen. Heute ist sie keine schicksalhafte Erkrankung älterer Menschen, sondern durch eine frühzeitige Diagnose eine wirksam vorbeugbare und beim Vorhandensein eine gut therapierbare Krankheit. In den letzten Jahren hat sich, neben Diabetes mellitus und Herzinfarkt, die Osteoporose als eine Volkskrankheit manifestiert und wird nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine der zehn am häufigsten auftretenden Krankheiten eingestuft. Sie verursacht weltweit jährlich etwa 2 Millionen Schenkelhalsfrakturen. Durch diese relative Zunahme hat das Interesse an Vitamin D in medizinischen Fachkreisen erheblich zugenommen. Dass Kalzium in der Knochengesundheit eine wichtige Rolle spielt, ist unumstritten. Ohne Vitamin D oder bei einer Vitamin-D-Unterversorgung kann das entsprechende, über die Nahrung zugeführte, Kalzium nur in geringen Mengen aus dem Darm resorbiert werden, was auf eine Kalziumunterversorgung deutet und dies wiederum das Risiko für die Entstehung von Osteoporose begünstigen kann. Die vorliegende Arbeit soll informieren, wie man ernährungsbedingt, durch Vitamin D, Kalzium und Vitamin K, die Knochen gesund und stabil erhalten kann, eine Osteoporose oder osteoporosebedingte Frakturen und/oder Stürze behandeln bzw. deren Entstehung und Ausbildung vermeiden kann.

Es werden in dieser Arbeit anhand einer Literaturrecherche die bis dato verfügbaren regionalen und internationalen Ergebnisse und Erkenntnisse von Studien aus Medizin, Pharmazie und Pflege sowie aus Fachbüchern in Bezug auf Vitamin-D-Supplementierung und Mangelzustände bei Osteoporose sowie deren Auswirkungen auf Frakturen und Stürze zusammengefasst.

2 Osteoporose

Osteoporose zählt neben Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Herzinfarkt als Volkskrankheit, die im zunehmenden Alter immer häufiger auftritt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die Osteoporose als eine der zehn am häufigsten auftretenden Erkrankungen eingestuft. [BARTL, 2007] Die Osteoporose ist sowohl ein gravierendes gesundheitliches als auch wegen der verursachten hohen Kosten ein wirtschaftliches Problem. [SVEDBOM et al., 2013]

2.1 Definition von Osteoporose

Bei der Osteoporose handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse bzw. Knochendichte charakterisiert ist. Der Begriff Osteoporose setzt sich aus dem griechischen Wort „Osteo“ für Knochen und dem lateinischen Wort „Porose“ für Öffnung bzw. Porosität zusammen. [BRÜCKLE, 2014]

Laut WHO wird die Osteoporose nach den Werten der DXA-Knochendichtemessung wie folgt definiert: „Eine Osteoporose liegt vor, wenn die Knochenmineraldichte (DXA-Methode) um 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt (= T-Score).“ [BARTL, 2011] Dieses Diagnosekriterium ermöglicht es, Osteoporose im Frühstadium, also bevor ein Knochenbruch zustande gekommen ist, zu diagnostizieren und dementsprechend gezielt zu behandeln. [BARTL, 2007] Neben der WHO wird auch die folgende Definition für Osteoporose von den meisten Experten und Ärzten weltweit anerkannt: „Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen“ [DVO, 2014]. Demzufolge kommt es zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und zu einem zunehmenden Frakturrisiko. [JESSEL, 2005] Wenn die Knochenfestigkeit nicht ausreichend ist und beim Patienten dadurch Knochenbrüche (Frakturen) als Folge der

Knochenveränderung auftreten, spricht man von einer „manifesten Osteoporose“. [World Health Organisation, 1994] Es ist nicht einfach, eine allgemein gültige Definition für Osteoporose festzulegen, denn die Osteoporose ist eine sehr komplexe Erkrankung. Deshalb existieren für Osteoporose sehr viele Definitionen. [KANIS et al., 2001]

2.2 WHO-Kriterien für Osteoporose

Wie oben angeführt, hat die WHO eigene Diagnosekriterien für die Definition von Osteoporose verfasst. Diese Kriterien wurden anhand der Knochendichtemessung mittels DXA (Dual energy X-ray absorptiometry)-Gerät festgelegt. Die WHO spricht von einer Osteoporose, wenn der T-Wert der Knochendichte eine bestimmte Größe annimmt (vgl. Tabelle 1). [World Health Organisation, 1994]

Tabelle 1: Diagnostische Kategorien (WHO)

Diagnostische Kategorie	T-Score DXA-Messung	Empfehlung
Normal	>-1,0	Keine Maßnahmen
Osteopenie	-1,0 bis -2,5	Prophylaxe, bei RF*: Behandlung
Osteoporose	<-2,5	Behandlung
Schwere(manifeste) Osteoporose	<-2,5+ > 1 Fragil.-FX	Behandlung

*"T-Score oder auch T-Wert beschreibt das Ausmaß der Standardabweichung vom mittleren Normalwert eines knochengesunden Kollektivs junger Erwachsener europäischen Ethnizität."

2.3 Klassifikationen der Osteoporose

Die Osteoporose lässt sich nach ihrer Ausdehnung (lokalisiert/generalisiert), nach ihrem Alter und Geschlecht, nach ihrer Ätiologie, nach dem Schweregrad und nach der Knochenhistologie klassifizieren. [BARTL, 2011; Leisten, 2010]

2.3.1 Einteilung nach der Ausdehnung - Generalisierte und lokalisierte Osteoporose

Im Allgemeinen betrifft die Osteoporose das Skelett. Bei der Einteilung der Osteoporose nach ihrer Ausdehnung unterscheidet man zwischen der generalisierten und der lokalisierten Osteoporose. [RINGE, 1995] Betrifft die Osteoporose das gesamte Skelett, wobei nach Ringe 1995 nicht jeder einzelne Knochen betroffen sein muss, dann ist von der klassischen generalisierten oder systemischen bzw. globalen Osteoporose die Rede. Man spricht von der lokalisierten Osteoporose, auch unter dem Namen fokale oder regionale Osteoporose bekannt, wenn nur einzelne Knochenteile bzw. Körperteile betroffen sind. [LEISTEN, 2010]

Einige wichtige Beispiele zu den lokalisierten Osteoporosen wären:

Inaktivitätsosteoporose von Extremitäten. Das klassische Beispiel einer lokalisierten Osteoporose entwickelt sich, wenn eine Extremität eine längere Zeit immobilisiert wird z.B. durch eine Fraktur oder durch eine motorische Lähmung. [LEISTEN, 2010] Die Ruhigstellung führt zu einem erhöhten Knochenabbau und bei Zunahme einer körperlichen Inaktivität kann sogar eine Hyperkalzurie und Hyperphosphaturie der Fall sein. [BARTL, 2011] Durch die Mobilisation des Patienten mit Hilfe einer Physiotherapie und einer Anleitung zu körperlicher Aktivität kann sich der Knochenstoffwechsel vor allem bei Kindern und Jugendlichen fast vollständig verbessern. [DVO, 2014; BARTL, 2011]

Der Morbus Sudeck, auch als Algodystrophie, sympathische Reflexdystrophie oder auch als komplexes regionales Schmerzsyndrom (Complex regional pain syndrome, CRPS) bekannt, ist eine schmerzhafter Erkrankung einer oder mehrerer Gliedermaßen, deren Entstehung und Behandlung noch viele Rätsel aufweisen. Hierbei ist vor allem das Hand-, Knie- oder Sprunggelenk betroffen.

In der Anfangsphase von Morbus Sudeck sind neben den Schmerzen noch Schwellungen (Ödeme), eine gerötete Haut und eine eingeschränkte Gelenkfunktion charakteristisch. [BARTL, 2011]

Bei Transienter (transitorischer) Osteoporose handelt es sich um eine schmerzhafte, regionale Osteopenie (Vorstufe zur Osteoporose) in der Nähe von Gelenken, die sich rasch entwickelt. Ihre Ätiologie ist unbekannt, eine vorübergehende Mikroblutkreislaufstörung (Durchblutungsstörungen) des Knochens wird als eine Ursache vermutet. Erstmals wurde dieser regionale Knochenprozess bei Schwangeren im Hüftbereich beobachtet. Diese Form von Osteoporose kommt auch bei Männern im Knie- und Sprunggelenk vor und ist unter dem Begriff „Knochenmarksödem-Syndrom“ (KMÖ) bekannt. [BARTL, 2011]

Die generalisierte Form lässt sich nach dem Alter und Geschlecht des Patienten zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation folgendermaßen einteilen: Idiopathische juvenile Osteoporose (zwischen 8.-14. Lebensjahr), Idiopathische adulte Osteoporose (zwischen 30. und 50. Lebensjahr), Postmenopausale (Typ I) Osteoporose (zwischen 51. und 75. Lebensjahr) und zu guter Letzt die senile (Typ II) Osteoporose (nach dem 70. Lebensjahr). [BARTL, 2011]

Für die Praxis ist die Einteilung der Osteoporose nach der Pathogenese relevanter, deswegen werde ich darauf näher eingehen.

2.3.2 Einteilung nach der Ätiologie – Primäre und sekundäre Osteoporose

Bei der Einteilung der Osteoporose nach pathogenetischem Gesichtspunkt unterscheidet man prinzipiell zwischen primärer und sekundärer Osteoporose, wobei bei der primären Form die Ursachen für die Entstehung nicht erkennbar und bei der sekundären Form die Ursachen bekannt sind. [GASSER, 1998]

Der Grund für die Entstehung einer primären Osteoporose liegt im Knochenstoffwechsel selbst und beträgt etwa 95% aller Fälle. [JESSEL, 2005]
Bei der primären Form spielen auch genetische Faktoren eine Rolle, denn sie

treten in bestimmten Familien gehäuft auf. Bei Familien- und Zwillingsstudien wurde gezeigt, dass die Entstehung einer Osteoporose etwa mehr als 50% genetisch bedingt ist. [OBERMAYER-PIETSCH,1998] Einige Risikofaktoren begünstigen die Entstehung dieser Form. Lebensstilfaktoren wie Bewegungsmangel oder ein Ernährungsverhalten, das wenig knochenfreundlich ist, wie z.B. eine kalziumarme (<500 mg/Tag) oder Vitamin-D-arme Kost sind an erster Stelle zu nennen. Aber auch ein enormer Alkohol- und Nikotinkonsum kann zu Knochenschwund führen und die Entstehung begünstigen. [OBERMAYER-PIETSCH, 2006]

Im Gegensatz zur primären Osteoporose tritt die sekundäre Form als Begleiterscheinung anderer Erkrankungen auf. [EL-MASRY und RUF, 2013] Sie kann aber auch als Folge der Medikamente, die aufgrund der Grundkrankheit eingenommen werden müssen, begünstigt werden. Denn einige Medikamente können den Knochenmineralverlust bei der sekundären Form verstärken. Es gibt zahlreiche Ursachen, die zu einer sekundären Osteoporose führen können. Vor allem chronische Erkrankungen der Niere, Verdauungsorgane und der Leber, aber auch Krankheiten der Schilddrüse sind die Hauptauslöser einer sekundären Osteoporose. Zusammengefasst sind folgende Ursachen bzw. Erkrankungen, die eine sekundäre Osteoporose verursachen können, ausschlaggebend:

- Endokrine Erkrankungen: z.B. Anorexia nervosa, Diabetes mellitus
- Gastrointestinale Erkrankungen und Ernährung: z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie, Laktoseintoleranz, Malabsorption, chronische Lebererkrankungen
- Hämatologische Erkrankungen/Malignome: z.B. Multiples Myelom, Leukämie
- Rheumatische Erkrankungen/Medikamente: Antiepileptika

[STUPPHANN UND PIETSCHMANN, 2008]

Tabelle 2: Klassifikation der Osteoporose nach Pathogenese

Osteoporosetyp	Formen
1. Osteoporose ohne erkennbare Ursachen – Idiopathische Osteoporose (primäre Osteoporose)	Idiopathische juvenile Osteoporose
	Prämenopausal
	Postmenopausal Typ I
	Postmenopausal Typ II (Senile Osteoporose)
2. Osteoporose mit erkennbaren Ursachen – Sekundäre Osteoporose	Idiopathisch adulte Osteoporose (Mann)
	Endokrinologisch verursachte Osteoporose:
	Nutritiv bedingte Osteoporose:
	Osteoporose bei Immobilisation
	Entzündungen
	Neoplastische Erkrankungen
	Hereditäre Erkrankungen
	Rheumatische Erkrankungen

[HAHN et al., 2016; RINGE, 2003]

Die juvenile, adulte, postmenopausale und senile Form der Osteoporose zählt zu den primären Osteoporoseformen, obwohl heute bereits bei der postmenopausalen (Typ I) und senilen (Typ II) Osteoporose pathogenetische Teilfaktoren erkannt worden sind. [RINGE, 1995; GANTEN et al., 2013]

Die juvenile Osteoporose ist eine selten vorkommende Erkrankung präpubertärer Kinder, welche zwischen dem achten und vierzehnten Lebensjahr auftritt. Typische Symptome dieser Form sind starke Rückenschmerzen und Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper.

Die idiopathische adulte Osteoporose kommt überwiegend bei Männern zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr vor. Besonders im Achsenskelett kommt es zu Wirbelfrakturen. [BARTL, 2011]

Die postmenopausale Osteoporose, auch als Typ-I-Osteoporose bekannt, ist die am häufigsten vorkommende Form der Osteoporose und tritt zwischen dem

51. und 75. Lebensjahr auf. Diese Form tritt vor allem bei Frauen nach der Menopause, als Folge eines Ausfalls der Ovarfunktion, ein - daher auch der Name. Hierbei spielen die weiblichen Sexualhormone bei der Entstehung von Osteoporose eine sehr wichtige Rolle. Der weibliche Körper produziert ab einem bestimmten Alter keine Östrogene mehr. Dadurch kommt es zu einem Östrogenausfall und ein Östrogenmangel ist die Folge. Durch den Mangel an Östrogenen wird der Knochenstoffwechsel gesteigert und die Knochenmasse nimmt steigend ab (siehe Abbildung 1). Obwohl die Bezeichnung postmenopausale Osteoporose definitionsgemäß nur Frauen anspricht, kann es in seltenen Fällen auch bei Männern aufgrund eines Testosteronmangels vorkommen.

Wenn die postmenopausale Osteoporose sehr spät eintritt, geht sie stufenlos in die senile Osteoporose über. [BARTL, 2011] Die senile Osteoporose oder auch Typ-II-Osteoporose tritt vor allem nach dem 70. Lebensjahr auf und repräsentiert somit den Alterungsprozess unserer Knochen. Sie ist ebenso mit einer gesteigerten Osteoklasten-Funktion verbunden. Das heißt, im zunehmenden Alter werden die knochenabbauenden Osteoklasten durch das Parathormon im Körper verstärkt aktiviert, um den Kalziumspiegel im Blut wieder zu steigern, und der Knochen wird dadurch anfälliger (siehe Abbildung 2). Dieser Knochenschwund wird vor allem durch die Unbeweglichkeit im zunehmenden Alter verstärkt. [LEISTEN, 2010] Die senile Osteoporose kommt bei Frauen zweimal häufiger vor als bei Männern. Etwa 80% aller osteoporosebedingten Frakturen treten in diesem Altersabschnitt auf. [BARTL, 2011]

Die primäre Typ-I-Osteoporose ist die am häufigsten auftretende Form unter allen Arten. Etwa 20-40 % aller unter Osteoporose leidenden Patienten sind davon betroffen. Im Gegensatz dazu umfassen die sekundären Osteoporosen nur 5% aller Osteoporosefälle, wobei sie 20% der osteoporosebedingten Frakturen auslösen. [LANGE und LADNER, 2007]

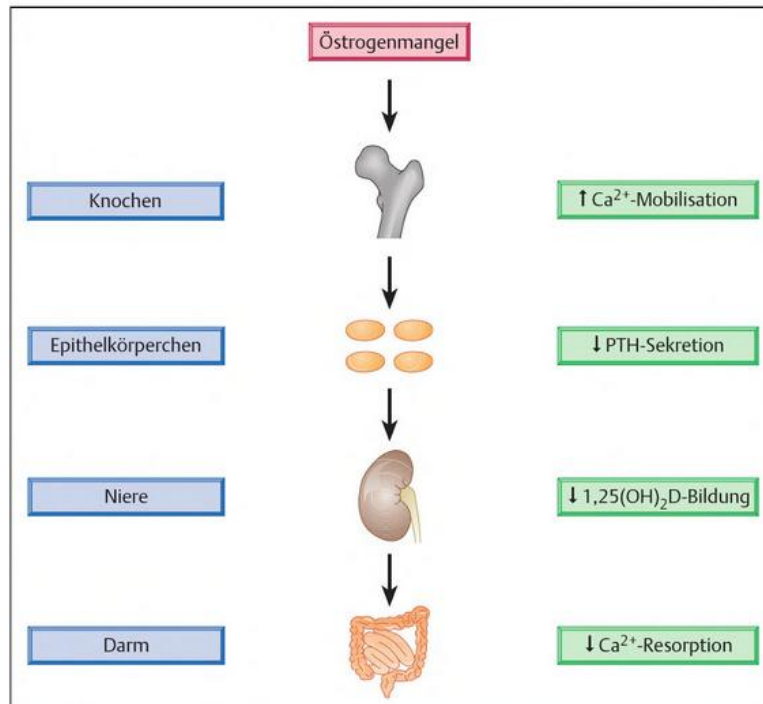


Abbildung 1: Pathogenese der postmenopausalen (Typ I) Osteoporose
[BARTL, 2011]

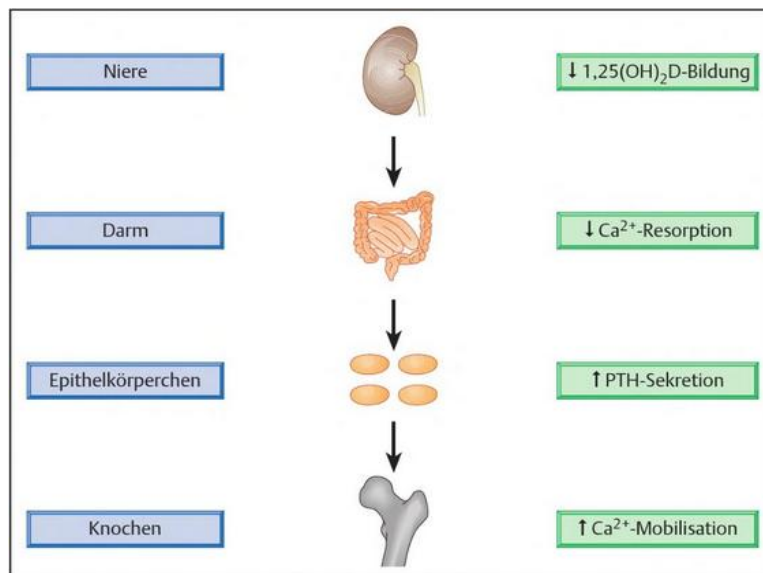


Abbildung 2: Pathogenese der senilen (Typ II) Osteoporose [BARTL, 2011]

2.4 Risikofaktoren

Bei den Risikofaktoren unterscheidet man prinzipiell zwischen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Faktoren. Zu den Risikofaktoren, die wir nicht beeinflussen können, gehören unter anderem das Geschlecht, das Alter und die erbliche Belastung. Zu den Risikofaktoren, die die Entstehung der Osteoporose begünstigen können, sind vor allem das Bewegungs- und Ernährungsverhalten und Lebensstilfaktoren wie Alkohol-, Koffein- und Nikotinkonsum zu nennen. [WEICHSELBAUM et al., 2007]

2.4.1 Ernährung

Die Ernährung spielt bei der Vorbeugung von Osteoporose eine enorm große Rolle. Eine ausgewogene, bewusste, nährstoffreiche, knochenfreundliche Ernährung unterstützt den Knochenaufbau sowie dessen Erhaltung. Wir müssen durch die Nahrung bestimmte Vitamine und Mineralstoffe aufnehmen, damit in unserem Körper biochemische Vorgänge stattfinden können. Vitamine und Mineralstoffe bilden gemeinsam mit den Enzymen und Hormonen den Grundbaustein jedes Stoffwechselvorganges. Bei einer Unterversorgung, aber auch bei einer Überversorgung mit einem Nährstoff, kann unser Körper ins Ungleichgewicht geraten. Betroffen ist damit auch unser Knochenstoffwechsel. Kalzium ist der wichtigste Baustein für den Knochen. Unser Knochen muss ausreichend mit Kalzium versorgt werden, um seine Stabilität zu bewahren. [JESSEL, 2005] Neben Kalzium ist auch eine ausreichende Protein-, Phosphor-Magnesium-, Vitamin D- und Vitamin K-Versorgung wichtig für die Knochengesundheit [IOM, 2001; 2011] Auf die Themen Kalzium, Vitamin D und Vitamin K werde ich später noch näher eingehen.

2.4.2 Bewegungsmangel

Regelmäßige und gezielte körperliche Aktivität ist eine der wichtigsten Faktoren bei der Osteoporose-Vorbeugung, denn Bewegung wirkt sich positiv auf die Knochen aus. Vor allem bei Jugendlichen führt eine regelmäßige körperliche Aktivität zur Formung und Kräftigung des Skeletts, aber auch bei älteren Menschen kann regelmäßige Bewegung den Knochenabbau verringern.

[DOBNIG und WIPLER, 2002] Studien haben gezeigt, dass immobile Patienten deutlich mehr an Knochenmasse verlieren. Unbeweglichkeit sollte deshalb so gut es nur geht vermieden werden, denn Muskeln und Sehnen senden während der Bewegung positive Reize auf den Knochen aus und dadurch wird der Knochenaufbau verstärkt. [KANIS et al., 2013] Insbesondere Aerobic, Krafttraining, Gewichtheben und Wandern sollen zur Erhöhung der Knochenmineraldichte bei postmenopausalen Frauen beitragen. [BONAIUTI et al., 2002] Durch eine ausreichende körperliche Betätigung wird zudem auch das Sturz- und Frakturrisiko reduziert. Dies ist damit zu begründen, dass durch Sport die Muskelmasse erhöht und das Gleichgewicht sowie die Koordination deutlich verbessert werden. [WEICHSELBAUM et al., 2007]

Tabelle 3: Risikofaktoren der primären Osteoporose [LEITZMANN et al., 2009]

nicht beeinflussbare Risikofaktoren	beeinflussbare Risikofaktoren
Genetik: frühe Menopause, familiäre Knochen- und Skeletterkrankungen.	Ernährung: wenig Vitamin D, Kalzium, Vitamin K und zu viel Phosphat und Protein
Ethnische Zugehörigkeit: europäische Abstammung	Lebensstilfaktoren: Alkohol, Koffein, Nikotin
Geschlecht: weiblich	Aktivität: geringe körperliche Aktivität, Immobilität, überwiegend sitzende Tätigkeit
Alter: hoch	Östrogene: Östrogenmangel durch Hochleistungssport oder Anorexia nervosa
Aktivität: Bettlägerigkeit	Medikamente: Glukokortikoide, Antiepileptika
Körperbau: grazil, niedriges Körpergewicht (BMI <20kg/m ²)	

2.5 Krankheitsbild Osteoporose

Anfangs ist das Krankheitsbild der Osteoporose klinisch stumm. Die ersten Zeichen einer Osteoporose sind meistens Schwächegefühl im Rückenbereich. Erst mit der Zeit entwickeln sich dann bei Osteoporose-Patienten starke Rückenschmerzen und ein Rundrücken (Kyphose), im Volksmund meistens unter Witwenbuckel bekannt (siehe Abbildung 4), kann später die Folge sein. [SZWILLUS und SEMLER, 2006] Durch die Verformung der Wirbelkörper kommt es zu einer osteoporotischen Wirbelsäulenverkürzung und die Körpergröße nimmt kontinuierlich ab. Aufgrund dieser Verkürzung im Wirbelkörper treten bei Patienten Hautfaltungen im Rückenbereich auf. Die Haut, welche sich selbst nicht verkürzt, fällt entlang der Wirbelsäule seitlich in Falten runter. Dies wird als das Tannenbaumphänomen (siehe Abbildung 5) deklariert, weil die entstehenden Hautfalten an der Wirbelsäule einem Tannenbaum ähneln. [ANDREAE et al., 2011]



Abbildung 3: Darstellung der Entstehung von Osteoporoseschmerzen

[ANDREAE et al., 2011]



Abbildung 4: Rundrücken

[ANDREAE et al., 2011]



Abbildung 5: Tannenbaumphänomen

2.6 Epidemiologie

2.6.1 International

In den letzten Jahren ist die Prävalenz der Osteoporose und der damit verbundenen Frakturen stark gestiegen. Die Gründe dafür sind einerseits die demographische Veränderung und andererseits die Zunahme von Risikofaktoren für Osteoporose. [WEICHSELBAUM et al., 2007]

Eine Datenerhebung aus dem Jahr 2010 gibt an, dass EU-weit insgesamt 27,5 Millionen Menschen an einer Osteoporose leiden. Die Mehrheit davon mit 22 Millionen sind Frauen. Die Anzahl der Betroffenen an osteoporosebedingten Fragilitätsfrakturen liegt bei 3,5 Millionen, davon 620.000 Oberschenkelhalsfrakturen (=Hüftfraktur), 520.000 vertebrale Frakturen (=Wirbelfraktur), 560.000 Radiusfrakturen (=Unterarmfraktur) und 1,8 Millionen andere Frakturen. [SVEDBOM et al., 2013] Dies verursachte wirtschaftliche Kosten von etwa 37 Milliarden Euro. Im Jahre 2025 schätzt man eine Erhöhung der Summe um etwa 25%. [SVEDBOM et al., 2013]

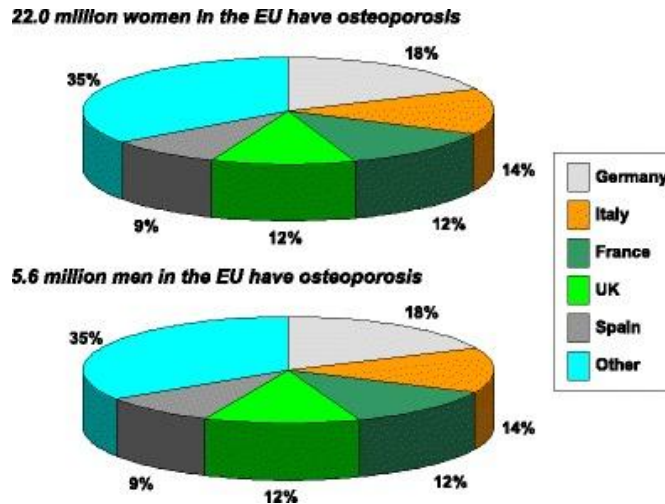


Abbildung 6: Die Prävalenz-Verteilung der Osteoporose in den Europäischen Ländern, mit zusätzlicher Unterteilung der 5 Länder mit der höchsten Populationsrate in 2010 [HERNLUND et al., 2013]

Weiters sind in den europäischen Ländern (siehe Abbildung 7) etwa 183 Millionen Menschen durch Osteoporose gefährdet. Mit 33 Millionen befindet sich Deutschland auf Platz eins. [HERNLUND et al., 2013]

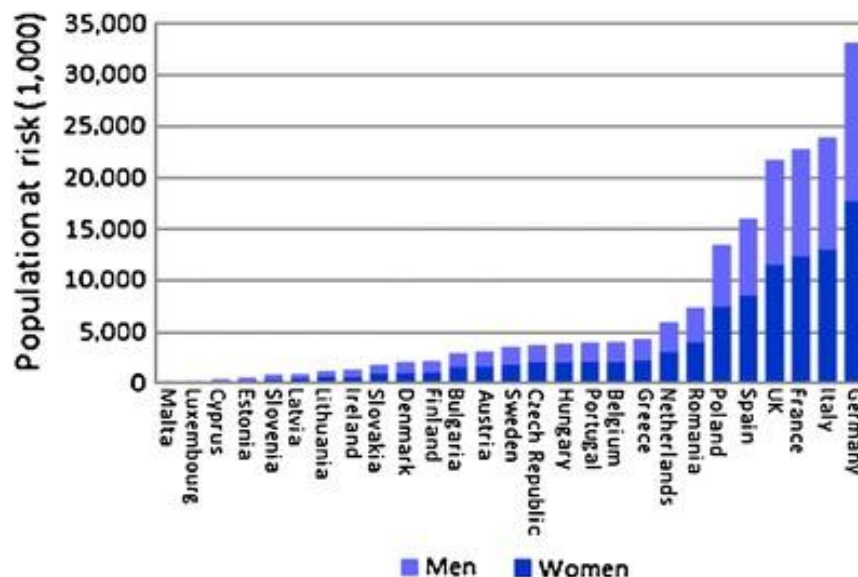


Abbildung 7: Population unter Risiko: Die Anzahl der Frauen und Männer ab dem 50. Lebensjahr in den jeweiligen Ländern pro 1000 der untersuchten Bevölkerung [HERNLUND et al., 2013]

2.6.2 Österreich

Die Prävalenzerhebung von Osteoporose in Österreich basiert größtenteils auf Krankenhausentlassungsstatistiken und ist demnach nur als Schätzung zu betrachten. Die Daten für die Erhebung beruhen überwiegend auf einer aktuellen internationalen Prävalenzerhebung. Vor allem die deutsche Bevölkerung wird dabei herangezogen, weil sie der österreichischen Bevölkerung demografisch ähnelt. Daher werden nach dieser Methode rund 740.000 Osteoporose-Betroffene, die überwiegend über 50 Jahre alt sind, für das Jahr 2007 geschätzt. Von diesen 740.000 sind 617.000 Frauen betroffen. [WEICHSELBAUM et al., 2007; HAUSSLER et al., 2007] In Österreich gibt es kein Register für Osteoporose, deswegen werden in Krankenhäusern Statistiken von Oberschenkelhalsbrüchen für die Verbreitung der Osteoporose herangezogen. [GESUNDHEITSBERICHT WIEN, 2010] Auf diesem Weg wurden für das Jahr 2007 etwa 3.000 Patienten mit der Diagnose eines Oberschenkelhalsbruchs in Wiener Akutkrankenanstalten belegt. So beträgt die Anzahl der Entlassungsdiagnosen mit Schenkelhalsfraktur für Patienten mit Hauptwohnsitz Wien für das Jahr 2007 1.678, für petrochantäre Frakturen (Knochenbruch des Oberschenkelknochens) 1.426, also beträgt die Anzahl insgesamt 3.104. [GESUNDHEITSBERICHT WIEN, 2010]

Die folgende Statistik von STATISTIK AUSTRIA zeigt an, dass die Frauen deutlich mehr (fast 76%) von einem Oberschenkelhalsbruch betroffen sind.



Quelle: STATISTIK AUSTRIA, Direktion Bevölkerung: Sonderauswertung; eigene Berechnungen.

Abbildung 8: Oberschenkelhalsbrüche <S72.0-72.1> als Hauptdiagnose in Wiener Akutkrankenanstalten, 2001-2007, nach Geschlecht (Eigene Berechnung nach: Statistik Austria) [GESUNDHEITSBERICHT WIEN, 2010]

Bei einer weiteren Grafik von STATISTIK AUSTRIA ist zu erkennen, dass ältere Menschen, im Alter von 65 Jahren, sichtlich mehr an einem Oberschenkelhalsbruch leiden. Prozentuell gesehen, wären es etwa 80% aller Oberschenkelhalsbruch-Patienten.

Oberschenkelhalsbrüche (<S72.0–S72.1>) als Hauptdiagnose in Wiener Akutkrankenanstalten, 2007, nach Alter und Geschlecht

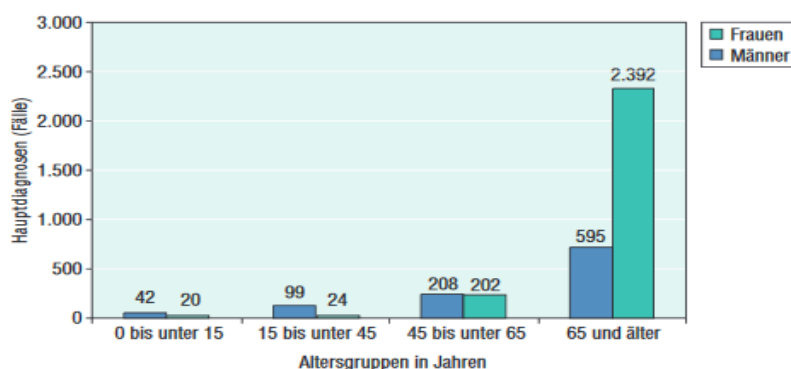


Abbildung 9: Oberschenkelhalsbrüche <S72.0-72.1> als Hauptdiagnose in Wiener Akutkrankenanstalten, 2007, nach Alter und Geschlecht (Eigene Berechnung nach: Statistik Austria) [GESUNDHEITSBERICHT WIEN, 2010]

Betrachtet man die Prävalenzerhebung von Osteoporose nach den Bundesländern, so ist die Osteoporose bei Männern am häufigsten in der Steiermark und bei den Frauen in Wien. (siehe Abbildung 10 und 11) [WEICHSELBAUM et al., 2007].

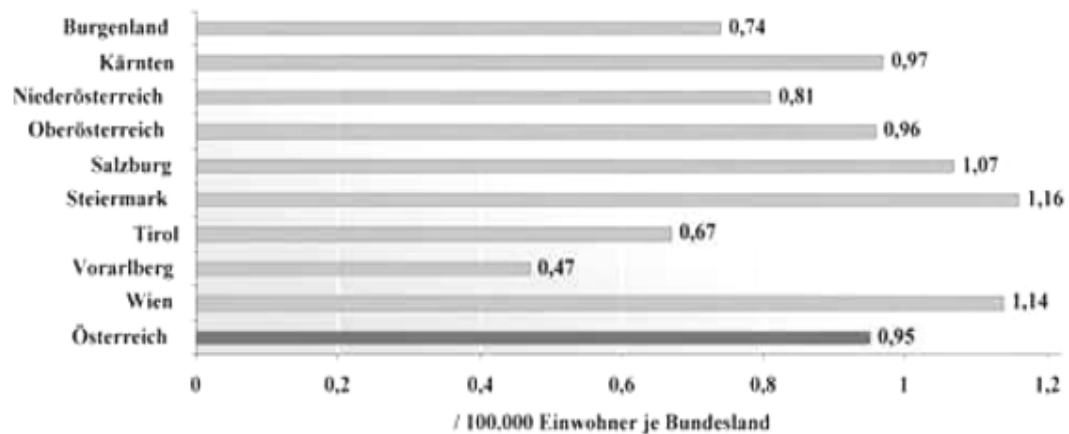


Abbildung 10: Spitalsentlassungen von männlichen Fällen mit Osteoporose als Haupt- oder Nebendiagnose als Anteil an allen Krankenhausentlassungen nach Bundesland [WEICHSELBAUM et al., 2007]

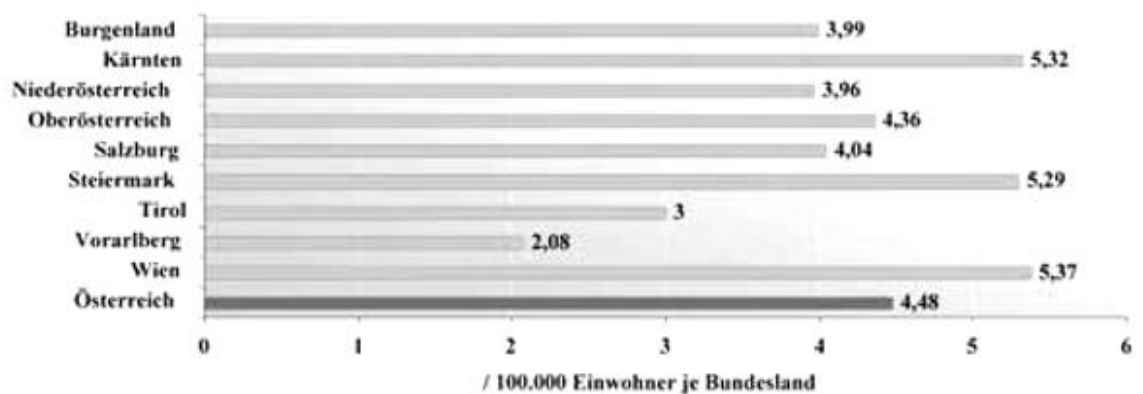


Abbildung 11: Spitalsentlassungen von weiblichen Fällen mit Osteoporose als Haupt- oder Nebendiagnose als Anteil an allen Krankenhausentlassungen nach Bundesland [WEICHSELBAUM et al., 2007]

Ein Report von Svedbom et al. aus dem Jahr 2013 gibt nach einer Datenerhebung von 2010 schätzungsweise an, dass das Risiko an Osteoporose gefährdeten Männern und Frauen, im Alter von ≥ 50 Jahren, der österreichischen Bevölkerung bei 1.381.000 und 1.660.000 liegt. (siehe Abbildung 12). [SVEDBOM et al., 2013]

Age (years)	Women	Men	All
50–59	556,000	545,000	1,101,000
60–69	477,000	435,000	912,000
70–79	351,000	275,000	626,000
80–89	238,000	116,000	354,000
90+	38,000	10,000	48,000
50+	1,660,000	1,381,000	3,041,000

Abbildung 12: Bandbreite des osteoporosegefährdeten Bevölkerungsanteils an Frauen und Männern ab dem 50. Lebensjahr in Österreich, 2010 [SVEDBOM et al., 2013]

Die Anzahl der an Osteoporose betroffenen Individuen – definiert nach den WHO-Klassifikationskriterien – beträgt schätzungsweise 460.000 (siehe Abbildung 13). [SVEDBOM et al., 2013]

Age (years)	Women	Men
50–54	19,026	7,525
55–59	24,384	8,540
60–64	34,320	12,992
65–69	47,874	15,614
70–74	54,684	12,636
75–79	58,125	11,639
80+	130,272	20,916
50+	368,685	89,862

Abbildung 13: geschätzte Anzahl aus 2010 von Frauen und Männer mit einer Osteoporose (definiert als T-Wert von $\leq -2,5$ SD) in Österreich ab dem 50. Lebensalter [SVEDBOM et al., 2013]

Es wurde für das Jahr 2010 die Anzahl der Fragilitätsfrakturen in Österreich bei etwa 87.000 geschätzt, davon 16.000 Hüftfrakturen, 13.000 Wirbelkörperfrakturen, 13.000 Unterarmfrakturen und 44.000 andere Knochenbrüche. [SVEDBOM et al., 2013]

2.7 Diagnostik

Wie bei den meisten Erkrankungen ist auch bei der Osteoporose für eine gezielte Behandlung eine frühzeitige Erkennung erforderlich. Bevor die Krankheit schon aufgetreten ist, ist es wichtig über die Stärken und Schwächen unseres Knochens Bescheid zu wissen, um dementsprechend auch frühzeitig vorbeugen zu können. Diesbezüglich ist es bedeutsam, über unsere Knochenmasse und Knochenverluste Auskunft zu erlangen. [BARTL, 2011] In diesem Kapitel werde ich auf die Messmethoden von Osteoporose näher eingehen. Hierbei werde ich mich vor allem an die neuen Leitlinien des DVO (Dachverband Osteologie) 2014 orientieren.

2.7.1 Anamnese

Bei der Diagnose wird zu Beginn mit der Erhebung der Krankheitsgeschichte gestartet. Wie vorhin im Kapitel „Krankheitsbild Osteoporose“ beschrieben, verläuft die Osteoporose meist unbemerkt und weist im Anfangsstadium kaum Symptome auf. Deshalb ist es wichtig, diesbezüglich beim Arzt eine Osteoporose-Kontrolle durchführen zu lassen.

Rückenschmerzen gehören zu den meisten Ursachen für einen Arztbesuch. Dies kann ein Anzeichen für eine Osteoporose sein. Bei der Osteoporoseanamnese werden alle charakteristischen Merkmale und Risikofaktoren für eine Osteoporose in einem Arzt-Patienten-Gespräch besprochen und protokolliert. Hierbei gibt es besondere Anhaltspunkte wie vorhandene Beschwerden, Schmerzen, bekannte Osteoporosefälle in der Familie, Gewichts- und Größenentwicklung, bestehende Erkrankungen (Schilddrüsenstörung), Essgewohnheiten, Lebensstilfaktoren und körperliche Aktivitäten, an welchen sich der Arzt orientiert (siehe Anamnesebogen: Osteoporose Erstdokumentation). Bei der Schmerzanamnese wird darauf geschaut, wo und zu welcher Uhrzeit die Schmerzen auftreten. Neben der Schmerzanamnese ist es auch wichtig, eine Ernährungsanamnese zu erheben. Durch diese wird beobachtet, welche Ernährungsform der Patient bevorzugt, z.B. vegane oder vegetarische Kost bzw. ob der Patient eine Fehl- oder eine Mangelernährung aufweist.

Die DVO hat gemeinsam mit REKO (Regionaler Experten-Kreis Osteoporose) einen Patientenfragebogen und eine Erstdokumentation der Osteoporose (siehe Anamnesebogen: Osteoporose Erstdokumentation; Osteoporose – Risikofragebogen für Patienten) erstellt, um die Erhebung der Anamnese zu unterstützen. [DVO, 2014; EL-MASRY und RUF, 2013; BARTL, 2011]

Osteoporose Erstdokumentation Anamnese

PatientenIn:

Arzt (Stempel)

Osteoporose - Risikofaktoren (bei * siehe auch Angaben auf dem Patientenfragebogen)

Osteoporose ist bekannt *	Wenn „Ja“ seit wie vielen Jahren _____	☐ Ja	☐ Nein
Postmenopausal	Wenn „Ja“ seit wie vielen Jahren _____	☐ Ja	☐ Nein
Östrogenexpositionszeit unter 30 Jahre *		☐ Ja	☐ Nein
Osteoporose in der Familie *		☐ Ja	☐ Nein
Einnahme von Antiepileptika *		☐ Ja	☐ Nein
Einnahme von Schilddrüsenhormontabletten *		☐ Ja	☐ Nein
Einnahme von Kortisonpräparaten *		☐ Ja	☐ Nein
sicher pathogene Langzeitdosis (>7,5 mg/d Prednison-Äquivalent)		☐ Ja	☐ Nein
Einnahme von Antikoagulantien *		☐ Ja	☐ Nein
Akute / exazerbierte Rückenschmerzen * (als Frakturhinweis)		☐ Ja	☐ Nein
Zu wenig Milchprodukte in der Ernährung *		☐ Ja	☐ Nein
Laktoseintoleranz		☐ Ja	☐ Nein
Regelmäßiger Alkoholkonsum *		☐ Ja	☐ Nein
Nikotinabusus *		☐ Ja	☐ Nein
Abnahme der Körpergröße * (> 4cm seit dem 25.Lebensjahr oder in jüngster Zeit) .		☐ Ja	☐ Nein
Gewichtsabnahme * (> 10% seit dem 25.Lebensjahr oder in jüngster Zeit)		☐ Ja	☐ Nein
Verminderte körperliche Aktivität *		☐ Ja	☐ Nein
Einschränkung der körperlichen Beweglichkeit *		☐ Ja	☐ Nein
Erhöhtes Sturzrisiko *		☐ Ja	☐ Nein
Diabetes mellitus Typ I		☐ Ja	☐ Nein

Angaben zu Knochenbrüchen

Frakturen nach dem 50.Lebensjahr * ☐ Ja ☐ Nein

Wenn „Ja“ Lokalisation, Jahr und Ursache der Fraktur:

Ort	Jahr	Ursache	Ort	Jahr	Ursache
☐ Wirbelkörper			☐ Humerus		
☐ Oberschenkelhals			☐ Rippe		
☐ Unterarm			☐ Unterschenkel		
☐ andere Knochen					

Ursache der Fraktur : S = spontan B = Bagateltrauma U = Unfall, schwerer Sturz

Klinische Befunde :

Aktuelles Gewicht _____ kg Body Mass Index _____ kg/m²

Aktuelle Größe _____ cm

Maximale Größe _____ cm Größenabnahme _____ cm

Rundrücken / Kyphose / Fichtenbaumphänomen ☐ Ja ☐ NeinLokalisierbarer Schmerz ☐ Ja ☐ Neinbei „Ja“ Lokalisation angeben ☐ HWS ☐ BWS ☐ LWS ☐ Sakrum

Osteoporose - Risikofragebogen für Patienten (Seite 1)

Sehr geehrte Patientin ! Sehr geehrter Patient !

Der folgende Fragebogen soll helfen, Ihre Knochen-Gesundheit zu ermitteln. Bitte beantworten Sie deshalb die folgenden Fragen, die zur Beurteilung Ihres Osteoporose-Risikos dienen. Alle Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Name: _____ Vorname : _____
Geboren am: _____. _____. 19 ____ Alter ____ Jahre Geschlecht: männlich ☐ weiblich ☐

Ist bei Ihnen eine Osteoporose bekannt ? ☐ Ja ☐ Nein
Wenn ja: seit ____ Jahren

Regelblutung bei Frauen

- Wie alt waren Sie bei der 1. Regel ? _____ Jahre
- Wie alt waren Sie bei der letzten Regelblutung? _____ Jahre

Gibt es Osteoporose in Ihrer Familie? ☐ Ja ☐ Nein ☐ unbekannt
Hat bzw.hatte Ihre Großmutter / Mutter / Schwester / Bruder eine Osteoporose, einen krummen Rücken / einen Unterarm-, Wirbel- oder Schenkelhalsbruch? (Bitte zutreffendes unterstreichen)

Leiden Sie an einer der folgenden Erkrankungen:

- an einer Schilddrüsenerkrankung, wegen der Sie Tabletten einnehmen ? ☐ Ja ☐ Nein
- an chronischem Durchfall ? ☐ Ja ☐ Nein
- an einem entzündlichem Gelenksrheumatismus? ☐ Ja ☐ Nein
- an einem Anfallsleiden (Epilepsie) / nehmen Sie deswegen Tabletten? ☐ Ja ☐ Nein

Einnahme von Kortisonpräparaten?

- Nehmen oder nahmen Sie häufig Cortison - Präparate ein? ☐ Ja ☐ Nein ☐ unbekannt
- z.B. wegen Allergie, Rheuma, Asthma, wegen einer Transplantation

Nehmen Sie blutgerinnungshemmende Medikamente ein? ☐ Ja ☐ Nein

Milchprodukte in Ihrer Ernährung

- Trinken Sie täglich ca. ½ Liter Milch oder Joghurt ? ☐ Ja ☐ Nein
- Essen Sie täglich ca. 2 Scheiben Käse? ☐ Ja ☐ Nein

Regelmäßiger Alkoholkonsum?

- Trinken Sie täglich mehr als 2 Gläser eines alkoholischen Getränkes ☐ Ja ☐ Nein

Regelmäßiger Tabakkonsum?

- Rauchen Sie täglich 20 Zigaretten oder mehr? ☐ Ja ☐ Nein

Haben Sie Rückenschmerzen?

- beim Tragen oder Heben, beim längeren Stehen, Sitzen oder Laufen ? ☐ Ja ☐ Nein
- Sind diese Rückenschmerzen neu / haben sich akut verschlechtert? ☐ Ja ☐ Nein

Ihre Körpergröße

- Was war Ihre maximale Körpergröße? _____ m
- Sind Sie in den letzten Jahren kleiner geworden ? ☐ Ja ☐ Nein
wenn ja: um _____ cm

Osteoporose - Risikofragebogen für Patienten (Seite 2 von Pat.)

Ihr Körpergewicht

- Was war Ihr höchstes Gewicht? im Alter von _____ Jahren _____ kg
 - Haben Sie in den letzten 2 Jahren an Gewicht abgenommen? ☐ Ja ☐ Nein
 wenn ja: um wie viele kg _____ ?

Wie aktiv sind Sie körperlich ?

- verlassen Sie (fast) täglich länger als 1 Stunde Ihre Wohnung zum
 Einkaufen oder Wandern, Radfahren, Gartenarbeit u.a. ☐ Ja ☐ Nein
 Machen Sie Gymnastik, Sport u.a.m.? ☐ Ja ☐ Nein
 Wenn ja: wie oft pro Woche: _____

Ist Ihre Beweglichkeit eingeschränkt?

- Sind Sie gehbehindert? ☐ Ja ☐ Nein
 - Benutzen Sie eine Gehhilfe? ☐ Ja ☐ Nein
 - Haben Sie Probleme mit Ihren Füßen? ☐ Ja ☐ Nein

Fragen zu Ihrem Sturzrisiko:

- Sind Sie innerhalb des letzten Jahres gestürzt ? ☐ Ja ☐ Nein
 - Leiden Sie an Schwindel? ☐ Ja ☐ Nein
 - Hatten Sie einen Schlaganfall ? ☐ Ja ☐ Nein
 - Nehmen Sie Schlaf- oder Beruhigungsmittel ein? ☐ Ja ☐ Nein
 - Sehen Sie schlecht? (z.B. sehr starke Brille, Stabsehen, einäugig) ☐ Ja ☐ Nein

Fragen zu Ihren Knochenbrüchen

Hatten Sie seit dem 50. Lebensjahr einen Knochenbruch? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn „Ja“, welchen und wann:

Wirbelkörper mit _____ Jahren
 Rippe..... mit _____ Jahren
 Schenkelhals mit _____ Jahren
 Unterschenkel..... mit _____ Jahren
 Oberarm..... mit _____ Jahren
 Unterarm mit _____ Jahren
 anderer Knochen: _____ mit _____ Jahren

Wodurch kam es zu diesem Knochenbruch (bzw. Knochenbrüchen)?

- ☐ ohne besondere Ursache, im Alltagsleben (z.B. beim Heben, Tragen, Laufen, Ausrutschen, Stolpern u.ä.)
☐ durch schweren Sturz, z.B. durch Sturz von der Leiter, vom Stuhl, auf der Treppe, vom Baum..
☐ durch einen Unfall, z.B. Verkehrsunfall

Nehmen Sie derzeit Medikamente ein? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja: welche?

Mit der Erfassung dieser Daten in der Praxisdokumentation bin ich einverstanden

Datum: _____ Unterschrift: _____

2.7.2 Klinische Untersuchung

Neben den oben beschriebenen Anhaltspunkten wird bei der klinischen Untersuchung auf das äußere Erscheinungsbild geschaut. Das heißt, es dient der Identifizierung bereits eingetretener Veränderungen. Wichtig hierbei ist auch zu prüfen, ob die Proportion des Körpers stimmt. Dabei wird besonders auf den Abstand bzw. auf die Verringerung zwischen dem Becken und dem Rippenbogen Wert gelegt (auch als Crista-Costa-Abstand bekannt). [DIMA, 2006] Bei der Überprüfung der Körperproportion werden die jetzige (momentane) und die alte Körpergröße und das Körpergewicht des Patienten betrachtet. [BARTL, 2011] Denn ein signifikanter Körpergrößenverlust ist ein Anzeichen für eine Osteoporose. [EL-MASRY und RUF, 2013]

Durch ein oder mehrere Deformationen des Wirbelkörpers strahlt diese auf die gesamte Wirbelsäule aus, welche sich aufgrund des Höhenverlustes des eingebrochenen Wirbelteiles verkürzt. [EL-MASRY und RUF, 2013]

Bei mehreren Einbrüchen des Wirbelkörpers kommt es zu einer Kyphose (Rundrücken) der Brustwirbelsäule, was im Volksmund auch unter dem Begriff Witwenbuckel bekannt ist, und der Patient ist somit nicht mehr in der Lage, die aufrechte natürliche Körperhaltung wieder einzunehmen. [ARZNEI UND VERNUNFT, 2010; EL-MASRY und RUF, 2013] Die Osteoporosepatienten leiden am meisten unter folgenden Knochenbrüchen: Wirbelkörperbrüche bzw. Einbrüche, Oberschenkel- und Oberschenkelhalsbrüche, Fraktur der Speiche, Fraktur des Oberarmkopfs, Beckenbrüche. [EL-MASRY und RUF, 2013]

Neben diesen Punkten wird auch die allgemeine körperliche Beweglichkeit kontrolliert. Der sogenannte, durch DVO im Jahre 2009 erstellte „Timed up and go Test“ oder „Chair rising Test“ (siehe Abbildung 14) ermöglicht es, die Beweglichkeit bzw. die Koordination und die Muskelkraft des Betroffenen zu messen und zu beurteilen. Die meisten Osteoporose-Patienten sind in ihrer Mobilität durch die von der Krankheit verursachten Schmerzen eingeschränkt. [ARZNEI UND VERNUNFT, 2010]

Das Tannenbaumphänomen und das sogenannte „Osteoporose-Bäuchlein“ sind charakteristische Osteoporose-Erscheinungsbilder. [DIMA, 2006; BARTL, 2011]

„Chair-rising-Test“: Dieser Test prüft vorwiegend die Kraft der unteren Extremitäten

Ausrüstung: Stuhl (46 cm) ohne Armlehne, Stoppuhr

Test: Zeit, die Patient braucht, um so rasch als möglich 5x hintereinander, ohne sich mit den Armen abzustützen, vom Stuhl komplett aufzustehen und sich wieder zu setzen. Wenn möglich, sollten dabei die Arme vor der Brust gekreuzt werden. Im Stehen müssen die Beine vollständig gestreckt werden.

Ergebnis:

bis 10 Sek. keine kraftbedingte Gangunsicherheit wahrscheinlich

über 11 Sek. Gangunsicherheit wahrscheinlich.

„Timed up & go“ = TUG: zur Beurteilung der funktionellen Leistung, Mobilität und des Sturzrisikos bei gehfähigen, geriatrischen Patienten

Ausrüstung: Stuhl mit Rücken- und Armlehne, Sitzhöhe 46 cm; Stoppuhr

Test: Zeit, die Patient braucht, um sich vom Stuhl zu erheben, 3 m zu gehen – wenn nötig mit Gehhilfe – eine 180 Grad Wende durchzuführen, zurück zum Stuhl zu gehen und die Ausgangsposition wieder einzunehmen.

Ergebnis:

bis zu 10 Sek. keine Mobilitätseinschränkung

11-29 Sek.: Interpretation nur in Zusammenschau mit weiteren Parametern möglich

ab 30 Sek. Mobilitätseinschränkung und Sturzgefährdung

Abbildung 14: Chair-rising-Test und Time up & go Test

[ARZNEI UND VERNUNFT, 2010]

2.7.3 Röntgenuntersuchung

Die Anwendung dieser Methode ist erst dann sinnvoll, wenn die Knochensubstanz des Betroffenen bereits 30-40% abgenommen hat. Das heißt, diese Methode ist für eine Frühdiagnose nutzlos. Wertvoll ist sie jedoch, um abgelaufene Knochenbrüche oder Einbrüche zu diagnostizieren. [BARTL, 2011]

2.7.4 Knochendichtemessung

Die einzige Methode Osteoporose früh zu diagnostizieren, also bevor Frakturen aufgetreten sind, ist die Ermittlung der Knochendichte. Bei einer Knochendichtemessung („Bone Mineral Density Test“, kurz BMD) wird die Knochendichte in verschiedenen Zonen des Skeletts bestimmt und somit ermöglicht dieser Test auch eine Frühaussage über spätere Frakturrisiken. Schon eine Verringerung der Knochendichte um nur 10% kann das Frakturrisiko in der Wirbelsäule um das Zweifache erhöhen. Bei bereits aufgetretenen Frakturen wird diese Methode ebenfalls eingesetzt um den Schweregrad festzustellen. Sie gibt somit die Rate der Knochenverluste, auch

Progression genannt, in Kontrollmessungen an. Durch die Knochendichtemessung kann man sowohl die Wirksamkeit als auch die Erfolglosigkeit einer Behandlung protokollieren. [BARTL, 2011]

2.7.4.1 DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry)

Der Goldstandard unter den Knochendichtemessungen ist die Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie - DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry). Diese Methode wird vor allem von der WHO und vom Dachverband Osteologie empfohlen. Diese Standardmethode ist die von der WHO, der ESCEO, der IOF und dem DVO als einzige anerkannte Methode für die Definition von Osteoporose und für die Stellung der Therapieindikation. Die Knochendichtemessung erfolgt mindestens an zwei verschiedenen Körperregionen. [DVO, 2014] Prinzipiell erfolgt die Messung im Bereich der Lendenwirbelsäule von L1-L4 und der Hüfte. Die Messung des Knochenmineralgehaltes erfolgt in Gramm bzw. die Knochenmineraldichte in g/cm^2 oder in g/cm^3 . [BARTL, 2011] Das Messergebnis wird beeinflusst durch den Knochenmineralgehalt und durch den Knochendurchmesser. [ARZNEI UND VERNUNFT, 2010] Es gibt zwei wichtige Parameter für die Knochendichtemessung. Man unterscheidet zwischen dem T-Score und Z-Score. Angegeben werden die Messergebnisse in T-Scores. Der T-Score gibt an, wie sich die individuelle Knochendichte im Vergleich zum Durchschnittswert junger Erwachsener desselben Geschlechts verhält. Der T-Score wird in Standardabweichungen (SD) angegeben. Der Z-Score hingegen vergleicht die individuellen mit den durchschnittlichen Werten derselben Altersgruppe und des gleichen Geschlechts. [GÖTTE und DUBS, 2002] Damit die Messung so genau und zuverlässig wie möglich gemacht wird, muss man auf besondere Punkte achten. Das Messgerät soll regelmäßig geeicht werden. Die Genauigkeit hängt auch vom DXA-Messgerät ab. Hierbei unterscheidet man zwischen der alten Pencil-Beam-Technik, die mit einem gebündelten Röntgenstrahl und zwischen der neuen Fan-Beam-Technik, die durch einen fächerförmigen Röntgenstrahl arbeitet. [KACABASHI, 2008] Es gibt zahlreiche positive Aspekte, warum diese Methode bevorzugt wird. Die Messung erfolgt schnell,

kostengünstig und ist das derzeitig genaueste Verfahren. Sie ist weder invasiv, noch stellt sie eine Belastung für den Patienten dar. Die Strahlenbelastung ist im Gegensatz zu einer normalen Röntgenaufnahme sehr gering. Kurz gesagt: die DXA-Knochendichtemessung ist derzeit die einzig anerkannte Methode, um eine zuverlässige langzeiteffektive Osteoporose-Therapie zu decken. [BARTL, 2011]

Nach der Definition der WHO liegt eine Osteoporose erst dann vor, wenn der T-Score $< -2,5$ ist. Der Normalbereich liegt dann von, wenn der T-Wert höher als -1 ist. [World Health Organisation, 2007]



Abbildung 15: DXA-Messgerät

2.7.4.2 QCT – quantitative Computertomografie

Neben der DXA-Methode kann eine Knochendichtemessung auch mit der quantitativen Computertomografie oder kurz QCT erfolgen. Sie zählt ebenso zu den Standardmethoden in der Osteodensitometrie, wird jedoch wegen einer höheren Strahlenbelastung weniger angewandt. Es werden zwei bis drei Wirbelkörper im Bereich der 12. Brustwirbelsäule bis zur 3. Lendenwirbelsäule, aber auch die Hüfte als Messort herangezogen und ausgewertet. Angegeben wird die Knochenmineraldichte in mg/cm^3 . [BRÜCKLE, 2014]

Um die Knochenmineraldichte poröser Knochen der Wirbelsäule zu bestimmen, eignet sich diese Methode am besten. Aufgrund der hohen Strahlenbelastung ist dieses Verfahren jedoch für häufige Kontrollmessungen nicht zweckvoll. „Zu Beginn der Untersuchung wird zur Festlegung der Schichtebenen ein seitliches digitales Radiogramm der Lendenwirbelsäule angefertigt. Anhand dieses Bildes werden die Schichtebenen im 1.-3. Lendenwirbelkörper festgelegt. 2-Spektren-Untersuchungen vermindern den „Fettfehler“ um den Faktor 4. Die gemessenen und mit einem Kalibrierphantom verglichenen Werte können und dürfen nicht als T-Score angegeben werden, sondern werden als Maße an Hydroxylapatit (HA) Volumeinheiten berechnet:

- Normal: $> 120 \text{ mg HA/cm}^3$
- Osteopenie: $80\text{-}120 \text{ mg HA/cm}^3$
- Osteoporose: $< 80 \text{ mg HA/cm}^3$

[BARTL, 2011]

Aufgrund der individuellen Veränderlichkeit des Knochenfettwertes entstehen relativ hohe Messfehler. [HEPP, 2004] Laut Bartl müssen mehr als 60% aller mit QCT festgestellten Diagnosen durch die DXA-Messungen verbessert werden. [BARTL, 2011]

2.7.5 Basislabor

Das sogenannte Basislabor ermöglicht es primäre und sekundäre Osteoporose zu unterscheiden. [GASSER, 1998] Nach den deutschen DVO-Leitlinien werden beim Basislabor folgende Parameter erhoben, um sekundäre Osteoporose-Ursachen ausschließen zu können: Serum-Kalzium, Serum-Phosphat, Alkalische Phosphatase, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutbild, Kreatinin, Gesamteiweiß oder Albumin, Gamma-GT, TSH (Thyreotropin) und Testosteron bei Männern. [DVO, 2014]

3 Vitamin D (Calciferole)

Im eigentlichen Sinne handelt es sich beim Vitamin D um kein Vitamin, da es kein wörtlich essentieller Nährstoff ist.

Das Besondere an Vitamin D ist, dass der menschliche Körper es selbst durch Sonneneinstrahlungen in der Haut herstellen kann. [ELMADFA UND LEITZMANN, 2015]

Die D-Vitamine oder Calciferole leiten sich von den Steroiden ab und nach physiologischer Betrachtung ist es ein Hormon der Niere und gehört somit biochemisch zur Gruppe der Steroidhormone. [HEINRICH et al., 2014] Nach seiner Entdeckung im Jahre 1918 wurde es irrtümlich den Vitaminen zugeordnet und ist heute noch in allen Büchern unter den fettlöslichen Vitaminen zu finden. [RINGE, 2003]

Es gibt sehr viele Verbindungen, die zur Vitamin-D-Gruppe gehören. Die beiden wichtigsten D-Vitamine sind zum einen das Vitamin-D₂ (Ergocalciferol) und das Vitamin-D₃ (Cholecalciferol). [LÖFFLER, 2008]

3.1 Formen von Vitamin D

3.1.1 Ergocalciferol (Vitamin-D₂)

Beim Ergocalciferol handelt es sich um die synthetische Form des D-Vitamins. Diese Form von Vitamin-D wird aus dem Provitamin Ergosterol, auch Ergosterin genannt, durch UV-B-Strahlung gebildet. Im Gegensatz zum Cholecalciferol kann Ergocalciferol nicht im menschlichen Körper synthetisiert werden und wird daher überwiegend aus Pilzen aufgenommen. Durch die Bestrahlung (überwiegend Sonnenlicht) wird das Pilzsterol Ergosterol (siehe Abbildung 16) photochemisch in Ergocalciferol (siehe Abbildung 17) umgewandelt. Aus chemischer Sicht unterscheiden sich Vitamin-D₂ und Vitamin-D₃ in ihren Seitenketten. Ergocalciferol besitzt an seinen Seitenketten eine Doppelbindung zwischen C22 und C23 und eine Methylgruppe an C24. [HEINRICH et al., 2014]

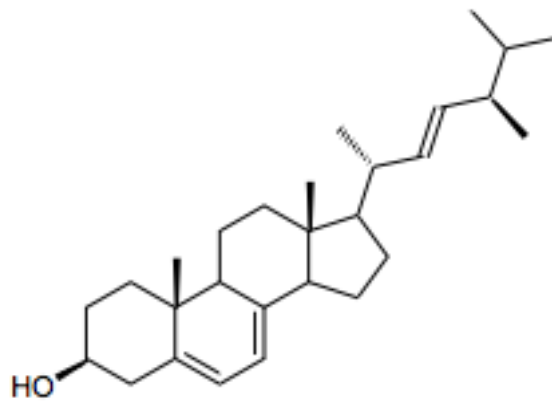


Abbildung 16: Ergosterol

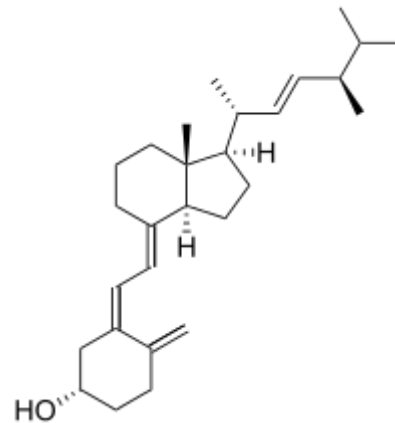


Abbildung 17: Ergocalciferol

3.1.2 Cholecalciferol (Vitamin-D₃)

Das Cholecalciferol wird durch ultraviolettes Sonnenlicht in der Haut aus der Cholesterin-Vorstufe, genauer gesagt aus 7-Dehydrocholesterin (siehe Abbildung 18) gewonnen. Cholecalciferol (siehe Abbildung 19) ist die natürliche Form und Ergocalciferol die künstlich hergestellte Form. Vitamin D₃ wird also durch die Sonne gebildet, kann aber auch durch die Nahrung, wo es überwiegend in Meeresfischen enthalten ist, aufgenommen werden. [HEINRICH et al., 2014]

Vergleicht man beide D-Vitamine miteinander, verläuft der Vitamin-D-Stoffwechsel, welchen ich gleich näher beschreiben werde, bei beiden ziemlich ähnlich. Der Unterschied liegt daran, dass Vitamin D₃ viel effektiver ist als Vitamin D₂. Dies ist damit zu begründen, dass die Affinität zu den Transportmolekülen und Enzymen beim Vitamin D₂ geringer ist. [ARMAS et al., 2004] Vitamin D₂ leistet einen geringeren Beitrag zum Anstieg der 25-Hydroxy-D-Serumkonzentration. [PIETRZIK et al., 2008] Auch der Vitamin-D₂-Gehalt in Lebensmitteln ist so minimal, dass er zur Versorgung kaum einen Beitrag leistet. Ebenso ist die Halbwertszeit von Vitamin D₂ im Körper kürzer. Dementsprechend scheidet unser Körper Vitamin D₂ schneller aus und die Umwandlung in die aktiven Formen ist geringer. [HOUGHTON und VIETH, 2006] Dagegen kann das Provitamin D₃ (7-Dehydrocholesterin), das fast in

allen Geweben unseres Körpers vorkommt, im Gegensatz zu Ergosterol selbst synthetisiert werden. [LÖFFLER, 2008]

Wichtig ist auch zu nennen, dass Vitamin D₃ nicht das eigentlich wirksame Vitamin D ist. Es ist nur ein Ausgangsstoff, der im Körper noch einige Reaktionsschritte durchlaufen muss, damit er in seine Speicherform umgewandelt werden kann. Im menschlichen Organismus wird letztendlich das Vitamin-D₃ zu Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) umgewandelt. [HEINRICH et al., 2014]

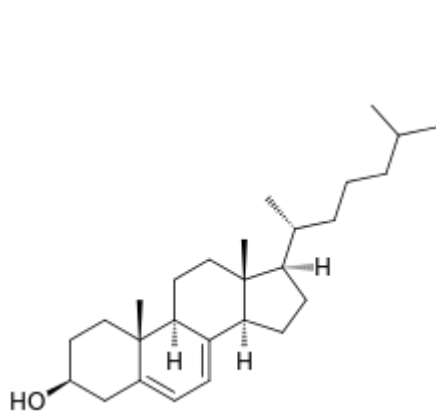


Abbildung 18: 7-Dehydrocholesterin

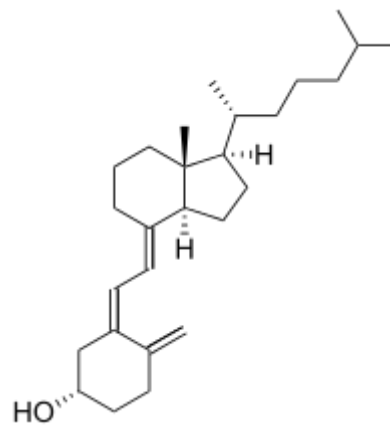


Abbildung 19: Cholecalciferol

3.2 Vitamin D-Stoffwechsel

Unter allen Vitaminen nimmt das Vitamin D eine Sonderstellung ein, da es durch 2 Wege gebildet werden kann:

- Zufuhr über die Ernährung (geringer Anteil)
- Endogene Synthese in der Haut (großer Anteil)

Der erste Weg für die Bildung von Vitamin-D erfolgt wie alle fettlöslichen Vitamine über die Ernährung. [MATHIEU et al., 2005] Doch die Aufnahme nur durch die Vitamin-D-haltigen Nahrungsmittel reicht nicht aus, um den Schätzwert der D-A-CH Referenzwerte abzudecken. Die Differenz muss durch

den zweiten Weg, also über die endogene Synthese, ausgeglichen werden. [D-A-CH, 2015; MATHIEU et al., 2005]

Das Vitamin D, welches mit der Nahrung zugeführt wurde, wird im oberen Dünndarm gemeinsam mit Nahrungsfetten absorbiert. Im Allgemeinen verläuft nämlich die Bearbeitung fettlöslicher Vitamine im Gastrointestinaltrakt so wie das Nahrungsfett ab. [HARPER et al., 2013] Daher ist die Stärke der Absorption von der Art und Menge des gleichzeitig zugeführten Fettes abhängig. Die Aufnahme erfolgt passiv. Transportiert wird das aufgenommene Vitamin D in Form von Chylomikronen aus dem Darm über die Lymphe in den Blutkreislauf. Das alimentär aufgenommene Vitamin D hat eine Absorptionsrate von etwa 80%. [KASPER, 2014; HOLICK, 2007]

Zunächst hat das Vitamin D keine eigene biologische Wirkung. Damit das Vitamin-D in unserem Körper eine Funktion und Wirkung zeigen kann, muss es in eine aktive Form und zwar in 1,25-Dihydroxycholecalciferol (ist die biologisch aktive Form von Vitamin D) umgewandelt werden. Das heißt, wenn die gesundheitliche Wirkung von Vitamin D diskutiert wird, dreht es sich um das aktive Hormon 1,25-Dihydroxycholecalciferol. [MATHIEU et al., 2005]

Die Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol geschieht an drei verschiedenen Organen. In der Haut werden die B-Ringe des Steranskeletts zwischen dem 9. und 10. C-Atom in Epidermis und Dermis der Haut durch UV-Strahlen des Sonnenlichts zwischen 290 und 315 nm gespalten. Hierbei entsteht aus dem Provitamin 7-Dehydrocholesterin, das aus Cholesterin in der Leber gebildet wird, das Cholecalciferol. [HORN, 2009] Die Bildung von Vitamin D in der Haut ist unter anderem abhängig von der Dauer, Wellenlänge und Dosis der Sonnenexposition sowie der Fläche des bestrahlten Hautareals. [D-A-CH, 2015]

Nachdem Vitamin D (sowohl Vitamin D₂ als auch Vitamin D₃) in der Haut gebildet oder mit der Nahrung aufgenommen und in die Blutzirkulation abgegeben wurde, wird es anhand eines Vitamin D bindenden Proteins (DBP) zur Leber transportiert oder ins Fettgewebe weitergeschickt. [ELMADFA UND LEITZMANN, 2015] Dies ist auch der eigentliche Grund, warum übergewichtige

oder adipöse Menschen mehr an einem Vitamin-D-Mangel leiden, weil sie im Gegensatz zu Normalgewichtigen ein größeres Fettvolumen haben und somit mehr Vitamin D benötigen. [BRÜCKLE, 2014] Vitamin D wird wie Nahrungsfette in den Fettzellen deponiert. Das bedeutet, wenn man zu viel Fett im Körper hat, kann aus dem Blutkreislauf das wichtige Vitamin D entzogen werden. Dadurch können Übergewichtige weniger Vitamin D im Kreislauf haben als Normalgewichtige. [VIMALESWAREN et al., 2013]

In der Leber kommt es zur ersten Hydroxylierung von Vitamin D am 25.C-Atom. Das entstandene 25-Hydroxy-Cholecalciferol, auch Calcidiol oder kurz $25(\text{OH})\text{D}_3$ ist die inaktive Speicher- und Transportform. [DUSSO et al., 2005] Da $25(\text{OH})\text{D}_3$ mit der Bioverfügbarkeit des D-Vitamins am besten korreliert, wird der Vitamin-D-Status optimalerweise nach diesem Indikator beurteilt. Diese Speicherform hat in der Leber eine Halbwertszeit von etwa 13 bis 15 Tagen. [EFSA NDA PANEL, 2016] Würde man das eigentliche Vitamin- D_3 messen, dann erhielte man nur eine Auskunft über die Momentaufnahme der Vitamin-D-Versorgung. [MATHIEU et al., 2005]

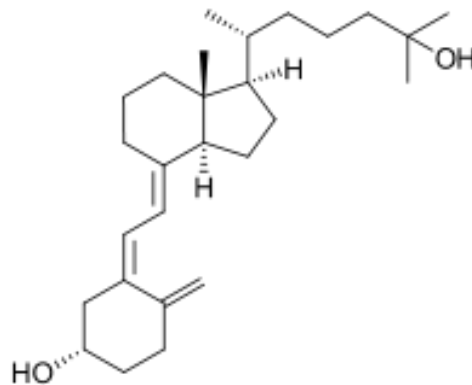


Abbildung 20: $25(\text{OH})\text{D}_3$ (Calcidiol)

Über die Blutbahn gelangt das $25(\text{OH})\text{D}_3$ von der Leber weiter in die Niere. Hier erfolgt der letzte Syntheseschritt. In der Niere wird das inerte $25(\text{OH})\text{D}_3$ durch eine weitere Hydroxylierung in α -Stellung am C1 (1α -Hydroxylierung, CYP27B1), welche bevorzugt im proximalen, renalen Tubulus lokalisiert ist, in

seine physiologisch aktive Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), auch als Calcitriol bezeichnet, übergeführt. [HEINRICH et al., 2014] Die 1α -Hydroxylierung in der Niere wird durch das Parathormon Parathyrin und durch einen niedrigen Kalzium- und Phosphatspiegel stimuliert, wobei das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ selber hemmend wirkt. Das entstandene Calcitriol hemmt zudem auch das Absinken des Kalziumspiegels im Plasma. [ELMADFA UND LEITZMANN, 2015]

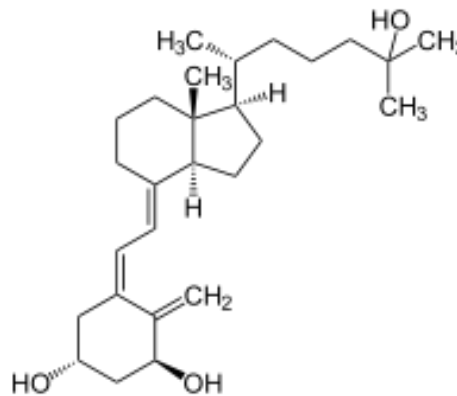


Abbildung 21: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Calcitriol)

Sowohl 1α -Hydroxylase, als auch 25-Hydroxylase sind Mitglied der Cytochrom P450-Superfamilie. Neben dem kann das $25(\text{OH})\text{D}_3$ in der Niere durch die entgegengesetzt regulierte 24-Hydroxylase (CYP24A1) zum $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inaktiviert werden. [DUSSO et al., 2005] Das Enzym 24-Hydroxylase ist also der Gegenspieler von 1α -Hydroxylase und macht somit das Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), durch eine Reihe von oxidativen Schritten, welche zur Spaltung von Seitenketten sorgt, unwirksam. Die 24-Hydroxylase wird durch das Parathormon (PHT), welches zu einer erniedrigten 24-Hydroxylase Aktivität und Expression dient, und durch das Phosphat, welches die 24-Hydroxylase aktiviert, reguliert. [BIESALSKI et al., 2015] Die ganzen Regulatoren der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese sorgen dafür, dass genau so viel Vitamin-D synthetisiert wird, sodass der menschliche Körper seinen notwendigen Kalzium- und Phosphatbedarf abdecken kann. Durch das Zusammenspiel von Parathormon und dem aktiven Vitamin D ($1,25$ -Dihydroxycholecalciferol) wird der Kalziumspiegel (Ca^{2+} -Spiegel) im Plasma konstant gehalten. Steigt die

Plasmakalziumkonzentration an, erkennen die Kalziumsensoren in der Nebenschilddrüse den Ca^{2+} -Spiegel-Anstieg und verringern die Ausschüttung von PTH. Somit fällt die Wirkung auf die Niere aus und die biologisch aktive Vitamin-D-Produktion wird gehemmt. Des Weiteren wird Calcitonin, welches der Gegenspieler des in der Nebenschilddrüse gebildeten Parathormons ist, von der Schilddrüse freigesetzt. Wenn dies geschieht, wird die Ca^{2+} -Mobilisierung aus den Knochen gehemmt. Das bedeutet, dass die Aktivität der knochenabbauenden Zellen (=Osteoklasten) gehemmt und dadurch weniger Kalzium aus der Knochensubstanz abgegeben wird. Calcitonin unterstützt außerdem die Kalzium- und Phosphatausscheidung über die Niere. [HEINRICH et al., 2014]

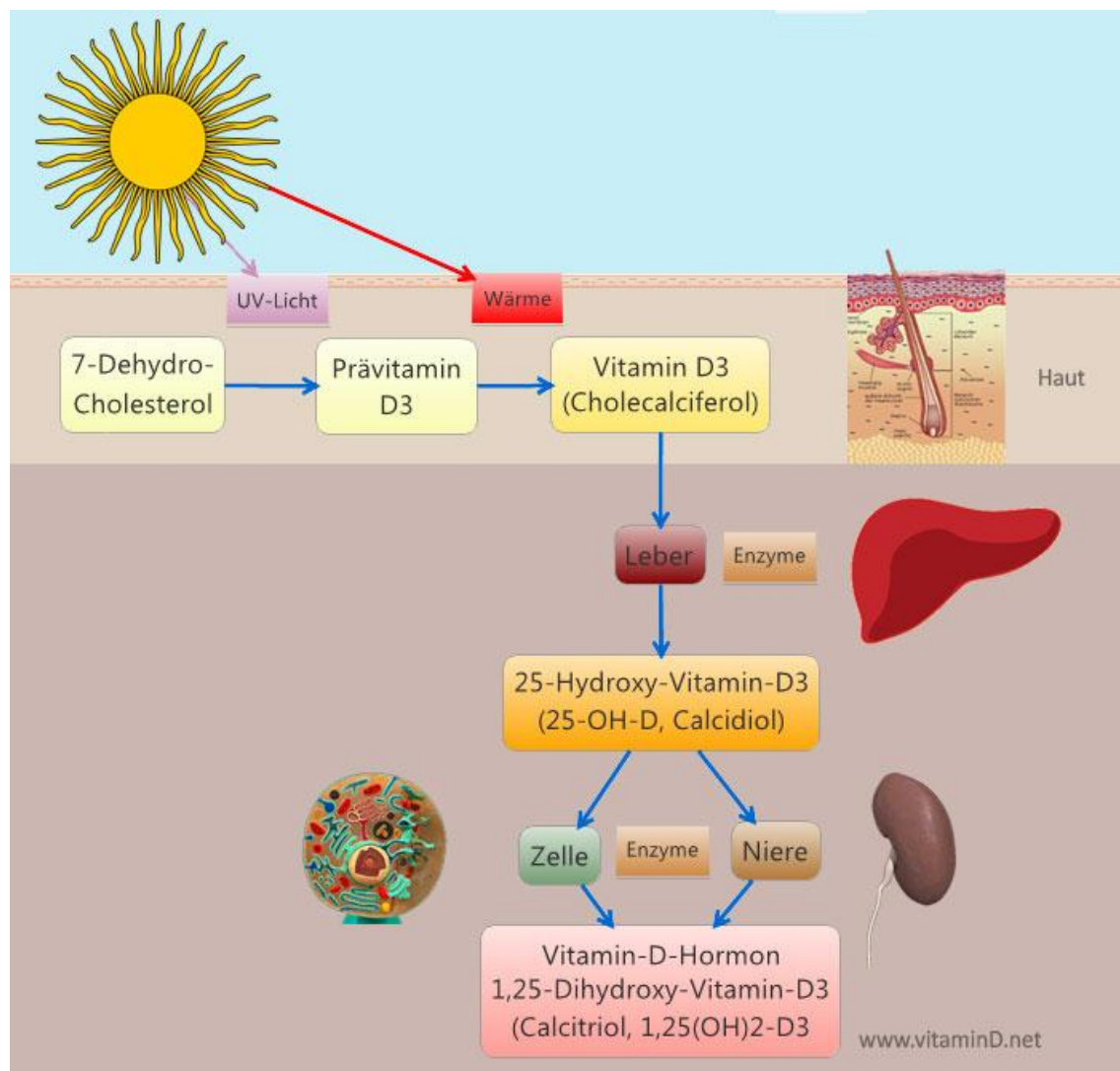


Abbildung 22 : Vitamin D Metabolismus

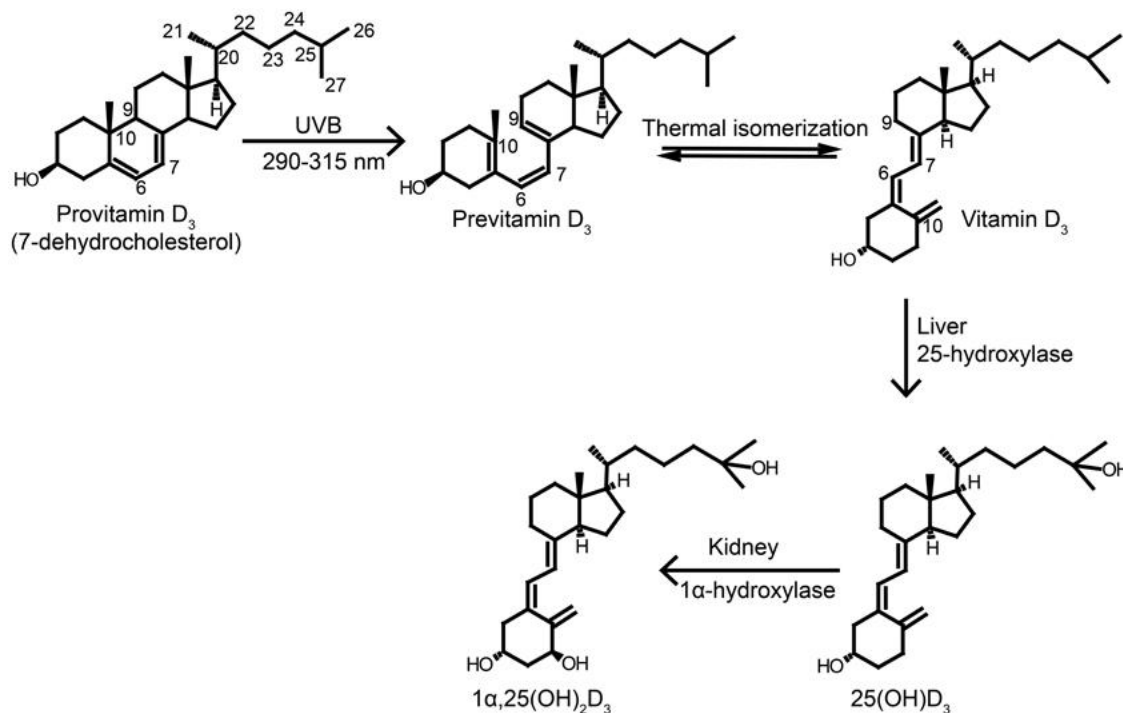


Abbildung 23 : Vitamin D Metabolismus anhand der Strukturformel
[DUSSO et al., 2005]

3.3 Vitamin D-Bedarf und wünschenswerte Zufuhr

Die internationale Einheit bei Vitamin D

Die internationale Einheit (IE), im Englischen international Unit (IU), ist eine von der Weltgesundheitsorganisation festgelegte Maßeinheit, welche sich nicht an die Stoffmenge eines Präparates, sondern an seine pharmakologische Auswirkung richtet und die Quantifizierung der biologischen Aktivität einer Substanz ermöglicht. [World Health Organization, 2006] In der Literatur erfolgt die Vitamin-D-Angabe sowohl in IE bzw. IU als auch in µg. Für die Umrechnung gilt folgendes: 1 µg Vitamin D entspricht 40 IE und genau umgekehrt entspricht 1 IE Vitamin D 0,025 µg. Des Weiteren wird die Vitamin-D-Serumkonzentration manchmal in nmol/l oder in ng/ml angegeben. Um sich hier besser auszukennen, gilt: 1 ng/ml = 2,5 nmol/l bzw. der Umwandlungsfaktor von nmol/l zu ng/l ist 0,4.

Zufuhrempfehlungen

Die D-A-CH Referenzwerte für die Vitamin D-Zufuhr wurde 2012 geändert. Nach der neuen Überarbeitung wurde der Vitamin D-Schätzwert um das Vierfache erhöht und liegt derzeit bei 20 µg am Tag (800 IE), bei fehlender Eigensynthese. [D-A-CH, 2015] Das heißt, beim neuen Schätzwert wurde angenommen, dass kein körpereigenes Vitamin D gebildet wird. Die endogene Synthese ist nämlich stark von geografischen und klimatischen Faktoren abhängig und schwer abschätzbar. Im mitteleuropäischen Bereich, für uns sind vor allem Österreich und Deutschland interessant, ist die Sonneneinstrahlung ungefähr 6 Monate zu gering, um eine adäquate Synthese zu ermöglichen. [ÖGE, 2016] Eine regelmäßige Sonnenexposition würde ausreichen, um die gewünschte Vitamin-D-Versorgung zu erreichen.

Einflussfaktoren der Vitamin D-Eigensynthese

- Geografische Lage
- Jahreszeit
- Kultur: Bekleidungsgehnheit
- Sonnenschutzmittel
- Hautfarbe: Je dunkler, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit an einem Vitamin-D-Mangel zu leiden, weil ein hoher Melaniningehalt die Vitamin-D-Bildung hemmt
- Alter: Ältere Menschen ab 65 Jahre zählen zu den Risikogruppen für eine Vitamin-D-Unterversorgung, aufgrund der altersbedingten Abnahme der Eigensynthese [LEITZMANN et al., 2009]

Tabelle 4: Schätzwert für eine angemessene Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese [D-A-CH, 2015]

Alter	Vitamin D bei fehlender endogener Synthese $\mu\text{g}^1/\text{d}$
Säuglinge (0 bis unter 12 Monate)	10^2
Kinder (1 bis unter 5 Jahre)	20^3
Jugendliche und Erwachsene (15 bis unter 65 Jahre)	20^3
Erwachsene (ab 65 Jahre)	20^3
Schwangere	20^3
Stillende	20^3

¹1 μg = 40 Internationale Einheiten (IE); 1 IE = 0,025 μg

²Der Schätzwert wird durch Gabe einer Vitamin-D-Tablette zur Rachitisprophylaxe ab der 1. Lebenswoche bis zum Ende des 1. Lebensjahres bei gestillten und nicht gestillten Säuglingen erreicht. Die Gabe erfolgt unabhängig von der endogenen Vitamin-D-Synthese und der Vitamin-D-Zufuhr durch Frauenmilch bzw. Säuglingsmilchnahrungen. Die Prophylaxe sollte im 2. Lebensjahr in den Wintermonaten weiter durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin).

³Die Vitamin-D-Zufuhr über die Ernährung mit den üblichen Lebensmitteln (1 bis 2 μg pro Tag bei Kindern, 2 bis 4 μg pro Tag bei Jugendlichen und Erwachsenen) reicht nicht aus, um die gewünschte Versorgung (25(OH)D-Serumkonzentration von mindestens 50 nmol/l) bei fehlender endogener Synthese sicherzustellen. Hierfür werden 20 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ benötigt. D. h., die Versorgung muss zusätzlich zur Zufuhr über die Ernährung über die endogene Synthese und/oder über die Einnahme eines Vitamin-D-Präparats sichergestellt werden. Bei häufiger Sonnenbestrahlung kann die gewünschte Vitamin-D-Versorgung ohne die Einnahme eines Vitamin-D-Präparats erreicht werden.

[D-A-CH, 2015]

3.4 Klassifikation der Vitamin-D-Versorgung und 25(OH)D-Spiegel

Zur Beurteilung des Vitamin-D-Status wird als Indikator das 25-Hydroxyvitamin-D (Calcidiol) herangezogen. [IOM, 2011; EFSA NDA PANEL, 2016] Weshalb das 25(OH)D und nicht die biologisch wirksame Vitamin-D-Form, das 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) bevorzugt wird, werde ich Ihnen in diesem Kapitel erklären.

Das Vitamin D (sowohl Vitamin D₂ als auch D₃) wird in der Leber zum substratabhängigem 25-Hydroxyvitamin-D (Calcidiol) metabolisiert, welches für die Speicher- und Transportform des D-Vitamins steht. [LEHNERT, 2014; RINGE, 2003 und WORM, 2011] Hierbei ist das 25(OH)-Vitamin-D mit großer Affinität (etwa 85-90%) an das Vitamin-D-bindende Protein (DBP) gebunden. [LEHNERT, 2014 und RINGE, 2003] In der Niere erfolgt die zweite Hydroxylierung zum biologisch aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol). [LÖFFLER, 2008] Das für die Hydroxylierung zuständige Enzym, die 1 α -Hydroxylase wird in ihrer Aktivität durch die Serumkonzentration an Kalzium, anorganischem Phosphat und Parathormon reguliert. [EFSA NDA PANEL, 2016; LEHNERT, 2014] Herrscht ein Vitamin-D-Mangel bzw. eine niedrige 25(OH)-Vitamin-D-Konzentration vor, führt dies zu einer Verminderung der enteralen Kalziumresorption und dadurch wird im Körper die Parathormonproduktion und -sekretion angeregt, was die 1 α -Hydroxylase intensiviert. [LEHNERT, 2014] Deswegen kann die Konzentration von 1,25(OH)₂D trotz eines Vitamin-D-Defizits normal oder sogar erhöht sein. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015] Obwohl das 1,25(OH)₂-Vitamin-D im Normalbereich ist, kommt es aufgrund eines sekundären Hypoparathyreoidismus zu einem Vitamin-D-Mangel und demzufolge in den meisten Fällen zu einer Osteoporose. [LEHNERT, 2014] Dies ist der erste Grund, warum die Ermittlung des 1,25(OH)₂D für die Beurteilung des Vitamin-D-Status ungeeignet ist.

Des Weiteren ist zwar das 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) biologisch wirksamer, liegt jedoch im Blut im Gegensatz zu 25(OH)D nur in sehr geringen

Konzentrationen (1/1000 der 25(OH)D-Konzentration) vor und hat zudem eine relativ kurze Halbwertszeit von ein paar Stunden. (Nach CASHMAN 2007 und HOLICK 2008 etwa 4 bis 6 Stunden nach LEVINE et al., 1985, FAKIH et al., 2007 und nach JONES, 2008 ungefähr 10 bis 20 Stunden) [EFSA NDA PANEL, 2016; LEHNERT, 2014] Bei einer Erhebung des 1,25(OH)₂D-Status würde man somit nur eine Information über die Vitamin-D-Versorgung der letzten Stunden/Tage erhalten. [WORM, 2011] Aus diesen Gründen ist die Ermittlung des Calcitriol-Spiegels für eine Auskunft unserer Vitamin-D-Reserven im Körper nicht aussagekräftig genug. [EFSA NDA PANEL, 2016; ELMADFA und LEITZMANN, 2015]

Das 25(OH)D (Calcidiol) dagegen hat eine Halbwertszeit von bis zu 15 Tagen und ist der größte Bestandteil der im Serum nachweisbaren biologischen Vitamin-D-Aktivität [EFSA NDA PANEL, 2016; KASPER, 2014] Zur Ermittlung des individuellen Vitamin-D-Status über einen längeren Zeitraum wird daher die Serumkonzentration von 25(OH)D herangezogen. [EFSA NDA PANEL, 2016; WORM, 2011; KASPER, 2014] Es ist der allgemein anerkannte, zuverlässigste und am besten zu ermittelnde Indikator für die Beurteilung der Vitamin-D-Versorgung im Körper. [WABITSCH et al., 2011] Seine Serumkonzentration repräsentiert sowohl die orale Zufuhr als auch die endogene Synthese, also die gesamte Vitamin-D-Versorgung. [D-A-CH, 2015]

Es werden sowohl in der Literatur als auch in den Labors verschiedene Optimalbereiche publiziert und es existiert bis heute noch diesbezüglich eine Uneinigkeit. In Betracht auf AI (Adequate Intake) hat die EFSA (European Food Safety Authority) beschlossen, einen 25(OH)-Vitamin-D-Spiegel von mindestens 50 nmol/l als Zielwert für die gesamte Bevölkerung anzustreben. [EFSA NDA PANEL, 2016]

Nach den bisherigen wissenschaftlichen Daten wird international eine 25-(OH)-Vitamin-D-Serumkonzentration von ≥ 50 nmol/l (= 20 ng/ml) als wünschenswert für die Knochengesundheit und zur Frakturprävention anerkannt. [NIH, 2016; DGE, 2011; D-A-CH, 2015, HOLICK, 2009] Für diese Bevölkerungsgruppe wird demgemäß ein durchschnittlicher Serumwert von 75 nmol/l (= 30 ng/ml) angenommen [DGE, 2011; HOLICK, 2009] Von einigen Experten werden, um

positive Wirkungen auf unsere verschiedenen Körperteile zu erzielen, Werte von 75 bis 100 nmol/l (= 30 – 40 ng/ml) empfohlen. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015; DGE, 2011; HOLICK 2007] Fachleute wie z.B. ein Mitglied des DGE-Teams, Professor Bischoff-Ferrari, sind der Meinung es wäre erstrebenswert einen Serumwert von 75 nmol/l zu erreichen, um ein Frakturrisiko zu vermindern. [DGE, 2011]

Gemeinsam mit dem amerikanischen Institute of Medicine sieht die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) einen 25(OH)D-Serumwert von mindestens 50 nmol/l (20ng/ml) als adäquat. In den D-A-CH-Referenzwerten der letzten überarbeiteten Auflage 2015 wird ein Vitamin-D-Mangel (Hypervitaminose) ab einem Serumwert von < 30 nmol/l (12 ng/ml) angesehen, wohingegen Prof. Michael Holick im Jahre 2009 angeführt hat, dass die meisten Experten schon einen Vitamin-D-Wert von unter 50 nmol/l (20ng/ml) als ein Vitamin-D-Defizit einstufen. Betrachten wir medizinische Laborinstitute von Wien, wird hier der Normalwert als > 30 ng/mg bis 70 ng/ml angegeben. [LABORS.AT; IMCL]

Fasst man alle experimentellen Daten und Informationen zusammen, sieht der Vitamin-D-Versorgungsstatus, beurteilt nach dem 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel, wie folgt aus:

Tabelle 5: 25(OH)D-Serumwerte und Vitamin-D-Versorgungsstatus

Versorgungsstatus	25(OH)D-Spiegel nmol/l	25(OH)D-Spiegel ng/ml ^{1; 2}	Klinische Symptome
Mangel	<30	<12	Erhöhtes Risiko für Rachitis, Osteoporose, Osteomalazie
Insuffizient	<50	<20	Unzureichende Versorgung, keine merkbaren Symptome
Suboptimal	50-75	20-30	Ausreichend, aber keine präventiven Wirkungen bei Stürzen und Frakturen
Optimal	75-100	30-50	Präventive Wirkungen für Knochengesundheit, Muskelstoffwechsel, Erniedrigung des Herz-Kreislauf- und Krebsrisikos
Oberer Normalbereich	100-150	50-70	Unzureichende Bildung von Calcitriol, Reaktiver Parathormonanstieg, vermehrte Knochenresorption
Hypervitaminose	>150	>70	Anorexia, Gewichtsverlust, Muskelschwäche, Polyurie, Gelenksschmerzen
Vitamin-D-Intoxikation	>400	>160	gesundheitlich adverse Folgen möglich: Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Hyperphosphatämie
¹ Umwandlungsfaktor 0,4 ² 1ng/ml=1µg/l			

DGE: Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2011

D-A-CH: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, 2015

NIH: National Institutes of Health

IOM: Institute of Medicine

ELMADFA und LEITZMANN, 2015

HAHN et al., 2016

HOLICK 2007, 2009

3.5 Wirkungsmechanismen von Calcitriol ($=1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)

Im Gegensatz zu Kalzium ist Vitamin D für seine Wirkung auf den Knochen von der Bevölkerung noch zu wenig bekannt und wird daher auch nicht so sehr geschätzt. Dies muss jedoch geändert werden, denn für eine Basistherapie der Osteoporose ist neben Kalzium vor allem das Vitamin D angesagt.

3.5.1 Kalziumhaushalt

Das aktive Vitamin D erfüllt viele Funktionen im menschlichen Körper und ist insbesondere für die Knochen von großer Bedeutung. Zum einen beeinflusst es die Kalzium- und Phosphatabsorption aus dem Intestinaltrakt und somit die Knochenmineralisierung. Vitamin D ermöglicht uns also, Kalzium aus der Nahrung aufzunehmen und erhöht somit den im Körper gespeicherten Kalziumgehalt. [BURGERSTEIN, 2012] Seine allerwichtigste Funktion ist es, gemeinsam mit dem Parathormon und Thyreocalcitonin (auch Calcitonin genannt) die Kalziumhomöostase bzw. die Plasmakonzentration von Kalzium und Phosphat zu regulieren. [HEINRICH et al., 2014; KOFRANYI und WIRTHS, 2013] Hierbei ist die Hauptaufgabe vom biologisch aktiven Vitamin D den Plasmakalziumspiegel immer normal zu halten und einem Absinken entgegen zu wirken. [HARPER et al., 2013] Erreicht wird dies durch drei Wege, und zwar durch eine vermehrte intestinale Kalziumabsorption, eine gesteigerte renale Kalziumreabsorption und eine gesteigerte Kalziummobilisation aus den Knochen. [HEINRICH et al., 2014]

Die Hauptzielorgane, bezogen auf die Regulation des Kalziumhaushaltes, sind Darm, Knochen, Niere und Nebenschilddrüse. [DUSSO et al., 2005] In diesem Kapitel werde ich die Wirkung von 1,25-Dihydrocholecalciferol auf die oben genannten Organe näher ausführen.

3.5.1.1 Intestinum (Dünndarm)

Vitamin D spielt bei der enteralen Resorption von Kalzium und Phosphat im Dünndarm eine entscheidende Rolle. [DUSSO et al., 2005] Das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ermöglicht es, Kalziumkanäle zu öffnen bzw. die Protein-Kinase C zu aktivieren und steigert somit die Kalziumaufnahme aus dem Darm in die Blutbahn. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015] Im Duodenum Ileum und Jejunum wird Kalzium vom Lumen auf die basolaterale „Serosa“-Seite transportiert. Diese intestinale Kalziumresorption erfolgt transzellulär und der Transport geschieht nur durch die Mitwirkung von Calcitriol. [HARPER et al., 2013; HEINRICH et al., 2014] Für den Transportvorgang sind folgende Schritte notwendig:

Für den ersten Schritt der Kalziumabsorption im Intestinum ist ein elektrogener Kalziumkanal, TRPV6 (transient receptor potenzial V6, früher auch als CAT_1 oder ECac2 bekannt) erforderlich. TRPV6 ist ein integrales Membranprotein, das auf der Bürstensaummembran lokalisiert ist und den Eintritt des Kalziums durch die Zellmembran in die Zelle ermöglicht. [PENG et al., 2003]

Im weiteren Schritt wird mit Hilfe eines spezifischen kalziumbindenden Proteins Calbindin $\text{D}_{9\text{K}}$ das Kalzium von der Bürstensaummembran auf die basolaterale Seite durch das Cytoplasma transportiert. [HEINRICH et al., 2014]

Daraufhin wird mit der auf der basolateralen Seite lokasierten transmembranen Kalzium-ATPase (PMCA1b, plasma membrane Ca^{2+} -ATPase) und einem $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - Austauschcarrier (NCX1) das Kalzium in die Blutbahn abgegeben. [DUSSO et al., 2005]

Alle drei Schritte werden über den nukleären Vitamin-D-Rezeptor (VDR) des Calcitriols (1,25-Dihydroxycholecalciferol) induziert. [HEINRICH et al., 2014]

3.5.1.2 Knochen

Der Knochen ist das nächste bedeutsame Zielorgan für das Vitamin D. Es ermöglicht, das durch die Nahrung aufgenommene Kalzium aus dem Blut in die Knochen zu schicken und ist somit für den Aufbau der Knochenmatrix und Erhaltung eines gesunden mineralisierten Knochens essentiell. [LÖFFLER, 2008; BRÜCKLE, 2014] Knochen sind lebende Organe, die ständig durch

knochenaufbauende Zellen, die sogenannten Osteoblasten, und durch knochenabbauende Zellen, die sogenannten Osteoklasten, umgebaut werden, und von diesen immer in einem Gleichgewicht gehalten werden müssen. Herrscht kein Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau, führt dies zu einem Knochenschwund und Osteoporose ist die Folge (siehe Abbildung 24). [PIES, 2015]



Abbildung 24: gesunder Knochen vs. osteoporotischer Knochen

Für ein gesundes Knochengewebe ist ein regulierter Kalzium- und Phosphathaushalt erforderlich. Die Regulation des Kalziumgehaltes in unserem Körper und der Plasmakalziumkonzentration werden durch die Hormone Parathormon (PTH), Calcitonin und Vitamin-D-Hormon (Calcitriol) gesteuert. [BELL et al., 2014; DUSSO et al., 2005; HEINRICH et al., 2014] Bei einem Absinken des Plasmakalziumspiegels im extrazellulären Raum erkennen Kalziumsensoren (Ca^{2+} -Sensoren) in der Nebenschilddrüse dieses und setzen vermehrt Parathormone ins Blut frei. [BIESALSKI et al., 2015] Durch die Stimulation der PTH-Sekretion wird die Synthese von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verstärkt. [HEINRICH et al., 2014]

Das sich in der Nebenschilddrüse befindende Parathormon kümmert sich darum, dass der Kalziumspiegel im Serum wieder ansteigt, indem es aus den Knochen, der Niere und dem Darm Kalzium freisetzt. Das Parathormon hat also die Aufgabe, den Kalziumspeicher zu mobilisieren, indem es die Knochenresorption und die renale Kalziumrückresorption steigert und die renale Phosphatresorption in der Niere durch die proximalen Tubuluszellen hemmt. [CANDIDO UND BRESSAN, 2014; DUSSO et al., 2005]

Des Weiteren steigert das PTH, wie schon oben erwähnt, die Aktivität der Calcitriol-Biosynthese ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). [RINGE, 2003]

Die Rolle des Calcitriols auf die Knochengesundheit ist von großer Bedeutung. Mit Hilfe des Vitamin-D-Hormons (Calcitriol) intensiviert das PTH die enterale Kalzium- und Phosphatresorption im terminalen Ileum und die Rückresorption in der Niere. [DUSSO et al., 2005] Das 1,25-Dihydroxycholecalciferol fördert die Bildung des γ -Carboxyglutamat-haltigen Knochenproteins Osteocalcin, indem es die Osteoblasten anregt und des Weiteren auch die Osteoklasten hemmt. Hierfür ist auch eine ausreichende Vitamin-K-Versorgung angesagt, weil Osteocalcin γ -Carboxyglutamat enthält und Vitamin K_2 Carboxylgruppen an das γ -C-Atom des Glutamins überträgt und somit bei der Aktivierung von Osteocalcin mitwirkt. Das Vitamin K_2 steuert die richtige Kalziumeinlagerung in den Knochen und sorgt dafür, dass Kalzium nicht in den Arterien deponiert wird. [ELMADFA UND LEITZMANN, 2015; PIES, 2015] Deswegen begünstigt ein Vitamin-K-Mangel die Entstehung einer Osteoporose. Eine Vitamin-K-Hypovitaminose ist allerdings relativ selten, weil der Körper in der Lage ist, durch darmeigene Bakterien Vitamin K zu bilden. [BRÜCKLE, 2014] Auch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) berichtet 2009 über die Wirksamkeit von Vitamin K auf die Knochengesundheit, sowie dessen positive Effekte auf die Knochenstruktur und Knochenfrakturen. [EFSA, 2009] Durch die Kalzium- und Phosphatkonzentrationszunahme im Blut fördert das Calcitriol die Mineralisierung des Knochens, indem es kalziumhaltiges Hydroxylapatit in die Knochenmatrix einbaut. Somit kann Calcitriol eine langfristige Demineralisierung des Knochens antagonisieren. [BELL et al., 2014; BIESALSKI et al., 2015; CANDIDO UND BRESSAN, 2014; DUSSO et al., 2005]

Das nächste wichtige Hormon für die Kalziumregulation ist das Calcitonin, welches der biologische Antagonist des Parathormons ist. Wenn der Serum- Ca^{2+} -Spiegel ansteigt und über dem Normalwert liegt, kommt es zu einer verminderten Ausschüttung des Parathormons. Dadurch wird auch die Calcitriol-Produktion gehemmt. Eine negative Rückkoppelung ist der Fall. Gleichzeitig wird bei einer erhöhten Kalziumkonzentration das Peptidhormon Calcitonin, das in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird, von der Nebenschilddrüse freigesetzt. Das Calcitonin-Hormon unterstützt dabei den Einbau von Kalziumphosphat in den Knochen. Dieses bremsst durch die hemmende Wirkung auf die Osteoklasten, die Ca^{2+} -Freisetzung aus dem Knochen und steigert außerdem auch die Ausscheidung von Kalzium und Phosphat über die Niere und stimuliert die Calcitriolsynthese. Als PTH-Gegenspieler erniedrigt also Calcitonin den Ca^{2+} - Spiegel im Blut. [DUSSO et al., 2005; HEINRICH et al., 2014]

3.5.1.3 Nebenschilddrüse

Neben den oben beschriebenen Effekten von Vitamin D supprimiert das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in der Nebenschilddrüse die Parathormon-Sekretion auf Transkriptionsebene.

3.5.1.4 Niere

Die größte Aufgabe der biologisch aktiven Form von Vitamin D in der Niere ist die Erhöhung der Kalziumreabsorption. Das bedeutet, dass die Kalziumausscheidung in der Niere durch das Calcitriol vermindert wird. [EFSA, 2009] Außer diesem wird auch die Phosphatrückresorption durch das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimuliert. [HEINRICH et al., 2014] Des Weiteren ermöglicht das 1,25-Dihydroxycholecalciferol eine zunehmende Expression von 24-Hydroxylase, vermehrt somit den lokalen Katabolismus von Calcidiol ($25(\text{OH})\text{D}_3$) und Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). [RINGE, 2003]

Kurz zusammengefasst, erfüllt das biologisch aktive Vitamin D folgende Funktionen in unserem Körper:

- Im Darm: Erhöhung der Kalzium- und Phosphataufnahme

- Knochen: Förderung der Knochenmineralisierung und Reifung der Knochenzellen
- Nebenschilddrüse: Supprimiert die PTH-Synthese auf Transkriptionsebene
- Niere: Überprüfung bzw. Erniedrigung der Kalzium- und Phosphatausscheidung + Stimulierung der Expression von 24-Hydroxylase [ELMADFA UND LEITZMANN, 2015; GRUNE, 2009; RINGE, 2003]

Darüber hinaus erfüllt das Vitamin D noch weitere Aufgaben in unserem Körper.

- Es stimuliert die Zelldifferenzierung (Epithelzellen der Haut, Zellen des hämatopoetischen Systems) [HEINRICH et al., 2014]
- Beeinflusst das Zellwachstum [KOFRÁNYI und WIRTHS, 2013]
- Hat immunmodulatorische Wirkungen (Prävention von Infektionen, Keimabwehr, schützt vor Autoimmunerkrankungen bzw. hemmt Autoimmun-Vorgänge) [PULDOWSKI et al., 2013; DELUCA und CANTOMA, 2001; WALKER und MODLIN, 2009; PRIETL, 2008; MARQUES et al., 2010; ARANOW, 2011; HOLICK, 2004]
- Krebsprävention: Schutzfunktion gegenüber gewissen Krebsarten wie Dickdarmkrebs, Brustkrebs und Prostatakrebs [PLUDOWSKI et al., 2013; GRANDINI et al., 2011; WOLFF et al., 2008]
- Mitwirkung an der Insulinausschüttung bzw. Anregung der Insulinsynthese aus den β -Zellen des Pankreas, und stabilisiert bei Diabetes-Patienten den Blutzuckerstoffwechsel [CĂNDIDO UND BRESSAN, 2014; DANESCU, 2009; HOLICK, 2008]
- Beteiligt an der Muskelentwicklung und Muskelfunktion bzw. an der Funktionalität des Bewegungsapparates wie Kraft, Mobilität und Gleichgewicht. (Bei einer Vitamin-D-Unterversorgung wurde eine Myopathie bzw. eine erniedrigte Muskelmasse, Muskelkraft und Muskelfunktion identifiziert) [CEGLIA, 2009; WOLFF et al., 2008; PEREZ-LOPEZ, 2007]

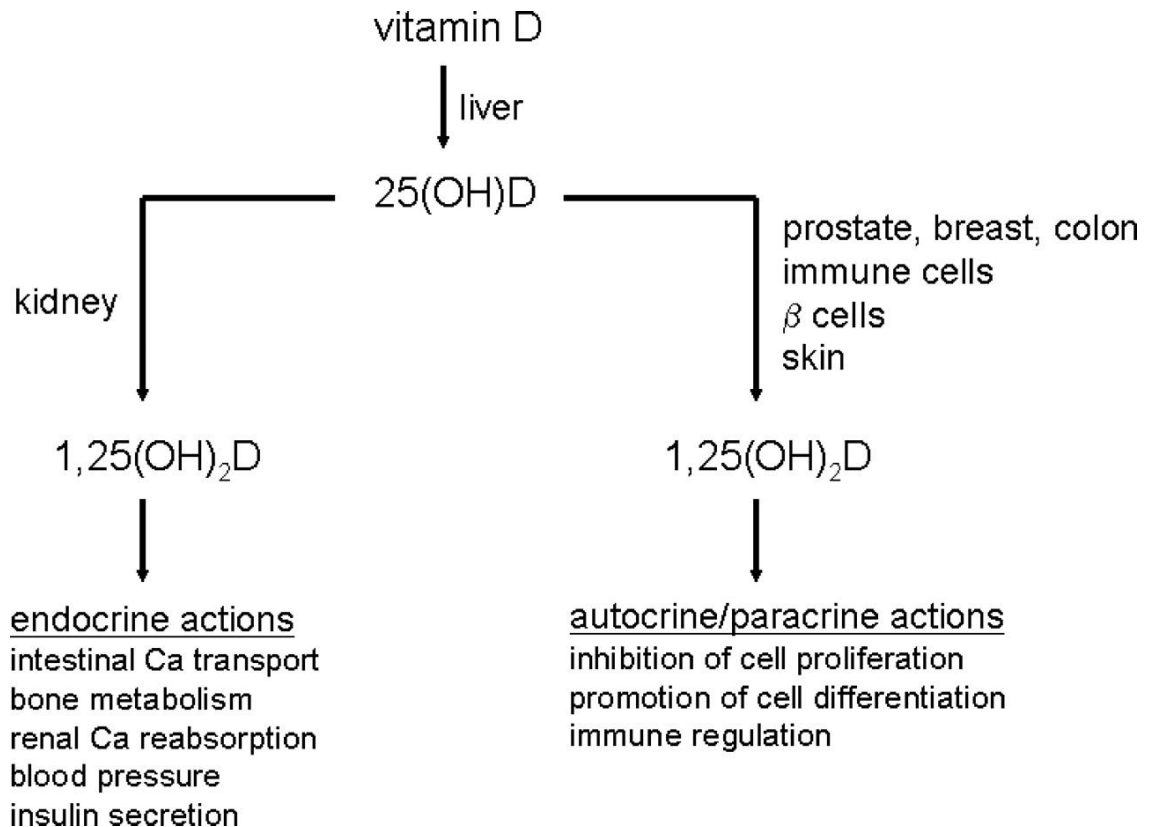


Abbildung 25: renale und extrarenale 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Produktion begünstigt endokrine, autokrine und parakrine Funktionen [DUSSO et al., 2005]

3.6 Vitamin-D-Mangel: Hypovitaminose

Eine Vitamin-D-Unterversorgung führt zu einer Verschlechterung der Mineralien im Knochen mit verzögertem Wachstum und Entwicklungsstörung beim Kind und einem erhöhten Risiko an Deformierungen und Frakturen beim Erwachsenen. [BURCKHARDT, 2006]

3.6.1 Diagnose von Vitamin-D-Mangel

Es ist relativ schwer eine allgemeine Definition von Vitamin-D-Mangel zu verifizieren. Die Fachleute geben verschiedene Werte für eine Vitamin-D-Unterversorgung an.

Des Weiteren wird der Vitamin-D-Mangel in 3 Stadien (leicht, moderat und schwer) eingeteilt. Man spricht von einer Vitamin-D-Insuffizienz, wenn ein

leichter Vitamin-D-Mangel vorliegt, und von einem Vitamin-D-Defizient, wenn schon eine starke D-Hypovitaminose besteht. In der Tabelle 6 sehen Sie die unterschiedlichen Vitamin-D-Mangel-Unterteilungswerte verschiedener Autoren:

Tabelle 6: Klassifikation des Vitamin-D-Mangels nach unterschiedlichen Autoren

Publikation	Def. Insuffizient nmol/l (ng/ml)	Def. Defizient nmol/l (ng/ml)
Johnson et al., 2011	< 80 (32)	< 50 (20)
Grant und Holick, 2005	< 80 (32)	< 50 (20)
Hintzpeter et al., 2008	25 - <50 (10 - < 20)	<25 (10)
Dawodu und Wagner, 2007	50 - <80 (20 - < 32)	< 25 (10)
Cashman, 2007	25 - <50 (10 - <20)	20 - <25 (8 - <10)
Holick und Chen, 2008	51 - 74 (21-29)	< 50 (20)
Wolff et al., 2008	< 75 (30)	< 25 - 37 (10 – 15)
Hart et al., 2006	25 - 50 (10 - 20)	<25 (10)
International of Medicine (IOM), 2011	30 - <50 (12 - <20)	<30 (12)
D-A-CH, 2015	< 50 (20)	< 30 (12)
National Institute of Health (NIH), 2016	30 - <50 (12 - <20)	< 30 (12)
EFSA, 2012	-	< 50 (20)

3.6.2 Ursachen von Vitamin-D-Mangel

Ein Vitamin-D-Mangel kann viele verschiedene Ursachen haben. Zum einen kann eine Malabsorptionsstörung (mangelhafte Absorptionsrate) vorliegen. [ELMADFA UND LEITZMANN, 2015] Aufgrund gastrointestinaler Erkrankungen kann es zu ernährungsbedingten Störungen der Vitamin-D-Aufnahme bzw. zu einer mangelhaften Vitamin-D-Aufnahme kommen. [KASPER, 2014] Da die Vitamin-D-Aufnahme überwiegend im Darm erfolgt, kann z.B. bei Morbus Crohn oder bei Zöliakie eine verminderte Verfügbarkeit von Vitamin D zustande kommen. [RINGE, 2003] Des Weiteren kann auch eine Vitamin-D-Maldigestion (mangelnde Verdauung) zu einem Mangel führen. Bei einer Maldigestion kann die zugeführte Nahrung nicht mehr oder nicht in ausreichender Form in ihre resorbierbaren Bestandteile aufgespalten und somit nicht absorbiert werden. In diesem Fall kann das Vitamin D₃ unzureichend zu 25(OH)D₃ bzw. von 25(OH)D₃ zu biologisch aktivem Calcitriol (1,25(OH)₂D₃) umgewandelt werden. [ELMADFA UND LEITZMANN, 2015] Eine typische Maldigestion-Erkrankung ist die Pankreasinsuffizienz, bei der wegen einer Störung des Pankreasenzym die Fette (und Kohlenhydrate) nicht mehr enzymatisch gespalten werden können. [LÖFFLER, 2008; RINGE, 2003]

Neben diesem kann auch eine einseitige Ernährung sowie eine Fehl- bzw. Mangelernährung oder bestimmte Ernährungsformen wie z.B. Vegetarismus oder Veganismus eine Hypovitaminose auslösen. [BURGERSTEIN, 2012] Darüber hinaus können auch Einnahmen von Medikamenten z.B. Antiepileptika, Sedativa, die Bioverfügbarkeit von Vitamin D beeinträchtigen. [LEITZMANN et al., 2009]

Wie schon im Kapitel: „Vitamin-D-Bedarf und wünschenswerte Zufuhr“ angekündigt, gibt es noch zahlreiche Einflussfaktoren wie Alter, Hauttyp, Tages- und Jahreszeit, geografischer Breitengrad, Höhe des Sonnenstandes, Dauer der Sonnenbestrahlung, Sonnenschutzmittel und Bekleidung, die einen Vitamin-D-Mangel verursachen bzw. eine Rolle bei der Vitamin-D-Biosynthese spielen können. [HAHN et al., 2016] Ebenso wird der individuelle Vitamin-D-Status durch die Luftverschmutzung (Schwermetall-Belastungen, Aluminium-Belastungen), die Ernährung und den BMI (Body-Mass-Index) bzw.

Körperfettanteil beeinflusst. [WAGNER et al., 2008 und BURGERSTEIN, 2012]
Hierbei will ich einige Einflussfaktoren näher ausführen.

Lebensalter:

Schon bei den Säuglingen ist der Vitamin-D-Gehalt der Muttermilch zu gering und deckt den Vitamin-D-Bedarf des Säuglings nicht ausreichend. [HAHN et al., 2016] Weiters nimmt im zunehmenden Alter die Synthesekapazität der Haut ab. [RINGE, 2003] In der Epidermis und Basalschicht wird der Gehalt an 7-Dehydrocholesterin (Provitamin D₃) reduziert. [HOLICK, 2007] Demzufolge tritt bei den Senioren ein Vitamin-D-Defizit gehäuft auf, weil sie sich zum einen zu wenig im Freien aufhalten und somit wenig mit der Sonne konfrontiert sind, zum anderen haben sie mit fortschreitendem Lebensalter nicht mehr so gute Kapazitäten, selbst Vitamin D in der Haut zu produzieren. [RINGE, 2003] Im späten Alter entwickelt sich sowohl eine Resistenz der Enterozyten gegen das Calcitriol und auch das Enzym 1- α -Hydroxylase, welches für die Bildung des biologisch aktiven D-Vitamins notwendig ist, nimmt mit steigendem Alter ab. [KASPER, 2014] Somit hat sich bei einer Gegenüberstellung ergeben, dass die Fähigkeit der Vitamin-D₃-Synthese in der Haut im Gegensatz zu jungen Erwachsenen bei 70-jährigen bis zu 75% abnahm. [HOLICK, 2007]

Hauttyp

Neben dem Lebensalter wird die Vitamin-D-Bildung auch durch die Hautpigmentierung moduliert. [RINGE, 2003] Stark pigmentierte Haut z.B. Einwanderer aus sonnenreichen Ländern wie beispielsweise Schwarzafrikaner brauchen mehr Sonnenbestrahlung, um den gleichen Effekt wie Hellhäutige zu erzielen, weil der hohe Melaningehalt die Vitamin-D-Bildung hemmt. [CLEMENS et al., 1982; RINGE, 2003] Das ist auch der Grund, warum Immigranten aus sonnenreichen Ländern ein höheres Risiko haben, von einem Vitamin-D-Mangel betroffen zu sein. [HINTZPETER et al., 2008] Es gilt: Je dunkler die Hautfarbe, desto ineffizienter die UV-B-abhängige Vitamin-D-Produktion. [HAHN et al., 2016]

In unseren Breitengraden reicht bei einem gesunden hellhäutigen Erwachsenen aus, seine Haut, entweder Arme und Beine oder Arme+Hände+Gesicht, im Sommer 2 bis 3-mal pro Woche etwa 10 bis 15 Minuten der Sonne auszusetzen, um ausreichend Vitamin D zu produzieren. [HOLICK, 2004] Ein Sonnenaufenthalt von 15 Minuten im Frühling bis Herbst deckt 95% unseres Vitamin-D-Bedarfs ab. Dies gilt jedoch nur, wenn der Körper nicht mit Sonnenschutzmittel eingecremt ist. [FRANZINI und WERTLI, 2009] Bei einem 10- bis 15-minütigen ungeschützten Ganzkörpersonnenaufenthalt während der Sommermonate bilden sich im Körper bei Menschen mit heller Hautfarbe innerhalb von 24 Stunden 10.000 bis 20.000 IE Vitamin D₃. Bei dunkler pigmentierten Hauttypen wird dahingegen erst bei einem zehnmal längeren Aufenthalt unter der Sonne derselbe Effekt erzielt. [DAWODU und WAGNER, 2007] Das in den Sommermonaten endogen gebildete Vitamin D wird sowohl im Fettgewebe als auch in der Skelettmuskulatur gespeichert und dient der Aufrechterhaltung des adäquaten 25(OH)D-Plasmaspiegels während des Winters. [HOLICK, 2007]

Tages- und Jahreszeit, geografischer Breitengrad und Höhe des Sonnenstandes

Die Höhe des Sonnenstandes ist der ausschlaggebende Faktor der Vitamin-D-Synthese in der Haut. [HAHN et al., 2016] Nur unter UV-B-Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 290 bis 315 nm findet die Vitamin-D-Synthese in unserer Haut statt. Der Wellenlängenbereich wird von dem Einfallswinkel der Sonnenbestrahlung bzw. von der UV-B-Filterung beeinflusst. [RINGE, 2003] Je steiler der Einfallswinkel des Sonnenlichts ist, desto höher ist die einfallende Strahlungsenergie auf die Erdoberfläche und umso reichlicher ist die von ihm ausgelöste Erwärmung. Anders gesagt, es werden mehr UV-B-Strahlen aus der Erdatmosphäre herausgefiltert, je länger die Strecke des Sonnenstrahls durch die Atmosphäre ist. [RINGE, 2003] Der UV-B-Einfallswinkel und somit auch die Vitamin-D-Produktion werden von der Jahres- und Tageszeit sowie vom Breitengrad beeinflusst [ELMADFA und LEITZMANN, 2015; HOLICK, 2004] Aus diesem Grund gilt für die Nordhalbkugel folgendes: in den

Sommermonaten, vor allem im Juni und Juli, sowie um die Mittagszeit ist die Sonnenstrahlung und deren Wirkung auf die Vitamin-D-Bildung am intensivsten. Zu dieser Zeit ist der Weg des Sonnenlichts zum Erdboden am kürzesten, wodurch weniger UV-B-Strahlen von der Atmosphäre abgefangen werden. [HOLICK, 2004] Das ist auch der Grund, weshalb die UV-B-Strahlung auf der Erdoberfläche und wegen ihres potenziellen Beitrags zur Vitamin-D-Synthese auch diese mit steigendem Breitengrad bzw. mit zunehmender Entfernung vom Äquator abnimmt. [HAHN et al., 2016]

Untersuchungen zeigten, dass in bestimmter geografischer Breite, vor allem in den Wintermonaten die Intensität der Sonnenstrahlung zu gering ist und deshalb keine ganztägige Vitamin-D₃-Synthese in der Haut gewährleistet werden kann. Angaben liefern, dass bei einer nördlichen Breite über 52 in den Wintermonaten kein Vitamin D₃ produziert wird. [WABITSCH et al., 2011; RINGE 2003] Nur bei einem Breitengrad von unter 37 ist das ganze Jahr über eine ausreichende Vitamin-D₃-Synthese erreichbar. [GRANT und HOLICK, 2005]

Österreich liegt mit 46 bis 49 °N (nördlicher Breite) oberhalb dieses Wertes und demzufolge ist die für die Vitamin-D₃-Eigensynthese erforderliche UV-B-Strahlung nicht ausreichend, um in den Wintermonaten eine adäquate Vitamin-D-Versorgung abzusichern. [BARZEL, 2008]

Lebensstil und Sonnenschutzmittel:

Experimentell gesehen kann ein Sonnenschutzmittel mit einem Lichtschutzfaktor (LSF oder englisch SPF) von 8 die Kapazität der Vitamin-D₃-Produktion in der Haut über 95% hemmen. [HOLICK, 2004] Dergleichen kann eine Sonnencreme mit SPF (engl. sun protection factor) von 15 die UV-B-Bestrahlung zu etwa 99% absorbieren, wodurch die Vitamin-D₃-Synthese in der Cutis etwa 99% gehemmt wird. [HOLICK und CHEN, 2008] Ob in der Praxis die Werte der Vitamin-D-Hemmung durch Sonnenschutzmittel auch so groß sind oder ob sie keinerlei Einfluss auf den Vitamin-D-Status haben, ist noch zu wenig erforscht worden und nicht evident. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015]

Auch unsere Bekleidungsart ist ein Indikator der endogenen Vitamin-D-Synthese. Personen, die aufgrund kultureller Bedingungen ihre Haut fast vollständig bedecken, haben ein höheres Risiko an einem Vitamin-D-Defizit zu leiden. [STRÖHLE, 2011]

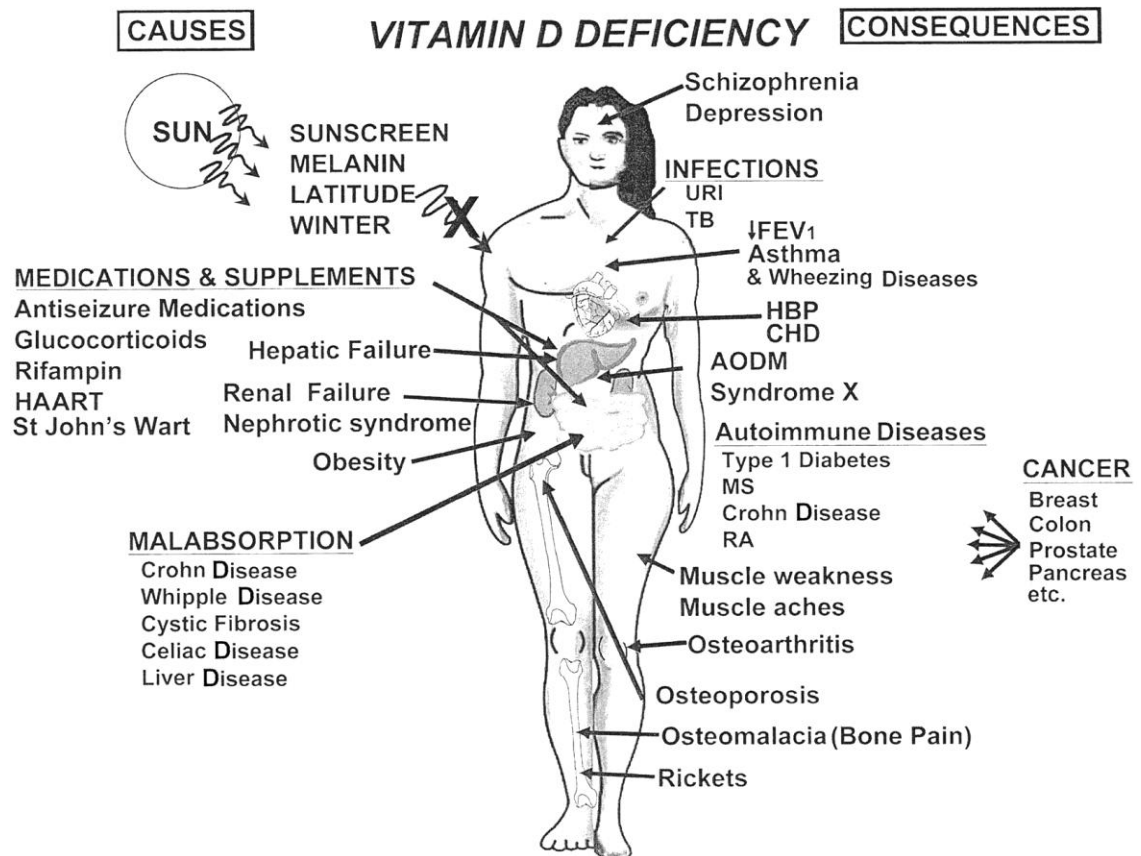


Abbildung 26: Eine schematische Darstellung von den Hauptauslösern eines Vitamin-D-Mangels und potenzielle gesundheitliche Folgen. "AODM = adult onset diabetes mellitus; CHD = coronary heart disease; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 s; HAART = highly active antiretroviral therapy; HBP = high blood pressure; MS = multiple sclerosis; RA = rheumatoid arthritis; TB = tuberculosis; URI = urinary tract infection." [HOLICK und CHEN, 2008]

3.6.3 Folgen des Vitamin-D-Mangels

Da Vitamin D eine wichtige Rolle bei der Kalzium und Phosphathomöostase einnimmt, kommt es bei einem Vitamin-D-Defizit vor allem zu Störungen des

Kalziumstoffwechsels und nur in geringen Maßen auch zu einer Störung des Phosphatstoffwechsels. [MUNNS et al., 2016; SCHNABEL, 2015a; WABITSCH et al., 2011, DUNKELBERG et al., 2012] In diesem Kapitel werde ich mich auf die wichtigsten Erkrankungen, die aufgrund eines Vitamin-D-Mangels ausgelöst werden, beziehen.

3.6.3.1 Im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter

Aufgrund dieser Störung führt ein Vitamin-D-Mangel im Säuglings- und Kleinkindalter zum klassischen Krankheitsbild der Rachitis, die mit einem gestörten, ungeordneten Mineralisationsprozess des neugebildeten bzw. wachsenden Knochens einhergeht. [CASHMAN, 2007; PRENTICE et al., 2008a] Deshalb bleiben die Knochen weich und eine dauerhafte Skelettverformung ist die Folge. [HAHN et al., 2016]

Die klinischen Symptome einer Rachitis sind die progrediente Beindeformierungen (X- oder O-Beine, siehe Abbildung 27), Verformung bzw. Verkrümmung des Brustkorbs (rachitischer Rosenkranz), Verformung bzw. Erweichung der Kopfknochen (Quadratschädel), verspäteter Fontanellenschluss, verminderte Muskelkraft (Myopathie), verringerter Muskeltonus und Tetanie [SCHNABEL, 2015b; KOFRÁNYI und WIRTHS, 2013; HAHN et al., 2016] Daneben kann eine Strukturstörung der Epiphysenfuge, welche für das Längenwachstum des Knochens zuständig ist, drohen und das kann weiters eine Wachstumsstörung auslösen. [BRÜCKLE, 2014] Neben solchen Störungen kann bei diesen Kindern nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) von 2016 auch eine erhöhte Infektanfälligkeit, Knochenschmerzen und bei mäßiger Hypokalzämie auch eine Herzrhythmusstörung herrschen. [DGKED, 2016]



Abbildung 27: X- und O-Beine

Rachitis trat das erste Mal im Jahre 1660 und durch die Industrialisierung verstärkt im 19. Jahrhundert bei Arbeiterkindern, welche sich kaum im Freien aufhielten, in Nordeuropa in Erscheinung. [HOLICK, 2006] Durch die Verabreichung des Vitamin-D-reichen Fischöls, dem Lebertran, wurde die Rachitis nicht nur geheilt, sondern auch vorbeugend verhindert. [RAJAKUMAR, 2003; RINGE 2003] Daher wird Vitamin D und bei unzureichender nutritiver Kalziumaufnahme Kalzium in der Rachitis-Therapie und -Prophylaxe eingesetzt. [RINGE, 2003] Heute kommt diese Krankheit in Europa kaum mehr vor und ist nur bei makrobiotisch ernährten Kindern der Fall. [BRÜCKLE, 2014]

3.6.3.2 Im Erwachsenenalter

Aufgrund des niedrigen Knochenumsatzes (low turnover) im Erwachsenenalter führt eine kurzfristige Vitamin-D-Hypovitaminose nicht zu gravierenden Problemen und kann ohne drastische Folgen überwunden werden. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015] Bei einem langfristigen und schweren Vitamin-D-Defizit ist ein weicher, leicht deformierbarer Knochen und eine zunehmende Entkalkung des Skeletts zu sehen. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015 und HAHN et al., 2016] Eine Osteomalazie ist der Fall. [DUSSO et al., 2005; PRENTICE, 2008b]

Bei der Osteomalazie ist die Mineralisierung des Knochens gestört, weshalb es zu Umbauvorgängen des komplett entwickelten Skeletts kommt. [GRUNE, 2009; KOFRANYI und WIRTHS, 2013] Besonders findet eine Deformierung in Beckenknochen, Thorax und Extremitäten statt. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015; HAHN et al., 2016] Insbesondere können in den typischen bandförmigen Umbauzonen (Extremitäten) Spontanfrakturen entstehen. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015; HAHN et al., 2016]

Es treten, aufgrund der langsamen Verformung des Knochens, Schmerzen im gesamten Skelett auf und eine Myopathie-Entwicklung kann sich bilden. [HAHN, et al., 2016; KOFRANYI und WIRTHS, 2013]

Ebenso führt eine ungenügende Vitamin-D-Versorgung zur Entwicklung der Osteoporose. [CASHMAN, 2007; MORRIS und ANDERSON, 2010; MARTIN and Campbell, 2011; Perez-Lopez, 2007]

Im Gegensatz zur Osteomalazie sind bei der Osteoporose die anorganischen und organischen Knochenbestandteile verringert und sie wird nicht nur durch einen Vitamin-D-Mangel ausgelöst, sondern hat multifaktorielle Ursachen und kann des Weiteren auch genetisch bedingt sein. [MORRIS und ANDERSON, 2010; POCOCK et al., 1987]

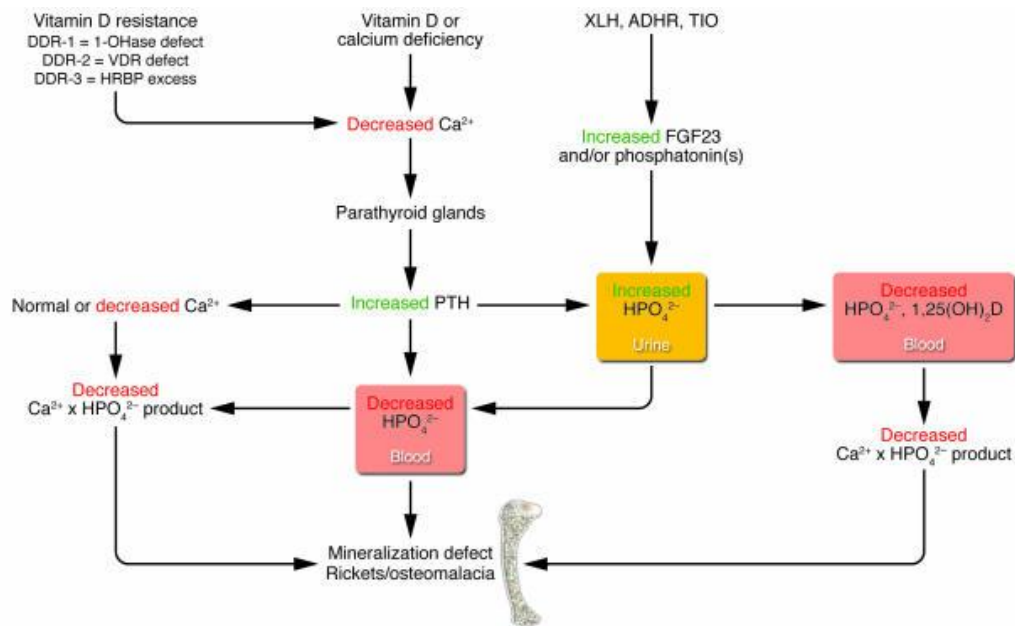


Abbildung 28: Biochemische Änderungen in Kalzium- und Phosphatmetabolismus, aufgrund eines Vitamin-D- oder Kalzium-Defizits, Vitamin-D-Resistenz-Syndroms oder hypophosphatämischen Syndroms, welche Rachitis oder Osteomalazie auslösen. XLH = X-linked hypophosphatemic rickets, ADHR = autosomal dominant hypophosphatemic rickets, TIO = tumor-induced osteomalacia nach [HOLICK, 2006]

3.7 Hypervitaminose und Tolerable Upper Intake Level (UL)

Eine exzessive Aufnahme von Vitamin D ist toxisch. [JONES, 2008] Vitamin-D-Hypervitaminose ist durch die Nahrungsaufnahme oder durch eine körpereigene Synthese (erhöhte Sonnenbestrahlung) nicht möglich, sondern nur durch eine übermäßige Aufnahme von Supplementen erreichbar. [EFSA NDA PANEL, 2016]

Bei einer Überdosierung von Vitamin D kann Hyperkalzämie und demgemäß eine Hyperkalzurie die Folge sein, was wiederum zu einer Nephrokalzinose bzw. einer Nierensteinbildung führen kann. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015] Ab welchem 25(OH)-Serumwert oder ab welcher Vitamin-D-Zufuhrsmenge von einer Vitamin-D-Hypervitaminose zu sprechen ist, gibt es nach wie vor keine bestimmte Einigkeit. [IOM, 2011]

Die klassischen Symptome einer D-Hypervitaminose sind ätiologisch auf die Hyperkalzämie zurückzuführen. [DUNKELBERG et al., 2012] Die Hauptsymptome einer Vitamin-D-Intoxikation werden generell mit Anorexie, Gewichtsverlust, Polyuria, Herzrhythmusstörungen, Durst, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Weichteilverkalkung, Kopf- und Gelenksschmerzen sowie mit Muskelschwäche assoziiert. [JONES, 2008; HAHN et al., 2016; IOM, 2011; DUNKELBERG, 2012; ELMADFA und LEITZMANN, 2015]

Im fortgeschrittenen Entwicklungszustand kann es zur Nierensteinbildung und zu Erkrankungen wie Niereninsuffizienz kommen, welche bis zum Tod führen kann. [HAHN et al., 2016]

In manchen Literaturen wird eine Hypervitaminose ab einem Serumwert von > 150 nmol/l zugeordnet, wobei hier noch keine Toxizität aufzuweisen ist. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015] Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit gibt in ihrem Journal 2016 an, dass eine hohe Calcidiol-Serumkonzentration von > 220 nmol/l Hyperkalzämie auslösen. [EFSA NDA PANEL, 2016] Eine Vitamin-D-Intoxikation wird von den meisten Fachpersonen vermehrt bei einem Calcidiolblutspiegel > 400 nmol/l charakterisiert. [D-A-CH 2015; IOM, 2011, EFSA NDA PANEL, 2016; HAHN et al., 2016]

Die EFSA und das IOM (Institute of Medicine) hat in Betracht auf Hyperkalzämie einen NOEL (No observed adverse effect Level) von $250 \mu\text{g/d}$ bzw. 10.000 IE definiert. [EFSA NDA PANEL, 2012; IOM, 2011]

Die tolerierbare Gesamtaufnahmemenge für die tägliche Vitamin-D-Zufuhr, unter der keine negativen Wirkungen zu erwarten sind, wurde vor kurzem von dem US-amerikanischen Institut sowohl für Jugendliche als auch für Erwachsene von 2.000 IE ($50 \mu\text{g}$) auf 4.000 IE, welches $100 \mu\text{g}$ Vitamin-D/d entspricht, angehoben. [IOM, 2011] Nach der neuen Überarbeitung des Tolerable Upper Intake Level (UL) für Vitamin D nach European Food Safety Authority (EFSA) gelten seit 2012 folgende Werte:

Tabelle 7: Tolerable Upper Intake Level (UL) [EFSA (2012)]

Alter (Jahr)	Tolerable Upper Intake Level (UL) für Vitamin D µg/d
0-1	25
1-10	50
11-17	100
Erwachsene¹ ≥ 18	100

¹Dieser Wert gilt ebenso für
schwangere und stillende Frauen

3.8 Ausscheidung und Verfügbarkeit

Die Hauptausscheidung von Vitamin D erfolgt über die Fäzes. Nur 2-4% wird über den Urin ausgeschieden. Grundsätzlich beträgt die Vitamin-D-Ausscheidung am Tag ungefähr 1-7 µg. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015] Ein erwachsener Mensch nimmt durchschnittlich 1,1 bis 8,2 µg Vitamin D am Tag über die Ernährung auf. Dies entspricht 44-328 IE Vitamin-D-Aktivität. Der Wert variiert bei den Jugendlichen (Alter zwischen 11-18) zwischen 1,6-4 µg/d. Werden neben der Ernährung auch Nahrungsergänzungsmittel herangezogen, weicht die Vitamin-D-Aufnahme bei Erwachsenen am Tag zwischen 3,1 und 23,5 µg und bei Jugendlichen zwischen 8,9 und 12,5 µg ab. Bei einem erhöhten Vitamin-D-Konsum (95. Perzentile) über die Nahrung liegt dieser Wert bei den Erwachsenen über 16 µg/d und mit Supplementierungen ungefähr bei 24 µg/d. Die Daten von der täglichen Vitamin-D-Zufuhr (geringe/mittlere und hohe Perzentile) wurden von 14 verschiedenen europäischen Ländern erhoben. [EFSA NDA PANEL, 2012]

Die Hauptaufnahme von Vitamin D erfolgt ursprünglich durch die Sonne und beträgt etwa 90%. Nur etwa 5-20% des täglichen Vitamin-D-Bedarfs wird über die Nahrung abgedeckt. [EGERMEIER, 2013] Der ausgeschiedene Wert von 1-

7 µg Vitamin D/d gleicht sich fast mit dem Wert, welches durch die Synthese in der Haut gebildet wird, aus. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015]

Die Vitamin-D-Verfügbarkeit wird durch Lagerung und Zubereitung kaum beeinträchtigt. Die Zubereitungsverlustrate beträgt im Durchschnitt 10%. Vitamin D ist relativ hitzestabil bis zu 180°C, aber das Vitamin-D-haltige Lebensmittel ist gegenüber Licht und Sauerstoff empfindlich. [KOFRANYI und WIRTHS, 2013; D-A-CH, 2015; ELMADFA und LEITZMANN, 2015]

4 Ernährungszustand der österreichischen Bevölkerung

Die angeführten Werte basieren auf die letzte österreichische Ernährungserhebung, welche zuletzt im Jahre 2012 vom Department für Ernährungswissenschaften (IfEW) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt und im österreichischen Ernährungsbericht 2012 (sowohl als Buch erhältlich, als auch online abrufbar) veröffentlicht wurde.

Tabelle 8: Ernährungszustand der österreichischen Bevölkerung, Ergebnisse richten sich nach laborchemischen Erhebungen [ELMADFA, 2012]

Status	Betroffene	Mikronährstoffe ³
kritisch¹ (>20% weisen deutlich erniedrigte Statuswerte auf mit Ausnahme von Natrium)	Gesamtbevölkerung	Kalzium (ausgenommen Männer) , Selen, β -Carotin, Natrium ⁴ (als Kochsalz, höhere Aufnahme)
	Schulkinder (7-14 Jahre)	Vitamin D
	Erwachsene (18-64 Jahre)	Zink (Frauen)
	SeniorInnen (65-80 Jahre)	Vitamin D , Zink
marginal² (5-20% weisen deutlich erniedrigte Statuswerte auf)	Gesamtbevölkerung	Vitamin B ₆
	Schulkinder (7-14 Jahre)	Vitamin D , Folsäure (Buben), Eisen, Zink
	Erwachsene (18-64 Jahre)	Vitamin D , Kalzium und Zink (Männer), Vitamin B ₁ (Frauen), Vitamin B ₁₂ , Folsäure (Männer)

	SeniorInnen (65-80 Jahre)	Vitamin B ₁₂ (Seniorinnen), Folsäure, Eisen
Zufriedenstellend (<5% weisen deutlich erniedrigte Statuswerte auf)	Gesamtbevölkerung	Vitamin A, Vitamin K , Vitamin B ₁ , Vitamin B ₂ , Vitamin C, Magnesium, essentielle Fettsäuren, Kalium, Jod
	Schulkinder (7-14 Jahre)	Vitamin B ₁₂ , Folsäure (Mädchen)
	Erwachsene (18-64 Jahre)	Vitamin E, Folsäure (Frauen), Eisen
	SeniorInnen (65-80 Jahre)	Vitamin E, Vitamin B ₁₂ (Senioren)
¹weisen mehr als 50% leicht und deutlich erniedrigte Statuswerte auf, wird dieser Nährstoff ebenfalls als kritisch beurteilt. ²weisen insgesamt mehr als 25% leicht und deutlich erniedrigte Statuswerte auf, wird dieser Nährstoff ebenfalls als marginal beurteilt. Zeigen Versorgungs- und Funktionsparameter unterschiedliche Versorgungssituationen auf, wurde der Status dieser Nährstoff weiters als marginal beurteilt. ³Beurteilung der Mikronährstoffe durch Versorgungs- und Funktionsparameter. ⁴Natrium in Form von Kochsalz: beurteilt nach den D-A-CH-Referenzwerten für eine empfohlene maximale Aufnahme von 6 g/d. Die Kochsalzaufnahme wurde mittels Natriumausscheidung im Harn berechnet.		

In diesem Kapitel werde ich nicht auf die einzelnen Nährstoffaufnahmen eingehen. Das Augenmerk in diesem Kapitel wird auf den Vitamin-D-Zustand der Bevölkerung gesetzt.

Der österreichische Ernährungsbericht 2012 teilt uns mit, dass der Status an Vitamin D, genauer gesagt der 25(OH)D₃-Status bei den Schulkindern zu 62% bei den Mädchen und zu 56% bei den Buben erniedrigt ist. Hierbei wurde der D-A-CH-Referenzwert aus 2008, welcher eine Vitamin-D-Zufuhr von 5 µg/d empfiehlt und nicht der D-A-CH-Referenzwert aus 2012, welcher bei 20 µg/d bei fehlender endogener Synthese liegt, herangezogen, mit der Begründung, dass die untersuchten Kinder sich genügend in der Sonne aufhielten. Betrachten wir den Vitamin-D-Status bei den Erwachsenen (16-64 Jahre alt), ist auch hier ein Mangel aufzuweisen. Bei 88% der Männer und 82% der Frauen ist die Vitamin-D-Aufnahme unzureichend. Der biochemische Vitamin-D-Status ist bei 44% der Männer und ca. 40% der Frauen zu gering. Das meist erhöhte Vitamin-D-Defizit ist vor allem bei den Senioren und Seniorinnen ab dem 65. Lebensalter zu identifizieren. 95% der Senioren und 97% der Seniorinnen nehmen zu wenig Vitamin D zu sich. Der 25(OH)-Vitamin-D-Status im Plasma weist bei knapp 2/3 einen geringen Wert und bei 20% der Senioren und Seniorinnen einen eindeutig erniedrigten Wert auf. [ELMADFA, 2012]

4.1 Vitamin-D-Status in Österreich

Die Erhebung des Vitamin-D-Status erfolgte unter empirischen und laborchemischen Methoden.

4.1.1 Schulkinder (7-14 Jahre)

Bei insgesamt 364 Schulkindern, davon 179 Mädchen und 185 Buben, wurde die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration (sowohl D₂, als auch D₃) ermittelt und mit den Referenzwerten von Hart et al., 2006 beurteilt. Bei einer Serumkonzentration < 25 nmol/l wird dies als eine starke Unterversorgung und bei einer Serumkonzentration zwischen 25 und 50 nmol/l als ein leichter Mangel klassifiziert. Ein Serumwert über 50 nmol/l wird als normal deklariert. Nach diesen Betrachtungen wiesen 22% der Mädchen und 18% der Buben einen starken Vitamin-D-Mangel und 40% der Mädchen und 38% der Buben eine Vitamin-D-Insuffizienz auf. 38% der Mädchen und 33% der Buben waren ausreichend mit Vitamin D versorgt. Hierbei wurde auch angeführt, dass die

Messungen teilweise im Winter erfolgten und somit die niedrigen Vitamin-D-Werte zum Teil als eine saisonale Schwankung gesehen werden können. Das Vitamin D wurde unter allen fettlöslichen Vitaminen als der kritischste Nährstoff bei den Schulkindern aufgezeigt. Des Weiteren wurde auch die nutritive Vitamin-D-Aufnahme erhoben. Hierbei betrug die gesamte Probandenzahl 332, davon 163 Mädchen und 169 Buben. Für diese Erhebung wurden die D-A-CH-Referenzwerte von 2008 herangezogen, die einen Vitamin-D-Schätzwert von 5 µg/d liefern. Es stellte sich heraus, dass 98,9% eine unzureichende Vitamin-D-Zufuhr haben und nur 1,1% sich Vitamin-D-reich ernähren. Bei den Buben sieht dies nicht anders aus. 96,8% der Buben nehmen zu wenig Vitamin D aus der Nahrung zu sich und nur 3,2% haben eine ausreichende nutritive Vitamin-D-Versorgung. Die orale Vitamin-D-Zufuhr lag bei fast allen Kindern deutlich unter den 2008-D-A-CH-Empfehlungen, wobei das 25-OH-Vitamin-D im Serum bei rund 40% der Kinder als ausreichend bewertet wurde. [ELMADFA, 2012]

Im Allgemeinen wiesen rund 40% aller Schulkinder einen normalen, 40% einen mäßig erniedrigten und 20% einen deutlich erniedrigten Vitamin-D-Plasmaspiegel auf. Dies zeigte, dass nicht die orale Vitamin-D-Zufuhr durch die Ernährung, sondern vor allem die Vitamin-D-Eigensynthese durch UV-Strahlung des Sonnenlichts für die Vitamin-D-Statusbewertung die bedeutsamste Stelle einnimmt. [ELMADFA, 2012]

Abgesehen davon wurde neben dem 25(OH)D-Versorgungsparameter die Gesamt-Alkalische Phosphatase (Gesamt-AP) als Funktionsparameter bestimmt. Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase nimmt eine wichtige Stelle in der Labordiagnostik ein. Es dient als Indikator bestimmter Erkrankungen. Ein erhöhter AP-Wert gibt Auskunft über einen vorhandenen Vitamin-D-Mangel und ermöglicht somit eine indirekte Messung des Vitamin-D-Status. Bei der Ermittlung der Gesamt-AP kam folgendes heraus: Mädchen wiesen mit einem 95% Konfidenzintervall [195,6; 213,6] U/L im Durchschnitt 204,6 U/L eine signifikant niedrigere ($p < 0,001$) AP-Aktivität auf als Buben (MW: 227,8; CI: [219,4; 236,2] U/L), wobei beide Geschlechter im Referenzbereich lagen. Dies führte zu dem Schluss, dass sowohl Mädchen als

auch Buben keine klinische Symptomatik eines Vitamin-D-Defizits zeigten. [ELMADFA, 2012]

4.1.2 Erwachsene (18-64 Jahre)

Die Vitamin-D-Status-Erhebungen bei den Erwachsenen zwischen 18 und 64 Jahren zeigten, dass das fettlösliche Vitamin D weiterhin zu den Risikonährstoffen zählt.

Für die Erhebung des 25(OH)-Vitamin-D-Plasmaspiegels wurden insgesamt 403 Probanden, davon 240 weiblich und 163 männlich, herangezogen. Der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel sah bei den Erwachsenen wie folgt aus: 14% des Kollektivs erwiesen einen stark verringerten, 24% einen mäßig erniedrigten und 58% einen optimalen Serumwert auf. Würde man diese Werte noch nach dem Geschlecht unterteilen, dann sieht es folgendermaßen aus: 60,2% der weiblichen Werte liegen im Normalbereich, wohingegen die Männer mit 56,1% mengenmäßig weniger eine wünschenswerte Plasmakonzentration aufweisen. Bei 28,2% des weiblichen und bei 29,7% des männlichen Kollektivs ist ein leicht erniedrigter und bei 11,6% der Frauen und bei 14,2% der Männer ist ein unzureichender Serumwert zu sehen. Es wurde somit festgestellt, dass die Frauen einen deutlich höheren Serumwert aufzeigen als Männer. Im Vergleich dazu war die orale Vitamin-D-Aufnahme (Frauen n= 232, Männer n=163, n=Fallzahl) bei 85% der Erwachsenen (Geschlechterverteilt bei 82,7% aller untersuchten Frauen und bei 88,3% der Männer) zu gering und nur rund 15% (17,3% der Frauen, 11,7% der Männer) hatten eine ausreichende nutritive Vitamin-D-Zufuhr. [ELMADFA, 2012]

Als Fazit lässt sich sagen, dass mehr als die Hälfte aller Erwachsenen eine ausreichende Plasmakonzentration, aber immerhin 85% aller Untersuchten eine unzureichende Vitamin-D-Aufnahme aufweisen. [ELMADFA, 2012]

Gleichermaßen wurde auch bei den Erwachsenen die Gesamt-Alkalische-Phosphatase-Aktivität analysiert. Die Analyse ergab, dass sich bei den Frauen [MW: 70,5 (67,4; 73,6) U/L] eine signifikant niedrigere ($p < 0,05$) Aktivität an Alkalischer-Phosphatase ergab als bei den Männern [MW: 76,7 (72,8; 80,5)

U/L), wobei ein Normalbereich bei 30 bis 90 U/L anzunehmen ist und somit beide im Normalbereich lagen. Daraus lässt sich schließen, dass keine klinische Diagnose eines Vitamin-D-Mangels vorliegt.

4.1.3 Seniorinnen und Senioren:

Nicht anders sieht die Situation bei den Seniorinnen und Senioren aus. Bei der Untersuchung des 25-OH-Vitamin-D (D_2 und D_3) im Plasma bei 65 bis 80-jährigen Seniorinnen und Senioren ($n=180$, davon Frauenanteil: 101 und Männeranteil: 79) hatten knapp über 20% aller SeniorInnen (19,9% der Frauen, 20,4% der Männer) eine deutlich niedrige (unter 25 nmol/l bzw. 10 µg/l, bewertet nach Hart et al., 2006), rund 43% (42,2% Frauen, 44,4% Männer) eine leicht erniedrigte (25-50 nmol/l bzw. 10-20 µg/l) und etwa 36% (37,7% Frauen, 35,2% Männer) eine normale (>50 nmol/l bzw. 20 µg/l) Vitamin-D-Plasmakonzentration. Auch bei den SeniorInnen ist die Vitamin-D-Aufnahme bei rund 96% (96,8% der Frauen, 95,2% der Männer) des untersuchten Kollektivs unter den Empfehlungen, welches von dem D-A-CH-Referenzwert aus dem Jahr 2008 für die Personen ab 65 als 10 µg/d angegeben wurde. Es werden die D-A-CH-Referenzwerte aus dem Jahr 2008 für die Bewertung der oralen Vitamin-D-Aufnahme herangezogen, weil der D-A-CH-Referenzwert von 2012 nur bei fehlender endogener Synthese zu berücksichtigen ist, was hierbei nicht der Fall war. Wegen der relativ hohen Anzahl des Probandenkollektivs, die eine unzureichende orale Vitamin-D-Aufnahme aufwiesen, stellt sich heraus, welche enorm große Bedeutung die endogene Synthese für einen gesunden Vitamin-D-Status einnimmt und eine alleinige Vitamin-D-Aufnahme aus der Nahrung nicht ausreichend wäre. [ELMADFA, 2012]

Anders als bei den Kindern und Erwachsenen wurde bei den Seniorinnen und Senioren noch das Ost-West-Gefälle betrachtet.

Ost-West-Gefälle bei Seniorinnen: Mit einem Signifikanzniveau von $< 1\%$ ($p<0,01$) haben die Seniorinnen einen besseren Vitamin-D-Serumstatus im Westen als im Osten präsentiert. Der Fehlerbalken lag bei einem

Konfidenzintervall von 95%. Für die Messung wurde ein Gesamtkollektiv von 241 herangezogen, davon nahmen 136 aus Ostösterreich und 105 aus Westösterreich teil. Die Durchschnittskonzentration von Vitamin D im Plasma betrug 40,76 nmol/l in der Ost-Region und 58,98 nmol/l in der West-Region. Im Gegensatz dazu war kein signifikantes Ost-West-Gefälle bei der Vitamin-D-Aufnahme der Seniorinnen zu sehen. Im Osten lag die durchschnittliche Vitamin-D-Aufnahme der Seniorinnen über die Ernährung bei 3 µg/d und im Westen lag diese bei 3,6 µg/d. Unterschiede in der Aufnahme waren nur bei den Senioren ersichtlich. Mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ hatten die Senioren aus der West-Region mit einem Durchschnittswert von 4,4 µg Vitamin D pro Tag, wobei die unterste Grenze bei 3,3 µg/d und die oberste Grenze bei 5,5 µg/d lag, eine deutlich höhere Vitamin-D-Zufuhr als die Senioren aus Ostösterreich, deren Durchschnittswert 2,7 (1,9; 3,4) µg/d betrug.

Für die Beurteilung der Vitamin-D-Versorgung ist nicht nur eine orale Zufuhr, sondern vielmehr die laborchemische Analyse ausschlaggebend.

Bei der Untersuchung der gesamt-alkalischen-Phosphatase hatten die Frauen (85,2 [80,9; 89,5] U/L) eine signifikant höhere ($p < 0,001$) Phosphatase-Aktivität als Männer (75,5 [70,0; 81,0] U/L). Daraus erfolgt, dass beide Geschlechter im Normalbereich (30-90 U/L) liegen und somit keine klinische Diagnose für einen Vitamin-D-Mangel zu sehen ist.

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass sich die Vitamin-D-Versorgung seit der letzten Erhebung im Jahre 1998 deutlich verbessert hat. Damals hatten rund 80% des Kollektivs eine zu niedrige Serumkonzentration, bei der aktuellen Erhebung sind es nur mehr 20% mit deutlich und 44% mit mäßig erniedrigtem Serumspiegel. Dennoch sollte man weiterhin daran arbeiten, um den jetzigen Status vor allem zu halten bzw. nicht zu verschlechtern und die Anzahl des im Normbereich liegenden Kollektivs zu steigern.

Tabelle 9: Tägliche nutritive Aufnahme vom fettlöslichen Vitamin D, nach Geschlecht, Personengruppe und Alter. [ELMADFA, 2012]

(MW: Mittelwert [CI: Konfidenzintervall 95%], n=Fallzahl)

Frauen:

Schulkinder: 7 – 14 Jahre				
	7 – 9 Jahre n=57	10 – 12 Jahre n= 81	13 – 14 Jahre n=25	D-A-CH 2008 ¹
Vitamin D (µg)	1,7 [1,3; 2,1]	1,2 [1,1; 1,4]	1,8 [0,6; 3,0]	5
Erwachsene: 18 – 64 Jahre				
	18 – 24 Jahre n=37	25 – 50 Jahre n=143	51 – 64 Jahre n=52	D-A-CH 2008
Vitamin D (µg)	2,0 [1,4; 2,6]	2,8 [2,2; 3,5]	2,7 [2,2; 3,2]	5
Seniorinnen: 65 – 80 Jahre				
	65 – 80 Jahre n=100			D-A-CH 2008
Vitamin D (µg)	3,2 [2,5; 3,8]			10

¹Referenzwerte nach D-A-CH, 2008, weil 2012 nur bei fehlender endogener Synthese der Fall ist.

Männer:

Schulkinder: 7 – 14 Jahre				
	7 – 9 Jahre n=57	10 – 12 Jahre n= 81	13 – 14 Jahre n=25	D-A-CH 2008 ¹
Vitamin D (µg)	2,1 [1,6; 2,6]	1,5 [1,3; 1,6]	1,4 [0,9; 1,9]	5
Erwachsene: 18 – 64 Jahre				
	18 – 24 Jahre n=37	25 – 50 Jahre n=143	51 – 64 Jahre n=52	D-A-CH 2008
Vitamin D (µg)	4,0 [2,1; 6,0]	3,6 [2,6; 4,5]	4,6 [2,9; 6,4]	5
Seniorinnen: 65 – 80 Jahre				
	65 – 80 Jahre n=100			D-A-CH 2008
Vitamin D (µg)	3,9 [2,9; 5,0]			10

¹Referenzwerte nach D-A-CH, 2008, weil 2012 nur bei fehlender endogener Synthese der Fall ist.

Tabelle 10: 25-OH-Vitamin-D-Status im Plasma (MW [CI 95%]), Angegeben in nmol/l, eingeteilt nach Personengruppe, Geschlecht und Alter, Referenzwerte nach Hart et al., 2008, normal: > 50 nmol/l, leicht erniedrigt: 25-50 nmol/l, deutlich erniedrigt: < 25 nmol/l [ELMADFA, 2012]

Frauen:

Schulkinder (7 – 14 Jahre, n¹=387)		
7 – 9 Jahre	10 – 12 Jahre	13 – 14 Jahre
48,33 [40,88; 55,77]	50,73 [43,00; 58,46]	41,27 [33,95; 48,58]
Erwachsene (18 – 64 Jahre, n=419)		
18 – 24 Jahre	25 – 50 Jahre	51 – 64 Jahre
61,95 [47,90; 76,01]	57,90 [52,18; 63,61]	74,40 [62,82; 85,98]
Seniorinnen (65 – 80 Jahre, n=196)		
65 – 80 Jahre		
46,65 [41,78; 51,52]		

¹n=Fallzahl

Männer:

Schulkinder (7 – 14 Jahre, n¹=387)		
7 – 9 Jahre	10 – 12 Jahre	13 – 14 Jahre
46,54 [40,42; 52,66]	50,57 [44,75; 56,39]	52,75 [40,79; 64,72]
Erwachsene (18 – 64 Jahre, n=419)		
18 – 24 Jahre	25 – 50 Jahre	51 – 64 Jahre
68,47 [53,34; 83,61]	58,74 [52,91; 64,57]	61,34 [52,61; 70,06]
Seniorinnen (65 – 80 Jahre, n=196)		
65 – 80 Jahre		
45,16 [39,27; 51,04]		

¹n=Fallzahl

Zusammengefasst sind Männer besser mit Vitamin D versorgt als Frauen. Im Durchschnitt nehmen in allen Personengruppen fast alle zu wenig Vitamin D aus der Nahrung zu sich. Besonders kritisch ist die Vitamin-D-Versorgung bei den Schulkindern sowie bei den Seniorinnen und Senioren. Die laborchemische Analyse sieht nicht so tragisch aus wie bei der oralen Aufnahme des D-Vitamins. Es wird vor allem empfohlen, mehr acht auf die nutritive Vitamin-D-Zufuhr zu legen (mindestens 1-2 Fischmahlzeiten pro Woche) und sich außerdem mindestens 10 bis 15 Minuten unter Sonnenlichteinstrahlung im Freien aufzuhalten, um die körpereigene Synthese von Vitamin D₃, welche für eine ausreichend hohe Plasmakonzentration der Normalbevölkerung von großer Bedeutung ist, zu ermöglichen.

4.2 Vitamin-D-Status in Europa, mittlerer Osten und Asien

Der Vitamin-D-Status in den europäischen Ländern variiert stark. Hierbei wird eine Unterversorgung als ein Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin-D (25(OH)D) < 25 nmol/l definiert. Die Prävalenz von einem 25(OH)D-Spiegel < 25 nmol beträgt bei den Erwachsenen zwischen 2-30%. [LIPS, 2007]

Die skandinavischen Länder weisen im Durchschnitt erhöhte Plasmakonzentrationen auf bzw. sind weniger von einem Vitamin-D-Mangel betroffen, wobei Länder wie Italien und Spanien nicht allzu hohe Vitamin-D-Serumwerte aufzeigen. In Finnland hatten 26% der im Winter untersuchten Frauen eine Vitamin-D-Hypovitaminose. [LIPS, 2007]

Im Großraum mittlerer Osten, wie z.B. Türkei, Libanon, Jordanien und Iran ist die Prävalenz eines Vitamin-D-Defizits erhöht. Vor allem weisen Frauen eindeutig niedrigere Serumwerte auf als Männer, was mit den traditionellen Bekleidungen assoziiert wird. [LIPS, 2007] Bei einer Studie hatten verschleierte arabische Frauen, die in nördlichen Ländern wie beispielsweise in Dänemark lebten, einen relativ niedrigen 25(OH)-Vitamin-D-Serumgehalt von 7,1 nmol/l, wohingegen die nicht verschleierten einen etwas höheren Wert von 12,5 nmol/l aufwiesen, aber trotzdem eine Vitamin-D-Unterversorgung hatten. Hingegen

hatten native dänische Frauen eine Plasmakonzentration von 47,1 nmol/l. [GLERUP et al., 2000]

Eine weitere Studie wurde in Istanbul im Sommermonat August bei prämenopausalen Frauen, welche in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt wurden, durchgeführt. Die Gruppe I hat sich sommerlich bekleidet ohne jegliche Bedeckung von Armen, Beinen und Kopf, damit die Sonne auf deren Haut strahlen kann, die Gruppe II hat sich traditionell, aber ohne Kopftuch (Hände, Füße und Gesicht unbedeckt) bekleidet und zu guter Letzt hat sich die Gruppe III traditionell islamisch bekleidet. Die Serum-25(OH)-Werte von Gruppe I, Gruppe II und Gruppe III waren wie folgt: $56 \pm 41,3$ nmol/l, $31,9 \pm 24,4$ nmol/l, $9 \pm 5,7$ nmol/l. Der Status an Vitamin D war bei 44% aus Gruppe I, 60% aus Gruppe II und allen aus der Gruppe III zu niedrig und deutete auf einen Vitamin-D-Mangel. [ALAGÖL et al., 2000]

Sehr niedrige Serumgehalte wurden auch bei den Jugendlichen (13-18jährige) in Griechenland gefunden. Der 25(OH)D-Serum war im Winter bei rund 47% der Untersuchten unter 25 nmol/l [LAPATSANIS et al., 2005]

In einer Querschnittstudie aus einer bevölkerungsbezogenen Kohorte von 538 weißen niederländischen Frauen und Männern im Alter von 60-87 Jahren wurde der Status an 25-Hydroxyvitamin-D-Plasmakonzentration bestimmt. Im Winter hatten rund 51% des Kollektivs einen Serumspiegel unter 50 nmol/l und im Sommer waren es 34%. [VAN DAM et al., 2007]

In Deutschland hat die DEGS (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) in einem Zeitraum von November 2008 bis Dezember 2011 von 6.995 Personen den Vitamin-D-Status im Serum ermittelt. Rabenberger et al, 2015 haben das Verhältnis des Kollektivs mit einem 25(OH)D-Wert < 30 nmol/l, 30 bis < 50 nmol/l und > 50 nmol/l berechnet. Insgesamt, ohne jegliche Trennung der Geschlechter hatten 61,6% eine 25(OH)-Vitamin-D-Serumkonzentration unter 50 nmol/l und 30,2% einen Wert von < 30 nmol/l. Während des Sommers hatten mehr als die Hälfte einen Serumwert von über 50 nmol/l und in den Wintermonaten wiesen 25% der Teilnehmer einen Wert

von unter 30 nmol/l auf. Der Durchschnittswert von 25(OH)D in Plasma ergab 45,6 nmol, wobei hier die Werte beider Geschlechter herangezogen wurden. [RABENBERG et al., 2015]

Menschen in asiatischen Ländern haben ein erhöhtes Risiko an einem Vitamin-D-Defizit zu leiden. Etliche Studien in asiatischen Gebieten haben eine schlechte oder moderate Plasmakonzentration an 25(OH)D vorgezeigt. [HOLVIK et al., 2005; MEYER et al., 2004; LIPS, 2007; GOSWAMI et al., 2008]

5 Prävention und Therapiestrategien von Osteoporose

Viele wissen nicht, dass die maximale Knochendichte („peak bone mass“) schon im Alter zwischen 25 und 30 Jahren erreicht wird. Durch die Erreichung der maximalen Knochendichte verliert der Mensch spätestens mit dem 30. Lebensjahr aus ganz natürlichen, altersbedingten Gründen unabhängig vom Geschlecht jährlich durchschnittlich 0,5-2% an Knochensubstanz. [LEITZMANN et al., 2009; EL-MASRY und RUF, 2013] Dieser ständige komplexe Umbauprozess des Knochens, wie schon im Kapitel 4.4.1.2. „Der Knochen“ geschildert, kehrt sich über die Jahre um, sodass ab einem bestimmten Alter nicht mehr die Knochenmasse zu- sondern abnimmt. [EL-MASRY und RUF, 2013] Deshalb ist es enorm wichtig, mit der Prävention möglichst früh zu beginnen. Im Alter von 30 Jahren sollte man drauf achten, eine relativ dichte und hohe Knochenmasse sowie eine gute Knochenelastizität zu haben. [BURGERSTEIN, 2012] Je nach genetischen Bedingungen und allgemeinen Lebensumständen liegt ab diesem Zeitpunkt der Peak-Bone-Mass (PBM) individuell unterschiedlich hoch. Es gibt vier wichtige Parameter, welche einen wichtigen Einfluss auf den Peak-Bone-Mass haben. Diese wären: Genetik, Hormone, körperliche Aktivität/Sport und Ernährung. [BARTL, 2011] Ich werde mich hierbei insbesondere auf die Bedeutung der Ernährung bei Maximierung der Knochendichte konzentrieren.

Bei der Behandlung sollte insbesondere auf die Prophylaxe eines Knochenmineralabbaues und den daraus entstehenden Knochenqualitäts- und Knochenstabilitätsverlust Wert gelegt werden. Das wichtigste Ziel einer Osteoporosetherapie ist die Vermeidung von Frakturen. Prinzipiell kann man eine Osteoporose vermeiden, aber eine Osteoporose kann man bis heute nicht vollständig heilen, weil die Knochendichte nachträglich nicht erhöhbar ist. [DVO, 2014] Eine Osteoporose-Behandlung verzögert vor allem das Fortschreiten eines Knochenabbaus. [RESCH]

5.1 Ernährungsprophylaxe und -therapie

Eine Osteoporose-Prophylaxe verspricht mehr Erfolg als eine bereits vorhandene Osteoporose zu behandeln. Ein zentraler Wert zur Vorbeugung des Knochenschwunds wird neben einer gesunden Lebensweise einer knochenprotektiven Ernährung zugeschrieben. [KASPER, 2014] Eine Primärprävention der Osteoporose hat deshalb großes Ansehen, weil bis heute noch keine Therapie für eine komplette Regeneration des Knochengewebes zur Verfügung steht. [HAHN et al., 2016]

Bei der Ernährungsprophylaxe ist vor allem die Aufnahme von Kalzium und Vitamin D von Relevanz. [PIETRZIK, 2008; LEITZMANN et al., 2009; EL-MASRY und RUF 2013; HAHN et al., 2016] Eine Osteoporose-orientierte Ernährung soll neben einer ausreichenden Versorgung mit Kalzium und Vitamin D auch eine optimale Vitamin K Versorgung beinhalten. [VERMEER et al., 2004; PEARSON, 2007; LANHAM, 2008; MARESZ, 2015]

5.1.1 Vitamin K

Das Vitamin K ist ein Coenzym der γ -Glutamatcarboxylase, welches das Knochenprotein Osteocalcin zu γ -Carboxyglutamylreste carboxyliert. [FESKANICH et al., 1999] Das Osteocalcin kann in seiner carboxylierten Form das im Knochen eingelagerte kristalline Hydroxylapatit binden und am Knochenmineralisationsprozess mitwirken. [RICHTER, 2004; SANGKOMKAMHANG et al, 2010] Seine Aufgabe ist es, das Skelett zu stabilisieren und somit die Knochen gegen Frakturen resistenter zu machen. Hierfür ist eine vollständige Carboxylierung des Osteocalcins notwendig. Dies geschieht, wenn ausreichend Vitamin K im Plasma vorhanden ist. Eine hohe Konzentration an unvollständig carboxylierten Osteocalcin sowie eine niedrige Plasmakonzentration an Vitamin K sind mit einer verringerten Knochendichte und Knochenqualität sowie mit einem erhöhten Hüftfrakturrisiko assoziiert. [PLAZA et al., 2005]

Vitamin K ist der Oberbegriff für das natürlicherweise nicht vorkommende 2-Methyl-1,4-Naphthochinon (Menadion). [HEINRICH et al., 2014; ELMADFA

2015] Alle Vitamin-K-Verbindungen haben als Grundstruktur 1,4-Naphthochinon bzw. sein Menadion-Derivat oder sind, anders gesagt, Seitenkettenhomologe. [HEINRICH et al., 2014; ELMADFA, 2015] Die wichtigsten in der Nahrung vorkommenden K-Vitamine sind Vitamin K₁ und Vitamin K₂. Das Vitamin K₁, auch als α -Phyllochinon bezeichnet, besitzt eine zusätzliche Phytylseitenkette und ist pflanzlicher Herkunft. Das von den Bakterien gebildete Vitamin K₂ (Menachinon, MK) unterscheidet sich von Vitamin K₁ durch zusätzlich eingefügte Seitenketten mit 4-13 Isopreneinheiten (MK-4 bis MK-13). [PIETRZIK, 2008; HEINRICH et al., 2014; ELMADFA, 2015] Die höchsten biologischen Aktivitäten unter den 10 Menachinons weisen das MK-4 und MK-6 auf. [HEINRICH et al., 2014]

Studien haben gezeigt, dass Vitamin K₂ für den Aufbau stabiler, kräftiger Knochen, genauso wie Vitamin D₃ und Kalzium, eine besonders wichtige Rolle einnimmt. [VERMEER et al., 2004; PEARSON, 2007; LANHAM, 2008; MARESZ, 2015] Durch die Aktivierung von Osteocalcin (bone matrix protein, BMP) durch das Vitamin K₂ kann Kalzium in den Knochen eingelagert werden und somit den Mineralstoffgehalt in den Knochen erhöhen. Durchschnittlich werden 80% des von Osteoblasten und Odontoblasten synthetisierten Osteocalcins in der Knochenmatrix eingelagert. [VOLKMANN, 2011]

Osteocalcin ist ein sensibler Marker der Osteoblastenbildung, für die Kalziumverwaltung im Körper zuständig und inhibiert die Knochenmineralisation. Nicht die Konzentration an Osteocalcin sondern dessen Carboxylierung wird von dem Vitamin-K-Serumspiegel beeinflusst. [VOLKMANN, 2011]

Vor allem bei älteren Menschen zeigte sich in einer Reihe von Beobachtungsstudien, dass ein Vitamin-K-Defizit mit einer Verminderung der γ -Carboxylierung von Osteocalcin assoziiert ist und sich dadurch negativ auf die Knochengesundheit auswirkt. [PIETRZIK, 2008; HAHN et al., 2016]

Hohe Serumkonzentrationen an wenig bzw. untercarboxyliertem Osteocalcin sind daher mit einem niedrigen Knochenaufbau, niedriger Knochendichte, geringer Knochenfestigkeit und mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden. [ADAM und PEPPING, 2005; PEARSON, 2007; HAHN et al., 2016]

Proteine, die γ -Carboxyglutamylreste aufweisen, werden als Vitamin-K-abhängige Proteine (vitamin K-dependent Protein, VKD-Protein) oder als Gla-Proteine (Gla: Carboxylglutamatdomäne) charakterisiert. [HEINRICH et al., 2014] Neben Osteocalcin sind weitere Vitamin-K-abhängige Gla-Proteine, darunter das Matrix-Gla-Protein (MGP) und das Knochenprotein S für das Knochengewebe essentiell. [GRÖBER, 2011; HAHN et al., 2016] Eine adäquate Vitamin-K-Zufuhr reduziert die Gefahr an Gefäßschäden zu erkranken, weil dies das Matrix-Gla-Protein aktiviert, welches die Ablagerung von Kalzium an den Arterienwänden inhibiert. Bei einer Vitamin-K-Unterversorgung kann das Matrix-Gla-Protein deshalb nicht aktiviert werden und somit die Kalziumablagerung in Form von arteriosklerotischer Plaque begünstigen und infolgedessen zur Entstehung von Arteriosklerose beitragen. [MARESZ, 2015] Das ist auch der Grund, warum an vielen älteren Personen, trotz verhärteter bzw. verkalkter Arterien spröde, kalziumarme Knochen zu sehen sind. [ADAM und PEPPING, 2005]

Unter den Teilnehmern von 72.327 Frauen im Alter von 38-63 der 10 Jahre lang andauernden Nurses' Health Study, einer prospektiven US-amerikanischen Studie, wurde ein signifikant niedrigeres Risiko (RR: 0.70; 95% CI: 0.53, 0.93) für Hüftfrakturen bei einer Vitamin-K-Zufuhr über 109 $\mu\text{g}/\text{d}$ im Vergleich zu einer niedrigeren Vitamin-K-Aufnahme unter 109 $\mu\text{g}/\text{d}$ beobachtet. [FESKANICH et al., 1999] Auch in der Framingham-Heart-Study mit 553 Frauen und 335 Männern, deren Durchschnittsalter bei 75.2 Jahren lag, zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Das Hüftfrakturrisiko wurde in der Gruppe mit der höchsten Vitamin-K-Zufuhr (254 $\mu\text{g}/\text{d}$) im Vergleich zur Gruppe mit der niedrigsten Vitamin-K-Zufuhr (56 $\mu\text{g}/\text{d}$) signifikant um 65% reduziert (RR: 0.35; 95% CI: 0.13, 0.94). [BOOTH et al., 2000]

Weitere Ergebnisse klinischer und epidemiologischer Studien zeigten, dass Vitamin K präventive Wirkungen in der Osteoporose-Prophylaxe und -Therapie hat. Hierbei ist besonders das natürliche Vitamin K₂ als Menachinon-7 (MK-7) unter den 10 Vitamin K₂-Formen von größter Bedeutung. In einer dreijährigen Studie wurde erkannt, dass der Konsum von Lebensmitteln, die große Mengen an MK-7 enthalten, die Fortschreitung von Osteoporose bei postmenopausalen

Frauen entgegenwirken kann. [IKEDA et al., 2006] Die Knochendichtemessung an 944 Frauen (20 bis 79 Jahre alt) erfolgte mittels DXA an der Lendenwirbelsäule (L2-L4), an der rechten Hüfte und dem Unterarm. Des Weiteren wurde der BMI, die Lebensstilfaktoren und die tägliche Kalziumaufnahme von den Teilnehmern ermittelt. Aus den Resultaten ging eindeutig hervor, dass MK-7 mit einem reduzierenden Knochenverlust einhergeht. [IKEDA et al., 2006]

5.1.2 Kalzium

Kalzium ist der wichtigste Mineralstoff für eine Osteoporose- und Frakturen-Prophylaxe sowie einer Osteoporose-Therapie, weil Kalzium ein wichtiger Baustein von Knochen und Zähnen ist. [BARTL, 2012] Im menschlichen, erwachsenen Körper befindet sich, je nach Skelettbau, ungefähr 1kg Kalzium. [HANS et al., 2015] 99% des Körperkalziums befinden sich als Hydroxyapatit-Kristalle im Knochen. [HEINRICH et al., 2014] Der restliche Kalziumanteil hält sich intrazellulär und extrazellulär auf. [LEITZMANN et al., 2009]

Ein neugeborenes Kind hat ungefähr 25 g bis 30 g Kalziumanteil im Körper. Im erwachsenen Frauenkörper befinden sich etwa 750 g bis 1100 g Kalzium und in dem des Mannes zwischen 900-1300 g. [D-A-CH, 2015]

Für die Remodellierung des Knochens erfordert der menschliche Körper Kalziumionen, um das Osteoid, welches bei der Neubildung des Knochengewebes entsteht, zu mineralisieren. [BRÖLL, 2009]

Eine hohe suffiziente Kalzium-Retention ist erwünscht, welche die Erhöhung der Knochendichte bei Osteoporose-Patienten möglich machen kann. Somit kann ein Knochenmassenzuwachs erlangt bzw. die bisherige Knochenmasse so gut wie möglich erhalten werden. [BRÖLL, 2009] Eine Osteoporose-Prävention ist also schon im Kindesalter mit dem Aufbau des Skeletts angesagt. [BARTL, 2012] Daher ist es unglaublich wichtig, sich schon frühzeitig im Kinder- und Jugendalter gesund, ausgewogen und nachhaltig zu ernähren. Mit regelmäßiger Bewegung und einer kalziumbetonten Kost sollte man schon in der Kindheit anfangen. Die maximale Knochendichte wird also im Jugendalter

aufgebaut bzw. optimiert und muss im späteren Alter gepflegt werden. Besitzt der Körper zu wenig Kalzium, wird dies aus den Knochen abgebaut und die Knochenmasse und Knochenfestigkeit nimmt im zunehmenden Alter immer mehr ab. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015]

Die D-A-CH-Referenzwerte von 2015 empfehlen deshalb schon bei Kindern ab dem 1. Lebensjahr und für Jugendliche bis zum 19. Lebensjahr eine Kalzium-Zufuhr von 600 bis 1200 mg/Tag. [D-A-CH, 2015] Die osteologischen Fachgesellschaften, darunter DVO (Dachverband Osteologie), DGO (Deutsche Gesellschaft für Osteologie), IOF (International Osteoporosis Foundation) empfehlen, abhängig von Geschlecht und Alter, eine tägliche Kalziumzufuhr von 1000 bis 1200 mg. Der Dachverband Osteologie sieht für Osteoporosepatienten ohne eine spezifische medikamentöse Therapie eine tägliche nutritive Kalziumzufuhr von 1000 mg als Basistherapie vor. Sofern die empfohlene Menge an Kalzium über die Nahrung nicht gewährleistet werden kann, sollte die Differenz nach den Anschauungen der Leitliniengruppe über eine Kalzium-Supplementation gedeckt werden. [DVO, 2014] Meistens beträgt die Zufuhr an Kalzium mit der Nahrung rund 500mg/d und ist nur in seltenen Fällen < 500mg/d. Deswegen ist vorwiegend eine Kalziumsupplementation mit 500mg/d ausreichend. [HAHN et al., 2016]

Viele Fachexperten empfehlen jedoch keine isolierte Kalziumzufuhr, sondern eine Kombination mit Vitamin-D. Eine vereinzelte Gabe von Kalzium soll bei nichtvertebralen Frakturen nicht von großer Bedeutung sein, dagegen soll hierdurch die Anzahl an proximaler Femurfraktur sogar erhöht werden. [RINGE, 2003; HAHN et al., 2016] Die Leitliniengruppe DVO sieht auch eine Basisversorgung mit Kalzium und Vitamin D als Voraussetzung einer Behandlung von Osteoporosepatienten vor. Hierbei wird eine tägliche Aufnahme von 800 bis 1000 IE Vitamin D₃ empfohlen. [DVO, 2014]

Vor allem ist bei Personen unter einer antiresorptiven medikamentösen Therapie wie z.B. Denosumab, Alendronat, Risedronat, Etidronat eine ausreichende Vitamin-D- und Kalzium-Versorgung vorgesehen, weil diese Medikamentengruppen eine Hypokalzämie auslösen können. [DVO, 2014; ÖGEKM, 2012; HAHN et al., 2016]

Die Resorptionsrate von Kalzium über die Nahrung liegt bei Erwachsenen im Durchschnitt bei 20-40%. [KASPER, 2014] Das bedeutet, dass nur ein Drittel der täglichen alimentären Kalziummenge aufgenommen wird. [BRÖLL, 2009] Säuglinge können dagegen bis zu 75% aus Mischkost resorbieren. Des Weiteren steigt die Kalziumresorption während der Schwangerschaft und beim Stillen. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015] Mit zunehmendem Lebensalter lässt die Aktivität der Kalziumabsorption nach. [D-A-CH, 2015]

Die Kalziumausscheidung erfolgt zum einen über die Fäzes und beträgt etwa 150 mg/Tag, zum anderen über den Urin, welche von 100 bis 240 mg/Tag betragen kann. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015] Die Harnausscheidung wird einer hormonellen Regulation unterzogen und kann daher individuelle Schwankungen aufweisen. [D-A-CH, 2015] Nach der Menopause ist eine ersichtliche Zunahme der Kalziumausscheidung zu erkennen, welche nach dem 65. Lebensalter, wegen der glomerulären Filtrationsabnahme bzw. der verminderten Absorptionsrate wieder abnimmt. Darüber hinaus erfolgt die Ausscheidung auch über die Haut. Der Kalziumverlust über die Haut, in Form von Schweiß, ist sehr gering und kann nur in extremen Fällen wie z.B. bei hohen sportlichen Tätigkeiten bis zu 20 mg/Tag betragen. [ELMADFA und LEITZMANN, 2015]

Eine Gesamtzufuhr von Kalzium, sei es aus der Nahrung oder durch Kalziumpräparate, soll nach der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) etabliert von dem wissenschaftlichen Lebensmittelausschluss (SFC - Scientific Committee on Food) nicht über 2500 mg/d liegen. Diese tolerierbare Tageshöchstmenge (Tolerable Upper Intake Level-UL) gilt für Erwachsene sowie für Schwangere und stillende Frauen. Um für Säuglinge, Kinder und Jugendliche auch ein UL festzulegen, findet die EFSA die derzeit zur Verfügung stehenden Daten hierzu unzureichend. Deshalb ist für diese Personengruppe kein UL vorhanden. [EFSA NDA PANEL, 2012]

Tabelle 11: Die empfohlene Kalziumzufuhr [D-A-CH, 2015]

Alter	Kalzium mg/Tag
Säuglinge¹	
0 bis unter 4 Monate	220
4 bis unter 12 Monate	330
Kinder und Jugendliche	
1 bis unter 4 Jahre	600
4 bis unter 7 Jahre	750
7 bis unter 10 Jahre	900
10 bis unter 13 Jahre	1100
13 bis unter 15 Jahre	1200
15 bis unter 19 Jahre	1200
Erwachsene	
19 bis unter 25 Jahre	1000
25 bis unter 51 Jahre	1000
51 bis unter 65 Jahre	1000
65 bis und älter	1000
Schwangere²	1000
Stillende³	1000

¹ Hierbei handelt es sich um Schätzwerte

² Schwangere < 19 Jahre 1200 mg

³ Stillende < 19 Jahre 1200 mg

Abhängig ist die Kalziumabsorption von der Lebensmittelzusammensetzung und von physiologischen Faktoren und ist daher individuell überaus verschieden. [ELMADFA UND LEITZMANN, 2015] Die Kalziumresorption erfolgt auf zwei Wegen, und zwar durch einen aktiven und durch einen passiven Transport. [HANS et al., 2015]

Der aktive, transzelluläre, beeinflussbare Kalziumtransport findet im Duodenum und proximalem Jejunum bzw. Ileum statt, wenn die Kalziumzufuhr gering bis

normal ist. Hingegen erfolgt bei einer erhöhten Kalziumzufuhr ein parazellulärer, nicht beeinflussbarer passiver Transport. [HAHN et al., 2006] Mengenmäßig betrachtet, findet die Absorption bei der aktiven Form am höchsten im Ileum statt, weil die Nahrung hier am längsten verweilt. [ELMADFA UND LEITZMANN, 2015] Im Gegensatz zum aktiven Prozess findet der passive Transport im ganzen Darmtrakt statt. [HANS et al., 2015] Die Absorptionsquote liegt bei gesunden Adults mit einer durchschnittlichen Kalziumzufuhr bei 30% der verzehrten Menge. [IOM, 2011]

Der Umfang der Kalziumabsorption wird durch einige Faktoren, welche direkt bzw. indirekt wirken, positiv oder negativ beeinflusst. Phytinsäure und Oxalate gehören zu den direkt beeinflussenden Faktoren. Beim Verzehr phytinsäurereicher oder oxalsäurereicher Lebensmittel bilden diese mit Kalzium schwerlösliche Komplexe, welche nicht absorbiert werden können, sodass die Verwertung des mit der Nahrung zugeführten Kalziums verringert bzw. inhibiert wird. Direkte kalziumabsorptionsfördernde Substanzen sind beispielsweise Glukose, Laktose und Vitamin D. Indirekt wird die Kalziumabsorption durch Substanzen wie Phosphat, Proteine, Tabak, Alkohol und Koffein ins Positive bzw. Negative gelenkt. [EL-MASRY und RUF, 2013; KASPER, 2014; ELAMDFa und LEITZMANN, 2015]

Tabelle 12: Kalziumabsorption beeinflussende Faktoren

Absorption hemmende Faktoren	Absorption fördernde Faktoren
Phytinsäure	Vitamin D
Oxalsäure	Vitamin K
Fettsäuren	Schwefelhaltige Aminosäuren
Gesättigte Fettsäuren	Glukose
Ballaststoffe	Organische Säuren
↑Phosphat	Körpereigene Hormone: Östrogene, Glucocorticoide, Thyroxin
	Laktose

[EL-MASRY und RUF, 2013; KASPER, 2014; ELMADFA und LEITZMANN, 2015]

5.1.3 Vitamin D

In vielen großen Zulassungsstudien bezüglich einer Osteoporose- bzw. Sturz- und/oder Frakturen-Therapie wurde aufgrund der erfolgsversprechenden Wirkungen eine kombinierte Behandlung mit Kalzium plus Vitamin D durchgeführt. Die Wirksamkeit der Vitamin-D-Supplementation bzw. Serumkonzentrationen zur Vermeidung von Knochenbrüchen und Sturzrisiken wurde in vielen randomisiert kontrollierten Studien bzw. in Bevölkerungsstudien demonstriert. (CHAPUY et al., 1994; BISCHOFF-FERRARI et al., 2003, 2009; TRIVEDI et al., 2003; LARSEN et al., 2004; Jackson et al., 2007; ZHU et al., 2008; KALYANI et al., 2010; CAMERON et al., 2012; WEAVER et al., 2016).

6 Ergebnisse:

In einer randomisiert kontrollierten Doppelblindstudie von Bischoff-Ferrari et al. wurden die Auswirkungen einer Supplementierung von Kalzium mit oder ohne Vitamin D im Vergleich mit Placebo bei Frakturrisiken untersucht. Für die 12-wöchige Beobachtung wurden 122 ältere Damen im Durchschnittsalter von 84 Jahren (Altersbereich 63-99 Jahre) aus Seniorenheimen herangezogen und in zwei Gruppen eingeteilt. Der Gruppe I (Kalzium+Vit.D-Gruppe, n=62) wurden täglich 1200mg Kalzium plus 800 IE Cholecalciferol (Vitamin D₃) und der Gruppe II (Kalzium-Gruppe, n=60) nur 1200 mg Kalzium verabreicht. Vor der Behandlung wurde noch zusätzlich die durchschnittliche Anzahl an Frakturen pro Woche in beiden Gruppen ermittelt. In der Gruppe I lag diese bei 0,059 pro Person und in der Gruppe II bei 0,056. Nach der 12-wöchigen Beobachtungsperiode war die Häufigkeit an Frakturen pro Person in einer Woche in der Kalzium+Vit.D-Gruppe 0,034 und 0,076 in der Kalzium-Gruppe. Mit einem 95%-Konfidenzintervall [14-71%; p<0,01] wurde bei der Kalzium+Vit-D-Gruppe das Frakturrisiko um 49% gesenkt. Die Untersuchungen zeigten, dass die Frakturen in der Gruppe II (Kalzium-Gruppe) signifikant (p=0,045) höher waren als in der Gruppe I (Kalzium+Vit.D-Gruppe). Daneben nahm auch die Muskelfunktion in der Gruppe I signifikant (p=0,0094) zu. Bereits nach einer kurzen Periode von 3 Monaten waren signifikante Unterschiede mit einer Kalzium-Vitamin-D-Kombination zu sehen. [BISCHOFF-FERRARI et al., 2003]

Bei 2.686 älteren (65-85-jährigen) britischen Menschen (2037 Männer und 649 Frauen), welche in einer randomisiert-placebo-kontrollierten-Doppelblindstudie teilnahmen, wurde 5 Jahre lang jeden vierten Monat eine orale Vitamin-D-Supplementation von 100.000 IE verabreicht. Die Inzidenz von Frakturen wurde hierbei um 22% reduziert und die Anzahl von osteoporosebedingten Knochenbrüchen nahm um 33% ab. Der durchschnittliche Plasmawert war in der aktiven Behandlungsgruppe um 40% höher als in der Placebo-Gruppe. Die Parathormon-Konzentration war dahingegen um 6% niedriger, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Diese Studie zeigt an, dass Vitamin D

alleine, auch ohne jegliche Kalziumsupplementation, ein Fraktur-Präventions-Potenzial hat. [TRIVEDI et al., 2003]

In einer sehr aktuellen Metaanalyse von der NOF (National Osteoporosis Foundation) zum Zusammenhang zwischen Kalzium plus Vitamin D Supplementation und Frakturrisiko wurden Daten aus 8 randomisiert-kontrollierten Studien aus dem Zeitraum von 1. Juli 2011 bis 31. Juli 2015 von insgesamt 30.970 Teilnehmer herangezogen. Insgesamt hat das Kollektiv von 195 Hüftfrakturen (auch als Oberschenkelhalsfraktur bekannt) und 2231 Gesamtbrüchen berichtet. Die Bandbreite der Kalziumdosierung lag von 500 mg/d (nur in einer Studie) bis 1000-1200 mg/d (in den restlichen 7 Studien). 6 dieser Studien verabreichten eine Vitamin-D-Dosierung von 800 IE/d, wobei in 2 Studien diese bei 400 und 700 IE/d lag. Als Resultat ergab sich, dass eine Kalzium und Vitamin-D-Supplementation das Gesamt-Frakturrisiko signifikant um 15% reduziert (RR: 0.85; 95% CI: 0.73-0.98). Des Weiteren wurde das Hüftfrakturrisiko in 6 von 8 dieser Studien signifikant um 30% (RR: 0.70; 95% CI: 0.56-0.87) verringert. [WEAVER et al., 2016]

Tabelle 13: Zusammenfassung der Metaanalysen-Resultate von Kalzium plus Vitamin-D-Supplementation versus Placebo und Frakturrisiko [WEAVER et al., 2016]

Reference	Status	Vitamin D (IU/day)	Calcium (mg/day)	No. of total fracture events/total			No. of hip fracture events/total		
				RR (95 % CI)	Treatment	Control	RR (95 % CI)	Treatment	Control
Chapuy et al. [20]	Institutionalized	800	1200	0.74 (0.56–0.97)	80/1387	110/1403	0.74 (0.56–0.97)	21/1387	37/1403
Chapuy et al. [21]	Institutionalized	800	1200	0.62 (0.36–1.07)	27/393	21/190	0.62 (0.36–1.07)	27/393	21/190
Dawson-Hughes et al. [22]	Community-dwelling	700	500	0.46 (0.23–0.90)	11/187	26/202	0.36 (0.01–8.77)	0/187	1/202
Porthouse et al. [23]	Community-dwelling	800	1000	1.01 (0.71–1.43)	58/1321	91/1993	0.75 (0.31–1.80)	8/1321	17/1993
Prentice et al. [10] ^a	Community-dwelling	400	1000	0.90 (0.78–1.03)	405/7530 ^b	458/7801 ^b	0.55 (0.32–0.97)	19/7530 ^b	35/7406 ^b
Salovaara et al. [24]	Community-dwelling	800	1000	0.83 (0.61–1.12)	78/1586	94/1609	2.02 (0.37–11.02)	4/1586	2/1609
Grant et al. [25]	Community-dwelling with history of fracture	800	1000	1.02 (0.89–1.16)	387/2649	377/2643	ND	ND	ND
Harwood et al. [26]	Community-dwelling with history of fracture	800	1000	0.57 (0.15–2.19)	3/39	5/37	ND	ND	ND

CI confidence interval, ND no data, RR relative risk, WHI Women's Health Initiative

^aData analyzing the WHI for adherence to assigned pills and no personal use of supplements from Table 6 in Prentice et al. [10]

^bData provided from WHI investigators

Eine weitere dreijährige populationsbasierte Interventionsstudie aus Nordeuropa betrachtete die präventive Wirkung von Vitamin D und Kalzium auf osteoporotische Frakturen bei älteren Menschen. Die Gesamtteilnehmeranzahl lag bei 9.605, darunter 5.771 (60,1%) Frauen und 3.834 (39,9%) Männer, deren Durchschnittsalter bei 74 Jahren (Altersbereich zwischen 65-103 Jahre) lag. 5,7% des Kollektivs haben davor nie geheiratet, 49,1% waren verheiratet, 7,7 % waren geschieden und 37,5% waren verwitwet. Während der Untersuchung sind 1.671 (17,1%) Menschen gestorben. Für die Beobachtung wurde an 4.957 Teilnehmern, welche über 66 Jahre alt waren, täglich 400 IE (10µg) Vitamin D₃ und 1000 mg Kalzium verabreicht und 4.063 Teilnehmern wurde ein Umwelt- und Gesundheitsprogramm angeboten. Es wurde beobachtet, dass bei der Kalzium-D₃-Gruppe, sowohl bei Männern als auch bei Frauen das Risiko an Frakturen signifikant ($p < 0,025$) um 16% abnahm (RR: 0.84; 95% CI: 0.72-0.98). [LARSEN et al., 2004]

In einer dreijährigen Studie wurde an 3.270 älteren, in Pflegeheimen lebenden französischen Frauen beobachtet, welchen Effekt eine kombinierte Supplementation bei der Behandlung von Schenkelhalsfrakturen hat. Der Hälfte der Frauen wurde eine tägliche Vitamin-D-Supplementation von 800 IE plus eine Kalziumsupplementation von 1200 mg verabreicht. Die andere Hälfte erhielt ein doppeltes Placebo-Medikament. Die Endergebnisse des Aktiven-treatment-Prinzips zeigten nach 3 Jahren, dass in der Beobachtungsgruppe das Risiko an Schenkelhalsfrakturen signifikant ($p < 0,01$) um 29% und nicht-vertebrale Frakturen signifikant ($p < 0,01$) um 24% abnahm. Die Intention-to-Treat-Auswertung (ITT) stellte eine signifikante ($p < 0,02$) Reduktion der nicht-vertebralen Brüche von 17,2% und Schenkelhalsfrakturen von 23% fest. [CHAPUY et al., 1994]

Eine 5-jährige Studie von Zhu et al. bestätigte ebenso, dass die die Knochendichte aufrechterhaltende Wirkung langfristig nur bei einer kombinierten Supplementation mit Kalzium plus Vitamin D erfolgversprechend ist. Anfänglich waren in beiden Gruppen (Kalzium-Gruppe, Ca+D-Gruppe)

Erfolge ersichtlich, signifikant blieb jedoch der positive, lange Effekt von 3 bis 5 Jahren nur in der Kalzium+Vitamin-D-Gruppe. [ZHU et al., 2008]

Eine sehr wichtige Metaanalyse, um die Effektivität der oralen Vitamin-D-Supplementation bei Frakturrisiken zu demonstrieren, erfolgte von Bischoff-Ferrari et al. Die 2009 publizierte Metaanalyse umfasste 12 hochqualitative Doppelblind-RCT-Studien mit einem Gesamtkollektiv von 42.279 für nicht-vertebrale-Frakturen und weitere 8 RCT mit 40.886 Studienteilnehmern/Teilnehmerinnen für Schenkelhalsfrakturen. Von jeder dieser Studien wurde die Compliance/Adhärenz der erhaltenen Vitamin-D-Dosis ermittelt und galt als ein wichtiger Indikator. Das gepoolte relative Risiko (RR), über alle Studien hinweg, lag für die Prävention nicht-vertebraler Frakturen bei 0,86 [95%-CI: 0,77-0,96] und für Schenkelhalsfrakturen bei 0,91 [95%-CI: 0,78-1,05]. Hierbei wurde eine über die Vitamin-D-Dosierung erläuterte, signifikante Abweichung der Studienresultate präsentiert. Anti-Frakturelle-Effekte waren signifikant mit zunehmender Dosierung und 25(OH)D-Serumkonzentration in der Beobachtungsgruppe zu sehen. Es wurde durch die Erhebung an 3 Studien mit insgesamt 9.014 Probanden festgestellt, dass das Risiko an Frakturen bei einer niedrigen Dosis an Vitamin D von 400 IE pro Tag nicht abnahm (gepooltes RR: 1,02; 95%-CI: 0,92-1,15). Des Weiteren war eine 20-prozentige Frakturreduktion für alle nicht-vertebralen Frakturen (gepooltes RR: 0,80; 95 %-CI: 0,72; 0,89) bei 33.265 Probanden aus insgesamt 9 Studien durch eine höhere Vitamin-D-Supplementierung (482-770 IE/Tag) zu sehen. Signifikant war auch eine 18%-ige Schenkelhalsfrakturreduktion durch eine höhere Vitamin-D-Gabe an Ergänzungspräparaten. In der folgenden Tabelle 13 ist die Reduktion in % an nicht vertebralem Frakturen durch eine höhere Vitamin-D-Supplementierung aufgezeichnet. In allen Subgruppen ist durch eine höhere Vitamin-D-Dosierung eine protektive Wirkung unabhängig vom Alter, den Lebensumständen und mit oder ohne zusätzlicher Kalziumgabe zu erkennen. In der Subgruppen-Analyse zeigte sich, dass eine Vitamin-D₃-Supplementierung mehr Effizienz bei der Reduktion von Frakturen zeigt als eine Vitamin- D₂-Gabe in der höheren Dosierung. [BISCHOFF-FERRARI, 2009a]

Tabelle 14: Reduktion nicht-vertebraler Frakturen mit Vitamin D
 [BISCHOFF-FERRARI und STÄHELIN, 2009]

Analyse/Subgruppen Vitamin D	Fraktur- reduktion	Signifikanz
Gepoolte Analyse, 3 Studien für die niedrige Dosierung Vitamin D (340–380 IE/Tag)	+2%	Ø
Gepoolte Analyse, 9 Studien für die höhere Dosierung Vitamin D (482–770 IE/Tag)	-20%	signifikant
Gepoolte Subgruppenanalyse für die höhere Dosierung Vitamin D (482–770 IE/Tag):		
– Vitamin D ₂	-10%	Ø
– Vitamin D ₃	-23%	signifikant
– Alter 65–74	-33%	signifikant
– Alter 75+	-17%	signifikant
– Institutionalisierte Personen 65+	-15%	signifikant
– Zu Hause lebende Personen 65+	-29%	signifikant
– Vitamin D plus Kalzium	-21%	signifikant
– Vitamin D als Haupteffekt	-21%	signifikant
Adaptiert von Bischoff-Ferrari et al.: Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2009 Mar 23; 169 (6): 551–561. ©(2009), American Medical Association (22). Alle Rechte vorbehalten.		

Ähnlich dem Anti-Fraktur-Effekt von Vitamin D wurde in einer 2009 erschienenen Metaanalyse, basierend auf 8 randomisiert-kontrollierten Studien (RCT), die Wirkung des Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel (Supplementation in Form von Vitamin D₃ (Cholecalciferol) oder Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und des aktiven D Vitamins Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol bzw. 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃) oder Alfacalcidol (1- α -Hydroxycalciferol bzw. 1- α -Hydroxy-Vitamin-D₃)) bei der Sturzprävention älterer Personen ($\geq$ 65 Jahre) überprüft. Hierbei lag die Gesamtfallzahl bei 2.426, wobei davon 81% Frauen und 19% Männer waren. Alle Teilnehmer waren in einem stabilen Gesundheitszustand und lebten in Gemeinschaftswohnungen oder in Pflegeheimen. In 5 von 8 Studien wurde als

Supplementationsmittel Vitamin D₃ und in den restlichen 3 wurde Vitamin D₂ verwendet. Zwischen den Studien wurde die Heterogenität bezüglich der zugeführten Dosis an Vitamin D (700 – 1000 IE/d vs. 200 – 600 IE/d, $p=0.02$) und der erreichten 25(OH)D₃-Plasmakonzentration (<60 nmol/l vs. >60nmol/l) beobachtet. Hoch dosierte Vitamin-D-Supplementation (≥ 700 IE/d) reduzierte das Sturzrisiko um 19% (RR: 0.81; 95% CI: 0.71-0.92; $n=1921$ aus 7 Studien), wohingegen eine 25(OH)D-Serumkonzentration von ≥ 60 nmol/l das Risiko um 23% verringerte (RR: 0.77; 95% CI: 0.65-0.90). Zu nennen ist noch, dass bei der höheren Supplementationsform an Vitamin D die positive Wirkung auf die Knochenbruchprävention unabhängig vom Alter und den Lebensbedingungen war. Sturzrisiken wurden bei niedrig verabreichten Vitamin-D-Mengen unter 700 IE bzw. bei einem Serumwert unter 60 nmol/l nicht verbessert. Der Beobachtungszeitraum dieser Studien variierte zwischen 2 und 36 Monaten. Die Auswertung der Effektivität des hydroxylierten Vitamin D (aktive Form von Vitamin D) im Vergleich zu nicht hydroxyliertem Vitamin D (Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel) auf die Sturzverhinderung wurde von Bischoff et al. statistisch abgewogen. Die Auswertung sah dabei folgendermaßen aus: Das aktive Vitamin D hat das Sturzrisiko um 22 % (RR: 0.78; 95 % CI: 0.64; 0.94) (diese Auswertung erfolgte anhand von 2 Studien) und eine hoch dosierte Vitamin-D-Supplementation von 700 bis 1000 IE/d das Risiko um 19% (RR: 0.81; 95% CI: 0.71-0.92) reduziert, wobei hier kein signifikanter Unterschied erkennbar war. Wie dem auch sei, die Leistungsdaten der aktiven Form von Vitamin D hinsichtlich der Sturzprävention wurden von relativ wenigen Studien herangezogen. Im Hinblick auf die niedrigeren Kosten, sehr ähnlichem Effekt und dem geringeren Risikoprofil soll somit auf der Populationsebene das Vitamin D laut Bischoff-Ferrari et al., 2009, in Form von Nahrungsergänzungsmitteln bevorzugt werden. [BISCHOFF-FERRARI et al., 2009b]

Die Ergebnisse aus einer weiteren, aktuellen Metaanalyse aus 10 Studien von Kalyani et al., 2010, sichert die Verringerung des Sturzrisikos durch Vitamin-D-Supplementation (RR: 0.86; 95 % CI: 0.79; 0.93). Die Subgruppenanalysen, welche der Metaanalyse von Bischoff-Ferrari et al. (2009) ähneln, zeigten, dass

bei einer höheren Vitamin-D-Dosierung (≥ 800 IE) mit gleichzeitiger Kalziumzufuhr über einen Anwendungszeitraum von mindestens 6 Monaten das Sturzrisiko bei Personen mit oder ohne vorherigen Stürzen bzw. Frakturen signifikant reduziert wurde. [KALYANI et al., 2010]

Eine neue Cochrane-Analyse von 2012 erforschte in 60 Studien mit insgesamt 60.345 Teilnehmern Interventionen zur Prävention von Stürzen, besonders in Pflegeheimen und Krankenhäusern. Bei der Untersuchung in Pflegeheimen wurde in 5 Studien nach einer Vitamin-D-Supplementation bei 4.603 Teilnehmern die Anzahl an Stürzen verringert (RR: 0.63; 95 % CI: 0.46-0.86), wobei in 6 Studien mit einer Gesamtfallzahl von 5.186 keine Reduktion des Sturzrisikos zu sehen war (RR: 0.99; 95 % CI: 0.90-1.08). Interventionen in Krankenhäusern reduzierten sowohl die Anzahl an Stürzen (RR: 0.69; 95% CI: 0.49-0.96, in 4 Studien mit 6.478 Teilnehmern) als auch das Risiko an Stürzen (RR: 0.71; 95% CI: 0.46-1.09; in 3 Studien mit 4.824 Teilnehmern), obwohl hier die Evidenz für das Sturzrisiko nicht eindeutig war. Hierbei ist jedoch bei der Interpretation der Resultate Vorsicht geboten, denn es ist wichtig zu berücksichtigen, dass im Vergleich zur Metaanalyse von Bischoff-Ferrari et al., 2009 in dieser Analyse nicht nur randomisiert-kontrollierte Doppelblindstudien herangezogen wurden sondern auch einige Studien ohne Verblindung. [CAMERON et al., 2012]

7 Bewertung

Anhand der vorhandenen klinischen Interventionsstudien und ihrer qualitativ hochwertigen Metaanalysen wird die Evidenz des risikosenkenden Effekts bei osteoporotischen Frakturen und/oder Stürzen durch eine Vitamin-D-Supplementation als überzeugend eingestuft.

8 Supplementierung in der Osteoporose

8.1 Supplementierungsarten von Vitamin D

Vitamin D kann in 2 verschiedenen Formen als Nahrungsergänzungsmittel verabreicht werden und zwar als Vitamin D₂ und Vitamin D₃, wobei Vitamin D₃ in der jetzigen Zeit die häufiger vorkommende Form ist. Offiziell sind beide Arten seit 1930 aus pharmazeutischer Betrachtung von gleicher Geltung. Dieser Erklärungsversuch stützt sich auf die Studienresultate der Rachitisprophylaxe. [HOUGHTON und VIETH, 2006] Doch zu bedenken ist, dass durch Sonnenexposition und Fischkonsum Vitamin D im menschlichen Körper als Vitamin D₃ und nicht als Vitamin D₂ synthetisiert wird. Vitamin D₂ wurde nämlich erst in den 1920er Jahren künstlich durch die UV-Bestrahlung der Lebensmittel für die Rachitis-Behandlung erzeugt. Dieser Prozess wurde patentiert und das Vitamin D₂ wurde von der Pharmaindustrie unter dem Namen Viosterol als Vitamin D₂-Präparat zur Verfügung gestellt. Kurz nach der Entdeckung des D₂-Vitamins wurden in Hinblick auf die biologische Aktivität Unterschiede zwischen dem Lebertran (Vitamin D₃) und dem Viosterol (Vitamin D₂) gesehen. Man fand hierbei heraus, dass 1 IE Lebertran bei der Behandlung von Rachitis den gleichen Effekt erzielt wie 4 IE Viosterol. [HOUGHTON und VIETH, 2006] Zu diesem Thema wurden noch zahlreiche Studien durchgeführt, deren Meinungen und Resultate voneinander abweichen.

In einer Studie haben Armas et al. den zeitlichen Kurvenverlauf des 25-Hydroxy-Vitamin-D nach Verabreichung einer Einzeldosis Vitamin D₃ bzw. Vitamin D₂ über einer Zeitspanne von 28 Tagen unter die Lupe genommen. Hierbei zeigte sich, dass das Cholecalciferol (Vitamin D₃) im Gegensatz zu Ergocalciferol (Vitamin D₂) den 25(OH)D-Serumspiegel deutlich mehr erhöht. Der Grund hierfür ist, dass das Vitamin D₂ eine niedrigere Bindungsaffinität an das Vitamin-D-bindende Protein (DBP) im Blut aufweist und deshalb auch eine kürzere zirkulierende Halbwertszeit hat als das Vitamin D₃. [ARMAS et al., 2004] Andere Untersuchungen deuteten auch auf eine höhere Affinität des

hepatischen 25-Hydroxylase für das Vitamin D₃ als das Vitamin D₂ hin. Mehr zu diesem Thema ist im Kapitel „Cholecalciferol (Vitamin D₃)“ zu finden.

Es lässt sich aussagen, dass Vitamin D₃ biologisch effektiver ist, eine bessere Bindungsaffinität hat und somit auch eine längere Halbwertszeit in der Blutbahn aufweist. [ARMAS et al., 2004]

Zudem ist das Vitamin-D₂-Puder im Gegensatz zum D₃-Puder instabiler, beinhaltet mehr Fremdstoffe und kann aufgrund der Unreinheiten ein höheres Risiko an Toxizität verursachen. [HOUGHTON und VIETH, 2006]

Im Hinblick auf die Effektivität der Vitamin-D₂ und D₃-Supplementation gehen die Meinungen noch bis heute stark auseinander. Aufgrund der bisher vorhandenen Literatur bleibt bis dato die Frage offen, ob Vitamin D₃ Präparate tatsächlich effektiver sind, oder ob Vitamin D₂ Präparate die gleiche Effektivität aufzeigen. Um eine eindeutige Antwort zu erlangen, sind noch etliche Studien notwendig.

8.2 Empfohlene Richtlinien zur Vitamin D und Kalzium Supplementierung bei Osteoporose

Die DVO-Leitlinie zur Osteoporose differenziert die Osteoporosebehandlung zum einen zwischen einer Ernährungstherapie mit Kalzium und Vitamin D ohne eine jegliche zusätzliche medikamentöse Behandlung und zum anderen je nach Schweregrad der Erkrankung zwischen einer speziellen knochenstärkenden medikamentösen Osteoporosetherapie. [DVO, 2014]

Eine Therapie mit Medikamenten sollte nach der Leitliniengruppe erst dann eingesetzt werden, wenn bei der Knochendichtemessung der T-Score unter -2 SD vorliegt. [DVO, 2014] Die folgende Tabelle zeigt die medikamentöse Therapie bei unterschiedlichem Alter und T-Wert an.

Tabelle 15: Medikamentöse Therapie der Osteoporose [EL-MASRY und RUF, 2013]

Lebensalter (Frauen)	T-Wert in SD
<50	- 4.0
50 bis <60	- 4.0
60 bis <65	- 3.5
65 bis <70	- 3.0
70 bis 75	- 2.5
>75	- 2.0

Folgende Medikamente werden nach der Leitliniengruppe für postmenopausale Frauen bei der Frakturen-Prävention empfohlen:

Alendronat, Bazedoxifen, Denosumab, Ibandronat, Östrogene, Teriparatid, Parathormon, Raloxifen, Reisedronat, Strontiumranlat und Zoledronat. [DVO, 2014]

Als Basistherapie wird von der DVO eine tägliche Kalziumzufuhr von 1000 mg über die Nahrung für Osteoporosepatienten ohne eine spezielle medikamentöse Osteoporosebehandlung angesehen. Des Weiteren empfiehlt die DVO-Leitlinie bei Personen mit einer Vitamin-D-Unterversorgung und für Patienten, die ein erhöhtes Risiko von Stürzen und/oder Frakturen aufzeigen, eine tägliche Vitamin-D₃-Supplementierung von 800-1000 IE. Generell wird nicht eine alleinige Vitamin-D-Supplementation, sondern eine kombinierte Supplementierung, weil dies mehr Erfolg indiziert, empfohlen. Sie senkt bei beiden Geschlechtern die Eintrittshäufigkeit von Hüftfrakturen und soll auch auf die Vorbeugung bei vielen weiteren Frakturen kombiniert besser einwirken. [DVO, 2014]

Die Leitliniengruppe setzt 2014 die maximale Gesamtkalziumzufuhr über Supplementierungen und aus der Nahrung bei 2000 mg pro Tag fest. Die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit dagegen legt 2012 diese, wie

schon oben im Kapitel „5.1.2 Kalzium“ geschildert, bei 2500 mg/d fest. [EFSA NDA PANEL, 2012; DVO, 2014]

Die osteologischen Fachgesellschaften befürworten im Rahmen einer Osteoporose- und Fraktur- und/oder Sturzprophylaxe sowie in der Osteoporosetherapie mit der Mutmaßung, dass das Kalzium in Form von Nahrungsergänzungspräparaten den gleichen Effekt wie Nahrungskalzium erzielen soll, eine Kalzium-Supplementierung nur dann, sofern die täglich empfohlene Kalziummenge nicht ausreichend über die normale Nahrung abgedeckt werden kann. [DVO, 2014] Dies gilt auch für die Vitamin-D-Supplementierung. Die Differenz soll über Supplemente nach einer fachärztlichen Absprache abgedeckt werden. Bei Ergänzungspräparaten muss für eine lang anhaltende optimale Versorgung mit der Vermeidung einer langfristigen Überversorgung die optimale Dosierung für den jeweiligen Patienten gefunden werden. [EL-MASRY und RUF, 2013]

Bei einer höheren Gabe von Kalziumpräparaten wurde keine zusätzliche positive Auswirkung hinsichtlich der Abnahme der Frakturenquote festgestellt. Dies gilt auch für Vitamin-D-Ergänzungspräparate. Schon eine einmalige hochdosierte Vitamin-D-Supplementierung von 500.000 IE erhöht das Risiko an Stürzen und Frakturen. [DVO, 2014]

Vitamin D bietet sich in Form von Vitamin-D-Präparaten als Tabletten, Kapseln und Tropfen für eine Vitamin-D-Supplementierung an. Neben diesen kann Vitamin D auch über eine Spritze intramuskulär injiziert werden. Oleovit® D₃ Tropfen sind derzeit in Österreich die einzig anerkannten Vitamin-D₃-Monopräparate. 1 Oleovit® D₃ Tropfen entspricht 400 IE Vitamin D₃. Angewendet werden sie in der Rachitisprävention und –behandlung, um Vitamin-D-Mangel vorzubeugen und zu therapieren, in der Osteoporose-Prophylaxe und –Therapie sowie bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus.

Dosierung als Supplement zur Unterstützung in der Vorbeugung und Behandlung von Knochenschwund (Osteoporose)

Die individuelle Dosierungsmenge ist nach genauer Absprache vom behandelnden Arzt festzusetzen. Folgende Dosierungsrichtlinie wird empfohlen, wenn soweit keine andere ärztliche Verordnung angekündigt wird:

Tabelle 16: Dosierungsrichtlinie der Oleovit® D₃ Tropfen

Alter	IE/Tag	Tropfen/Tag	Tropfen/Woche
19-70+ Jahre	800-1.500	2-3 bis 4	14-26

Vitamin D₂ in hohen Dosen kann bei der Behandlung von Rachitis und bei Osteomalazie wirksam sein. Jedoch gibt es keine klinischen Erfolgsergebnisse, die eine Frakturprävention durch Vitamin D₂ berichten. Die DVO empfiehlt für präventive Wirkungen eine Supplementierung mit Vitamin D₃. [DVO, 2014]

Tabelle 17: Dosierungsformen von Vitamin D und Vitamin K

[ELMADFA, 2015]

VITAMIN D	
Dosierungsformen:	1 µg Vitamin D
	= 1 µg Cholecalciferol (Vitamin D ₂)
	= 1 µg Ergocalciferol (Vitamin D ₃)
	= 40 IE Vitamin-D-Aktivität
Wichtige Quellen:	Fetteiche Fische: Hering, Lachs; Leber; mit Vitamin D angereicherte Margarine; Eigelb, Pilze
VITAMIN K	
Dosierungsform	1 µg Vitamin K
	= 1 µg Phyllochinon (Vitamin K ₁)
	= 1,4 µg Menachinon (Vitamin K ₂)
	= 1 µg Menadion (Vitamin K ₃)
Wichtige Quellen	Grünes Blattgemüse, Bohnen, Erbsen

9 Vorkommen von Kalzium, Vitamin D und Vitamin K in Nahrungsmitteln

Für die folgenden Nährwerttabellen wurde das nut.s Software (Version nut.s science) herangezogen. Hierbei wurden die Werte der Lebensmittelnährwertdatenbank BLS (Bundeslebensmittelschlüssel) verwendet.

9.1 Nährwerttabelle KALZIUM

MILCH UND MILCHPRODUKTE		KÄSE	
Lebensmittel	Kalzium (mg/100g)	Lebensmittel	Kalzium (mg/100g)
Kuhmilch (3,5%; 1,5%; <1% Fett)	120, 118, 123	Parmesan (45% F.I.T)	1176
Schafmilch	193	Bergkäse (45% F.I.T)	1100
Ziegenmilch	127	Emmentaler (45% F.I.T)	1172
Sojamilch Bio Natur	12	Gouda (40% F.I.T)	958
Sojamilch mit Kalzium	120	Butterkäse (30% F.I.T)	1014
Buttermilch	109	Ziegenkäse (45%) (ÖNWT-MILCH)	690
Joghurt (3,5%; 1,5% Fett)	120, 114	Scheiblette (20% F.I.T)	600
Kondensmilch (4% Fett)	260	Camembert (30% F.I.T)	600
Molke, süß	68	Camembert (60% F.I.T)	490
Schlagobers (36% Fett) (ÖNWT-MILCH)	80	Schmelzkäse (45% F.I.T)	547
Crème fraîche (30% Fett)	75	Mozzarella	378
Topfen/Quark (20% F.I.T)	85	Tofu	185

Gemüse	
Lebensmittel	Kalzium (mg/100g)
Brennnessel	713
Gartenkresse	214
Grünkohl	212
Petersilie	179
Rucola	160
Schnittlauch	129
Blattspinat	117
Olive in Salzlake; grün; schwarz	96, 61, 80
Broccoli gekocht	87
Kohlrabi	59
Lauch/Porree	63
Fisole	64
Fenchel	38
Karotte	21

Obst	
Lebensmittel	Kalzium (mg/100g)
Feige getrocknet (roh)	193 (54)
Dattel getrocknet	63
Brombeere	44
Johannisbeere schw.	46
Orange	40
Himbeere	40
Kiwi	38

NÜSSE, SAMEN, PSEUDOGETREIDE	
Lebensmittel	Kalzium (mg/100g)
Mohn	1460
Sesam	738
Chia (tägl. empf. 15g, 1EL)	631 (94)
Mandeln	260
Amaranth roh	214
Haselnuss	150

9.2 Nährwerttabelle VITAMIN D:

Lebensmittel	Vitamin D (µg/100g)
Hering	25,25
Aal	20,36
Sardine	11,10
Eigelb (Huhn)	5,58
Makrele	4,08
Steinpilz	3,1
Champignon	1,94
Margarine	2,5
Gouda	1,25
Butter	1,24
Emmentaler	1,1
Schlagobers	1,1
Ziegenmilch	0,25
Kuhmilch	0,09

9.3 Nährwerttabelle VITAMIN K:

Lebensmittel	Vitamin K (µg/100g)
Petersilienblatt	548
Blattgemüse	381
Spinat	381
Schnittlauch	380
Broccoli	179
Kohlsprossen	153
Kopfsalat	129
Chinakohl	80
Karfiol/Blumenkohl	31
Kalbsleber	89
Hühnerleber	80
Traubenkernöl	280
Kürbiskernöl	112

10 Zusammenfassung

Die in den letzten Jahren immer häufiger diagnostizierte Osteoporose-Erkrankung bedeutet für alle Betroffenen eine sukzessive Einschränkung der Lebensqualität. Durch die individuellen und sozialen Auswirkungen einer Osteoporose wie Schmerzen, Frakturen und Stürze kommt es zu Funktionseinbußen und zu eingeschränkter Beweglichkeit bis hin zu Invalidität, weshalb die Lebenserwartung enorm sinkt. Beim Fehlen einiger Nährstoffe kann der Knochen an Substanz verlieren, weshalb dadurch Lücken in den Knochen ausgelöst werden. Die Knochenfestigkeit geht verloren, der Knochenschwund droht und die Tragfähigkeit nimmt zunehmend ab. Damit dies alles nicht zustande kommt, muss schon in der Jugendzeit vorgearbeitet werden. Im gesamten Leben ist eine adäquate Kalziumaufnahme erforderlich. Kalziumarme Knochen tendieren vermehrt zu Knochenbrüchen. Um die intestinale Kalziumresorption zu befähigen/unterstützen ist eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung unerlässlich. Für die Befähigung des Knochenaufbaus ist das Kalzium und das Vitamin D ein unverzichtbarer Bestandteil der Osteoporose-Basistherapie. Als Kofaktor der γ -Glutamylcarboxylase aktiviert Vitamin K die Knochenbildung und nimmt ebenfalls wie Vitamin D im Knochenmineralisationsprozess einen hohen Stellenwert ein. Im Kapitel sechs der präsentierten Studienresultate, bezüglich der Vitamin-D-Supplementierung, reduziert Vitamin D mit überzeugender Evidenz vor allem bei älteren Patienten das Risiko für Frakturen und Stürzen. Bei niedriger Dosierung von ≤ 400 IE Vitamin D/Tag, welches $10 \mu\text{g}$ Vitamin D entspricht, waren im Bereich der Frakturprävention in Interventionsstudien keine Fortschritte zu erkennen. Erst ab einem Wert von über $400 (>10 \mu\text{g})$ IE, bevorzugt 800 IE ($20 \mu\text{g}$) Vitamin D/Tag waren präventive Wirkungen ersichtlich. Ab einer Vitamin-D-Dosierung von über 700 IE ($17,5 \mu\text{g}$)/Tag war in einer Metaanalyse basierend auf 8 randomisiert-kontrollierten Studien RCT bezüglich der Sturzprävention positive Effekte zu beobachten. Eine adäquate Vitamin-D-Versorgung senkt bei Erwachsenen mit wahrscheinlicher Evidenz Funktionsbeeinträchtigungen des

Bewegungsapparates. Diese Beurteilungen stützten sich auf Ergebnisse und Erkenntnisse von Interventionsstudien und deren Metaanalysen.

Nach dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Studien bzw. Daten gilt eine 25(OH)D-Serumkonzentration von ≥ 50 nmol/l (20 ng/ml) für die Knochengesundheit als wünschenswert und eine Konzentration von 75 nmol/l (30 ng/ml) ist für protektive Wirkungen anzustreben.

Die prophylaktischen Wirkungen des D-Vitamins in der Osteoporose und bei osteoporotischen Folgen wie Bewegungseinschränkungen, Frakturen und Stürzen ist bei einer täglichen Vitamin-D-Supplementierung von mindestens 400 bis 800 IE (10-20 µg) zu erlangen. Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen.

Im Allgemeinen wird nach den bisherigen wissenschaftlichen Daten international eine tägliche Vitamin-D-Zufuhrempfehlung von mindestens 800 IE (20 µg) für Erwachsene und für ältere Menschen beider Geschlechter als angemessen angesehen.

11 Abstract

For several years osteoporosis has been diagnosed more often which means a successive restriction of the health-related quality of life for all concerned people. The individual and social effects of an osteoporosis like pains, fractures and falls can cause a reduction of mobility or invalidity which means an enormous restriction of the patients' lifespan. With a lack of nutrients the bone can lose substance and develops cephaloceles. The bone's density gets lost, osteoporosis develops and the bone's capacity diminishes. Therefore young people have to take care of their bones, so it is necessary to provide the bones with an adequate dose of calcium. Bones with a lack of calcium tend to fracture. To support the intestinal calcium resorption it is important to provide the body with enough vitamin D. For the bone formation calcium and vitamin D are essential parts of the basal therapy to cure osteoporosis. As co-factor of the γ -glutamyl-carboxylase vitamin-K activates the bone formation and has, like vitamin D, an important role in the bone-mineralisation-process. In chapter six there are the study results concerning the vitamin-D-supplementation, they show with convincing evidence that vitamin D reduces the risk of fractures and falls especially with elderly patients. At a low dose of ≤ 400 IU vitamin-D per day (10 μg vitamin-D per day) there was no progress referred to fracture prevention in the intervention studies. Only at a dose of more than 400 (10 μg) IU, desirable is 800 UI (20 μg) vitamin D per day, preventive effects were seen. At a starting vitamin D dose of more than 700 IU (17,5 μg) per day, positive effects concerning the fall prevention could be reached according to a Meta-analysis based on 8 RCT (randomized controlled trials). Providing adequate vitamin-D can possibly reduce the mobility of adults. These results are based on intervention studies and their Meta-analyses. According to scientific studies a 25(OH)D-serum concentration of ≥ 50 nmol/l (20 ng/ml) is desirable for healthy bones. A concentration of 75 nmol/l (30 ng/ml) is recommended for protective effects. With a daily vitamin-D supplementation of at least 400 to 800 IU (10-20 μg) for males and females prophylactic effects can be reached with

osteoporosis or osteoporotic symptoms like reduced mobility, fractures and falls.

According to current scientific studies a daily vitamin-D providing of at least 800 IU for adults and elderly people is a general international recommendation.

Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn o. Univ.-Prof. i.R. Dr. Hans Goldenberg für die Vergabe meines Diplomarbeitsthemas sowie für die Betreuung recht herzlich bedanken.

Mein weiterer Dank gebührt ganz besonders meinen Eltern Serife und Mustafa Sahin und meiner Schwester Damla, die mich durch das ganze Studium begleitet haben und die mir durch ihre Unterstützungen ermöglicht haben, soweit zu kommen. Daher widme ich ihnen alleine diese Arbeit.

Weiters möchte ich mich bei meiner besten Freundin Maria bedanken, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, die mich immer wieder motiviert und aufgebaut hat und auch in nahezu aussichtslosen Situationen immer für mich da war.

Anschließend möchte ich mich bei ihrer Schwester Natalie für die Korrekturlesung meiner Diplomarbeit ganz herzlich bedanken.

DANKÉ

12 Literaturverzeichnis

Adams, Jamie; Pepping, Joseph (2005): Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. In: *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 62 (15), S. 1574–1581. DOI: 10.2146/ajhp040357.

Alagol, F.; Shihadeh, Y.; Boztepe, H.; Tanakol, R.; Yarman, S.; Azizlerli, H.; Sandalci, O. (2000): Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. In: *Journal of endocrinological investigation* 23 (3), S. 173–177. DOI: 10.1007/BF03343702.

Andreae, Susanne; Hayek, Dominik von; Weniger, Jutta (2006): Krankheitslehre. [inklusive DVD mit 37 Filmen]. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme (Altenpflege professionell).

Aranow, Cynthia (2011): Vitamin D and the immune system. In: *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research* 59 (6), S. 881–886. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755.

Armas, Laura A. G.; Hollis, Bruce W.; Heaney, Robert P. (2004): Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89 (11), S. 5387–5391. DOI: 10.1210/jc.2004-0360.

Bartl, Reiner (2011): Osteoporose. Prävention, Diagnostik, Therapie ; 12 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Bartl, Reiner; Buchberger, Werner (2012): Der große Patientenratgeber Osteoporose. Frühzeitig vorbeugen, richtig diagnostizieren, erfolgreich behandeln. 2., überarb. und erw. Aufl. München i.e. Germering: Zuckschwerdt.

Bartl, Reiner; Gewecke, Martina (2007): Kursbuch Osteoporose. Die neuesten Therapien gegen Knochenschwund ; mit Bewegung und Ernährung die Knochen stärken. München: Südwest (Kursbuch).

Bell, Taison D.; Demay, Marie B.; Burnett-Bowie, Sherri-Ann M. (2010): The biology and pathology of vitamin D control in bone. In: *Journal of cellular biochemistry* 111 (1), S. 7–13. DOI: 10.1002/jcb.22661.

Biesalski, Konrad, Hans; Grimm, Peter; Nowitzki-Grimm, Susanne (2015): Taschenatlas Ernährung. 6. überarbeitete Auflage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Bischoff-Ferrari, Heike A.; Stähelin, Hannes B. (2009): Vitamin D im Alter: Die Wirkung hängt von der Dosis ab. In: *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* 2/09.

Bischoff, Heike A.; Stähelin, Hannes B.; Dick, Walter; Akos, Regula; Knecht, Margrith; Salis, Christian et al. (2003): Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 18 (2), S. 343–351. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.2.343.

Bischoff-Ferrari, H. A.; Dawson-Hughes, B.; Staehelin, H. B.; Orav, J. E.; Stuck, A. E.; Theiler, R. et al. (2009b): Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 339, S. b3692. DOI: 10.1136/bmj.b3692.

Bischoff-Ferrari, Heike A.; Willett, Walter C.; Wong, John B.; Stuck, Andreas E.; Staehelin, Hannes B.; Orav, E. John et al. (2009a): Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Archives of internal medicine* 169 (6), S. 551–561. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.600.

Booth, S.L.; Tucker, K.L.; Chen, H. et al. (2000): Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. In: *Am. J. Clin. Nutr.* 71(5): 1201-1208.

Bonaiuti, D.; Shea, B.; Iovine, R.; Negrini, S.; Robinson, V.; Kemper, H. C. et al. (2002): Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), S. CD000333. DOI: 10.1002/14651858.CD000333.

Bröll, Hans (2009): „Osteoporose und Ernährung“. In: Widhalm, Kurt (Hrsg.) Ernährungsmethoden. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.

Burckhardt, Peter (2006): Vitamin D und Osteoporose. In: *Schweiz Med Forum.* 6:788-793.

Brückle, Wolfgang (2014): Osteoporose. Stabil durchs Leben. 1. Aufl., neue Ausgabe Stuttgart: TRIAS.

Burgerstein, Lothar; Zimmermann, Michael (2012): Handbuch Nährstoffe. Vorbeugen und heilen durch ausgewogene Ernährung; alles über Spurenelemente, Vitamine und Mineralstoffe. 12. Aufl., vollst. neu bearb. und erw. Stuttgart: TRIAS-Verl.

Cameron, Ian D.; Gillespie, Lesley D.; Robertson, M. Clare; Murray, Geoff R.; Hill, Keith D.; Cumming, Robert G.; Kerse, Ngaire (2012): Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 12, S. CD005465. DOI: 10.1002/14651858.CD005465.pub3.

Candido, Flavia Galvao; Bressan, Josefina (2014): Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? In: *International journal of molecular sciences* 15 (4), S. 6569–6591. DOI: 10.3390/ijms15046569.

Cameron, ID; Gillespie, LD; Robertson, MC; et al. (2012): Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *In: Cochrane Database Syst Rev: CD005465*. Doi: 10.1002/14651858.pub3

Cashman, Kevin D. (2007): Vitamin D in childhood and adolescence. *In: Postgraduate medical journal* 83 (978), S. 230–235. DOI: 10.1136/pgmj.2006.052787.

Ceglia, Lisa (2009): Vitamin D and its role in skeletal muscle. *In: Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 12 (6), S. 628–633. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328331c707.

Chapuy, Marie, C.; Arlot, Monique, E.; Delmas, Pierre, D.; Meunier, Pierre, J. (1994): Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *In: BMJ*. 308; 1081-2.

Clemens, T.L.; Henderson, J.L.; Adams, J.S.; Holick, M.F. (1982) Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*, 1(8263), 74-76.

D-A-CH (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.)) (2015): Referenzwerte für Nährstoffzufuhr. Bonn, 2. Auflage, 1. Ausgabe.

DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) (2011): Stellungnahme Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten, Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE), Godesberger Allee 18, 53175 Bonn, mit Förderung des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages.

DGKED (Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie) e.V. in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V. (2016): S1-Leitlinie-Vitamin-D-Mangel-Rachitis. *In: AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin*.

Danescu, Liviu G.; Levy, Shiri; Levy, Joseph (2009): Vitamin D and diabetes mellitus. In: *Endocrine* 35 (1), S. 11–17. DOI: 10.1007/s12020-008-9115-5.

Dawodu, Adekunle; Wagner, Carol L. (2007): Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. In: *Archives of disease in childhood* 92 (9), S. 737–740. DOI: 10.1136/adc.2007.122689.

Deluca HF.; Cantorna MT. (2001): Vitamin D: its role and uses in immunology. In: *FASEB* 15(14), S. 2579-2585. DOI: 10.1096/fj.01-0433rev.

Dobnig, Harald; Wipler, Ingeborg (2002): Die Anti-Osteoporose-Diät. 66 Rezepte, die gut schmecken; Kalzium-Aufnahme: was sie fördert, was sie hemmt. 1. Aufl. Leoben: Kneipp-Verl

Dunkelberg, Hartmut; Gebel, Thomas; Hartwig, Andrea (2012): Vitamine und Spurenelemente. Bedarf, Mangel, Hypervitaminosen und Nahrungsergänzungen. 1. Auflage. Weinheim, Deutschland: WILEY-VCH Verlag.

Dusso, Adriana S.; Brown, Alex J.; Slatopolsky, Eduardo (2005): Vitamin D. In: *American journal of physiology. Renal physiology* 289 (1), S. F8-28. DOI: 10.1152/ajprenal.00336.2004.

EFSA NDA PANEL (European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) (2009): Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin K and maintenance of bone (ID 123, 127, 128, and 2879), blood coagulation (ID 124 and 126), and function of the heart and blood vessels (ID 124, 125 and 2880) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. In: *EFSA Journal* 2009; 7(9):1228.

EFSA NDA PANEL (European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) (2012): Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. In: *EFSA Journal* 2012; 10(7):2813.

EFSA NDA PANEL (European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) (2016): Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Vitamin D. In: *EFSA Journal* 2016; volume (issue): NNNN.

Elmadfa, Ibrahim (2015): Ernährungslehre. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Ulmer (UTB, 2509).

Elmadfa, Ibrahim (Hg.) (2012): Österreichischer Ernährungsbericht 2012. 1. Aufl. Wien: Bundesministerium für Gesundheit.

Elmadfa, Ibrahim; Leitzmann, Claus (2015): Ernährung des Menschen. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer (UTB Ernährungswissenschaften, Ökotrophologie, Diätetik/Diätologie, 8036).

El-Masry, Chaled Josef; Ruf, Kathrin (2013): Osteoporose. Vorbeugen und ganzheitlich behandeln; alle wichtigen Therapien aus Schul- und Alternativmedizin; wie hoch ist Ihr Risiko?; mit individuellen Behandlungsvorschlägen und Tipps zur Prävention. München: Herbig (Herbig-Gesundheitsratgeber).

Fakih, Marwan G.; Trump, Donald L.; Muindi, Josephia R.; Black, Jennifer D.; Bernardi, Ronald J.; Creaven, Patrick J. et al. (2007): A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous calcitriol in combination with oral gefitinib in patients with advanced solid tumors. In: *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 13 (4), S. 1216–1223. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1165.

Feskanich, D.; Weber, P.; Willett, W.C.; et al. (1999): vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. In: *The American Journal of Clinical Nutrition*. 69(1): 74-79.

Franzini, Christine; Wertli, Maria (2009): Vitamin D – die wenig bekannten Wirkungen. *Schweiz Med Forum*. 9(13):260-264.

Gandini, Sara; Boniol, Mathieu; Haukka, Jari; Byrnes, Graham; Cox, Brian; Sneyd, Mary Jane et al. (2011): Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. In: *International journal of cancer* 128 (6), S. 1414–1424. DOI: 10.1002/ijc.25439.

Ganten, Detlev; Ruckpaul, Klaus; Janssen, Onno E.; Heufelder, Armin E. (2001): Molekularmedizinische Grundlagen von Endokrinopathien. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint; Springer (Molekulare Medizin).

Ganten, Detlev; Ruckpaul, Klaus; Ruiz-Torres, Antonio (2004): Molekularmedizinische Grundlagen von altersspezifischen Erkrankungen. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint; Springer (Molekulare Medizin).

Gasser, R.W.; (1998): Internistische Abklärung der Osteoporose (Differentialdiagnose, Knochenstoffwechsel). In: *Journal für Mineralstoffwechsel und Muskuloskelettale Erkrankungen*. 5 (3), 13-17

Glerup, H.; Mikkelsen, K.; Poulsen, L.; Hass, E.; Overbeck, S.; Thomsen, J. et al. (2000): Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. In: *J Intern Med* 247 (2), S. 260–268. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00595.x.

Goswami, R.; Mishra, S.K; Kochupillai N. (2008): Prevalence & potential significance of Vitamin D deficiency in Asian Indians. In: *Indian J Med Res* 127, S. 229-238.

Grant, W.B.; Holick, M.F. (2005): Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. In: *Altern Med Rev*. 10(2) S. 94-111.

Grune, Tilman (2009): „Vitamine-Grundlage und Empfehlungen“. In: Widhalm, Kurt (Hrsg.) *Ernährungsmedizin*. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.

Gröber, Uwe (2011): Knochengesundheit. Knochenrelevante Mikronährstoffe. In: *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin*; 2/11.

Götte, S; Dubs, B. (2002); „Osteodensitometrie“. In Götte, S.; Hedtmann, A.; (Hrsg.) *Praktische Orthopädie – Osteoporose*. Darmstadt: Steinkopff Verlag.

Hahn, Andreas; Ströhle, Alexander; Wolters, Maike; Behrendt, Isabel; Hahn, Daniela (2016): *Ernährung. Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie* : mit 166 Abbildungen und 380 Tabellen. 3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Harper, Harold A.; Martin, David W.; Mayes, Peter A.; Rodwell, Victor W. (2013): *Medizinische Biochemie*. 2., korrigierte Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Hart, GR., Furniss, JL.; Laurie, D.; Durham, SK. (2006): Measurement of Vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. In: *Clin Lab* 52(7-8), 335-343.

Haussler, B.; Gothe, H.; Gol, D.; Glaeske, G.; Pientka, L.; Felsenberg, D. (2007): Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. In: *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 18 (1), S. 77–84. DOI: 10.1007/s00198-006f-0206-y.

Heinrich, Peter C.; Müller, Matthias; Graeve, Lutz (Hg.) (2014): *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag (Springer-Lehrbuch).

Hepp, Wolfgang Rüdiger; Debrunner, Hans U.; Grosser, Werner (2004): *Orthopädisches Diagnostikum*. 82 Tabellen. 7., überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.

Hernlund, E.; Svedbom, A.; Ivergard, M.; Compston, J.; Cooper, C.; Stenmark, J. et al. (2013): Osteoporosis in the European Union: medical

management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). In: *Archives of osteoporosis* 8, S. 136. DOI: 10.1007/s11657-013-0136-1.

Hintzpeter, B.; Schneidt-Nave, C., Müller, J. et al. (2008): Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. In: *The Journal of Nutrition*. 138(8): 1482-1490.

Holick, Michael F. (2004): Sunlight and Vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. In: *American society for Clinical Nutrition* 80 (6), S. 1678-1688.

Holick, Michael F. (2006): Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. In: *The Journal of clinical investigation* 116 (8), S. 2062–2072. DOI: 10.1172/JCI29449.

Holick, Michael F. (2007): Vitamin D deficiency. In: *The New England Journal of Medicine*. 357, S. 266-281.

Holick, Michael F. and Chen, Tai. C. (2008): Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. 87(4), 1080-1086.

Holick, Michael F. (2008): Diabetes and the vitamin D connection. In: *Current Diabetes Reports*. 8(5): 393-398.

Holick, Michael F. (2009): Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. In: *Annals of epidemiology* 19 (2), S. 73–78. DOI: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.

Holvik, K.; Meyer, H. E.; Haug, E.; Brunvand, L. (2005): Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in five immigrant groups living in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. In: *European journal of clinical nutrition* 59 (1), S. 57–63. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602033.

Horn, Florian; Armbruster, Marco; Dospil, Alexander (2009): Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 4. aktualis. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.

Houghton, Lisa A; Vieth, Reinhold (2006): The case against ergocalciferol (Vitamin D₂) as a vitamin supplement. In: *The American journal of clinical nutrition* 84 (4), 694-697.

Ikedo, Yukihiro; Iki, Masayuki; Morita, Akemi et al. (2006): Intake of Fermented Soybeans, Natto, Is Associated with Reduced Bone Loss in Postmenopausal Women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. In: *The Journal of Nutrition*. 136(5): 1323-1328.

IOM (Institute of Medicine) (US) Panel on Micronutrients (2001): Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Trumbo P., Yates A.A; Schlicker S; Poos M. Washington (DC): National Academies Press (US).

IOM (Institute of Medicine) (US) (2011): Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. Washington (DC): National Academies Press (US).

Jessel, Christian (2005): Aktiv gegen Osteoporose. Übungen zum Vorbeugen und Lindern. 1. Aufl. München: BLV (BLV aktiv + gesund).

Johnson, Donna D.; Wagner, Carol L.; Hulse, Thomas C.; McNeil, Rebecca B.; Ebeling, Myla; Hollis, Bruce W. (2011): Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. In: *American journal of perinatology* 28 (1), S. 7–12. DOI: 10.1055/s-0030-1262505.

Jones G. (2008): Pharmacokinetics of Vitamin D toxicity. In: *American Society for Clinical Nutrition*. 88(2), S. 582-586.

Kalyani, Rita Rastogi; Stein, Brady; Valiyil, Ritu; Manno, Rebecca; Maynard, Janet W.; Crews, Deidra C. (2010): Vitamin D treatment for the prevention of

falls in older adults: systematic review and meta-analysis. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 58 (7), S. 1299–1310. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02949.x.

Kanis J. A.; Johnell, O.; Oden, A. et al., (2001): Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. In: *Osteoporos Int* 2001; 12 (12): 989-99

Kanis, J. A.; McCloskey, E. V.; Johansson, H.; Cooper, C.; Rizzoli, R.; Reginster, J-Y (2013): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. In: *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 24 (1), S. 23–57. DOI: 10.1007/s00198-012-2074-y

Kasper, Heinrich; Burghardt, Walter (2014): Ernährungsmedizin und Diätetik. 12., überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer.

Kofrányi, Ernst; Wirths, Willi; Fröleke, Hartmut; Sebastian, Kathrin (2013): Einführung in die Ernährungslehre. Mit 233 Tabellen. 13., überarbeitete und erweiterte Auflage. Neustadt an der Weinstraße: Neuer Umschau-Buchverlag.

Lange, U.; Muller-Ladner, U. (2007): Glucocorticoid induced osteoporosis. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 66 (2), S. 129-36; quiz 137-8. DOI: 10.1007/s00393-007-0151-y.

Lanham-new, Susan, A. (2008): Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. In: *Proc Nutr Soc.*; 67(2):163-76. DOI: 10.1017/S0029665108007003

Lapatsanis, D.; Moulas, A.; Cholevas, V.; Soukagos, P.; Papadopoulou, Z. L.; Challa, A. (2005): Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. In: *Calcified tissue international* 77 (6), S. 348–355. DOI: 10.1007/s00223-004-0096-y.

Larsen, Erik Roj; Mosekilde, Leif; Foldspang, Anders (2004): Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. In: *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 19 (3), S. 370–378. DOI: 10.1359/JBMR.0301240.

Lehnert, Hendrik (Hrsg) (2014): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Leisten, Edith (2010): Osteoporose. Handeln bevor der Knochen bricht. Norderstedt: Books on Demand.

Leitzmann, Claus; Mang, Bärbel (2009): Ernährung in Prävention und Therapie. Ein Lehrbuch ; 186 Tabellen. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Hippokrates-Verlag.

Levine BS, Singer FR, Bryce GF, Mallon JP, Miller ON, Coburn JW (1985): Pharmacokinetics and biologic effects of calcitriol in normal humans. In: *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 105:239–46.

Lips, P. (2007): Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 103, S. 620-625

Löffler, Georg (2008): Basiswissen Biochemie. Mit Pathobiochemie. 7., komplett überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch).

Maresz, K. (2015): Proper Calcium Use: Vitamin K₂ as a Promoter of Bone and Cardiovascular Health. In: *Integr Med (Encinitas)*; 14(1):34-39.

Marques, CD.; Dantas, AT.; Fragoso, TS.; Duarte, AL. (2010): The importance of vitamin D in autoimmune diseases. In: *Rev Bras Rheumatol*. 50(1):67-80.

Martin, T.; Campbell, R. K. (2011): Vitamin D and Diabetes. In: *Diabetes Spectrum* 24 (2), S. 113–118. DOI: 10.2337/diaspect.24.2.113.

Mathieu, C.; Gysemans, C.; Giuliatti, A.; Bouillon, R. (2005): Vitamin D and diabetes. In: *Diabetologia* 48 (7), S. 1247–1257. DOI: 10.1007/s00125-005-1802-7.

Meyer, Haakon E.; Falch, Jan A.; Sogaard, Anne Johanne; Haug, Egil (2004): Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway, The Oslo Health Study. In: *Bone* 35 (2), S. 412–417. DOI: 10.1016/j.bone.2004.04.003.

Munns, Craig F.; Shaw, Nick; Kiely, Mairead; Specker, Bonny L.; Thacher, Tom D.; Ozono, Keiichi et al. (2016): Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 101 (2), S. 394–415. DOI: 10.1210/jc.2015-2175.

Obermayer-Pietsch B.; Fahrleitner A.; Frühauf G.; Leb G. (1998): Genetische Aspekte der Osteoporose. In: *Journal für Mineralstoffwechsel und Muskuloskelettale Erkrankungen*. 5 (1), 10-14

OEGKM (Österreichische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel) (2012): Osteoporose - Leitlinien für die Praxis. Kurzfassung 2012.

Pearson, Debra A. (2007): Bone health and osteoporosis: the role of vitamin K and potential antagonism by anticoagulants. In: *Nutr Clin Pract*. 22(5):517-544.

Peng, Ji-Bin; Brown, Edward M.; Hediger, Matthias A. (2003): Epithelial Ca²⁺ entry channels: transcellular Ca²⁺ transport and beyond. In: *The Journal of physiology* 551 (Pt 3), S. 729–740. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.043349.

Perez-Lopez, Faustino R. (2007): Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. In: *Maturitas* 58 (2), S. 117–137. DOI: 10.1016/j.maturitas.2007.05.002.

Pies, Josef (Hg.) (2015): Vitamin K₂. Vielseitiger Schutz vor chronischen Krankheiten. 5. Auflage. Kirchzarten bei Freiburg: VAK Verlags GmbH

Pietrzik, Klaus; Golly, Ines; Loew, Dieter (2008): Handbuch Vitamine. Für Prophylaxe, Beratung und Therapie ; mit 94 Tabellen. 1. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer.

Plaza, Steven M.; Lamson, Davis W. (2005): Vitamin K2 in Bone Metabolism and Osteoporosis. In: *Altern Med Rev.* 10(1):24-35.

Pludowski, Pawel; Holick, Michael F.; Pilz, Stefan; Wagner, Carol L.; Hollis, Bruce W.; Grant, William B. et al. (2013): Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. In: *Autoimmunity reviews* 12 (10), S. 976–989. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.

Pocock, N. A.; Eisman, J. A.; Hopper, J. L.; Yeates, M. G.; Sambrook, P. N.; Eberl, S. (1987): Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. In: *The Journal of clinical investigation* 80 (3), S. 706–710. DOI: 10.1172/JCI113125.

Prentice, Ann; Goldberg, Gail, R.; Schoenmakers, Inez (2008a): Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. In: *The American Journal of Clinical Nutrition.* 88(2), S. 500-506.

Prentice, Ann (2008b): Vitamin D deficiency: a global perspective. In: *Nutrition reviews* 66 (10 Suppl 2), S. 153-64. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00100.x.

Prietl, Barbara; Treiber, Gerlies; Pieber, Thomas R.; Amrein, Karin (2013): Vitamin D and immune function. In: *Nutrients* 5 (7), S. 2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502.

Rabenberg, Martina; Scheidt-Nave, Christa; Busch, Markus A.; Rieckmann, Nina; Hintzpeter, Birte; Mensink, Gert B. M. (2015): Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). In: *BMC public health* 15, S. 641. DOI: 10.1186/s12889-015-2016-7.

Rajakumar, K. (2003): Vitamin D, Cod-Liver Oil, Sunlight, and Rickets. A Historical Perspective. In: *PEDIATRICS* 112 (2), S. e132-e135. DOI: 10.1542/peds.112.2.e132.

Ringe, Johann D. (1995): Osteoporose: Postmenopausale Osteoporose - Senile Osteoporose - Sekundäre Osteoporose - Osteoporose des Mannes. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Ringe, Johann D.; Bischoff, Heike A. (2003): Calcium plus Vitamin D. Schlüsselrolle in der Osteoporosebehandlung : 22 Tabellen. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Sangkomkamhang, Thananit; Sangkomkamhang, Ussanee, S.; Ngamjarus, Chetta (2010): Vitamin K for the prevention and treatment of osteoporosis in post-menopausal women. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. DOI: 10.1002/14651858.CD008329.

Schnabel, D. (2015a): Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. In: Georg Friedrich Hoffmann, Michael J. Lentze, Jürgen Spranger und Fred Zepp (Hg.): Pädiatrie. Grundlagen und Praxis. Living Reference Work, continuously updated edition. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer Reference Medizin), S. 1–34.

Schnabel, D., (2015b): Vitamin D: ein wichtiges Hormon im Kindes- und Jugendalter. *Kinderärztliche Praxis*; 86, Nr.3: 170-176.

Ströhle, Alexander (2011): Vitamin D im Blickfeld der Prävention. In: Ernährung im Fokus 11, S. 242-251.

Stupphann D.; Pietschmann P. (2008): Sekundäre Osteoporose-Abgrenzung zur primären Osteoporose. In: Journal für Mineralstoffwechsel und Muskuloskelettale Erkrankungen. 15 (1), 2-5

Svedbom, A.; Hernlund, E.; Ivergard, M.; Compston, J.; Cooper, C.; Stenmark, J. et al. (2013): Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. In: *Archives of osteoporosis* 8, S. 137. DOI: 10.1007/s11657-013-0137-0.

Szwillus, Marlisa; Rynio, Jörn; Poziombka, Stefanie (2006): Gesund essen bei Osteoporose. 100 Genussrezepte für starke Knochen. 1. Aufl. München: Gräfe und Unzer.

Trivedi, Daksha P.; Doll, Richard; Khaw, Kay Tee (2003): Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 326 (7387), S. 469. DOI: 10.1136/bmj.326.7387.469.

Van Dam RM, Snijder MB, Dekker JM, et al. (2007) Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: the Hoorn Study. In: *Am J Clin Nutr* 85:755-761.

Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A et al. (2004): Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. In: *Eur J Nutr.*; 43(6):325-35.

Vimalleswaran, Karani S.; Berry, Diane J.; Lu, Chen; Tikkanen, Emmi; Pilz, Stefan; Hiraki, Linda T. et al. (2013): Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. In: *PLoS medicine* 10 (2), S. e1001383. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001383.

Wabitsch M, Koletzko B, Moß A (2011) Vitamin D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 159: 1 – 7

Wagner, Carol L.; Taylor, Sarah N.; Hollis, Bruce W. (2008): Does vitamin D make the world go 'round'? In: *Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 3 (4), S. 239–250. DOI: 10.1089/bfm.2008.9984.

Walker, Valencia P.; Modlin, Robert L. (2009): The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. In: *Pediatric research* 65 (5 Pt 2), S. 106R–113R. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31819dba91.

Weaver, C. M.; Alexander, D. D.; Boushey, C. J.; Dawson-Hughes, B.; Lappe, J. M.; LeBoff, M. S. et al. (2016): Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. In: *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 27 (1), S. 367–376. DOI: 10.1007/s00198-015-3386-5.

World Health Organization (1994): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994. In: WHO Technical Report Series, No. 843

World Health Organization (2006): Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004). In: WHO Technical Report Series, No. 932.

World Health Organization (2007): WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level. Summary Meeting Report. Geneva: World Health Organization; 2007.

Weichselbaum E.; Dorner T.; Rieder A. et al. (2007). Österreichischer Osteoporosebericht. Verein Altern mit Zukunft (Hrsg).

Wolff, Anne E.; Jones, Andrea N.; Hansen, Karen E. (2008): Vitamin D and musculoskeletal health. In: *Nature clinical practice. Rheumatology* 4 (11), S. 580–588. DOI: 10.1038/ncprheum0921.

Worm, Nicolai : Heilkraft D. Wie das Sonnenvitamin vor Herzinfarkt, Krebs und anderen Zivilisationskrankheiten schützt. 4., überarbeitete Auflage. Lünen: systemed Verlag.

Zhu, Kun; Devine, Amanda; Dick, Ian M.; Wilson, Scott G.; Prince, Richard L. (2008): Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93 (3), S. 743–749. DOI: 10.1210/jc.2007-1466.

12.1 Onlinequellen

Arznei und Vernunft. Vernünftiger Umgang mit Medikamenten (2010): Osteoporose. Knochenbruchkrankheit. 3. Auflage, Mai 2010. Abrufbar 20. April, 2016 unter:
http://www.arzneiundvernunft.at/uploads/201005LeitlinieOsteoporoseKnochenbruchKrankheit_207_DE.pdf

Barzel, Sebastian. Europa auf einen Blick. Österreich. Letzte Bearbeitung 15.09.2008. Abgerufen am 24. April, 2016 unter: <http://www.europa-auf-einen-blick.de/oesterreich/geographie.php>

Dimai, Peter H.;(2006): Osteoporose. Diagnostik und medikamentöse Therapie. Abgerufen am 20. April, 2016 unter:
[http://www.apotheker.or.at/internet/oeak/newspresse.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/bb99b1b05483ebe3c1257130002f3196/\\$FILE/07%20Dimai.pdf](http://www.apotheker.or.at/internet/oeak/newspresse.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/bb99b1b05483ebe3c1257130002f3196/$FILE/07%20Dimai.pdf)

DVO Leitlinie Osteoporose 2014 Kurzfassung und Langfassung . Abgerufen am 13. April, 2016 unter: <http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kurzfassung%20und%20Langfassung%20Version%201a%2012%2001%202016.pdf>

Egermeier, Katja (2013): Mehr Sonne, weniger Knochenbrüche. In: Pharmazeutische Zeitung. Ausgabe 29/2013. Abgerufen am 20. Juni, 2016 unter <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=47092>

Gesundheitsbericht Wien 2010, Vienna Health Report 2010. Abgerufen am 13. April, 2016 unter:
<https://www.wien.gv.at/gesundheit/einrichtungen/gesundheitsdienst/pdf/gesundheitsbericht-2010-bf.pdf>

IMCL (Institut für Med. Chem. Labordiagnostik). Analysenverzeichnis. Vitamin D, 25 (OH)D. Abgerufen am 15. Juni, 2016 unter:
<http://www.synlab.at/5009.html>

Kacabashi, Bejtyle (2008): Wertigkeit neuer Knochendichtemessverfahren-vergleichende Studie bei Patienten mittels unterschiedlicher DX-Technik.

Abgerufen am 20. April, 2016 unter: <http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/9699/1/Kacabashi.pdf>

Labors.at. Analysenverzeichnis. Vitamin D (25-OH) total. Abgerufen am 15. Juni, 2016 unter:

<https://www.labors.at/befundabfrage/analysenverzeichnis.xhtml>

NIH (National Institutes of Health), Vitamin D. Fact Sheet for Health Professionals. Abgerufen am 15. Juni 2016 unter

<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>

ÖGE (2016): Neue D-A-CH Referenzwerte für Vitamin D. Abgerufen am 15. Juni, 2016 unter: <http://www.oege.at/index.php/wissenschaft-forschung/referenzwerte/2-uncategorised/1935-neue-d-a-ch-referenzwerte-fuer-vitamin-d>

Resch, Heinrich. Therapie und Prophylaxe. Abgerufen am 5. Juli, 2016 unter: <http://www.osteoporose.co.at/therapie.html>

Richter, Joachim (2004): Vitamin K1 in der Selbstmedikation. In: Pharmazeutische Zeitung. Ausgabe 51/2004. Abgerufen am 20. Juni, 2016 unter:

http://www.pharmazeutischezeitung.de/index.php?id=medizin2_51_2004

Volkman; MVZ Labor Volkman und Kollegen in Karlsruhe. (2011)

Osteocalcin. Abgerufen am 20. Juni, 2016 unter:

<http://www.laborvolkman.de/analysenspektrum/PDF/osteocalcin.pdf>

Lebenslauf

Persönlich Daten

Name	Kübra Sahin
E-Mail	kuebra.sahin@hotmail.com
Geburtsdaten	21.01.1993

Schulbildung

1999-2003	Volksschule, 1060 Wien
2003-2011	Gymnasium und wirtschaftkundliches Realgymnasium, Amerlingstraße, 1060 Wien
2011-2016	Lehramtsstudium UF Haushaltsökonomie und Ernährung, UF Mathematik, Universität Wien

Berufe

Seit Dezember 2011	Sales associate bei Hollister Co.
September 2015 – Februar 2016	Tutorin an der Fakultät für Lebenswissenschaften/Department für Ernährungswissenschaften der Universität Wien
Seit September 2016	Tutorin an der Fakultät für Lebenswissenschaften/Department für Ernährungswissenschaften der Universität Wien