

Redaktion:

H. Bischoff-Ferrari, Zürich
 R. Zimmermann, Zürich

H. Bischoff-Ferrari

Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Schweiz

Vitamin D und postmenopausale Knochengesundheit

Frakturen bei postmenopausalen Frauen – Epidemiologie

Nach dem 75. Lebensjahr sind Hüftfrakturen der am häufigsten vorkommende Frakturtyp. Bis zu 50 % der postmenopausalen Frauen mit einer Hüftfraktur werden dauerhaft an funktionellen Einschränkungen leiden, zwischen 15 und 25 % werden langfristig in einer Einrichtung betreut werden müssen und bis zu 20 % werden innerhalb von 12 Monaten nach dem Ereignis versterben [8–10]. Der exponentielle Anstieg der Hüftfrakturen nach dem 75. Lebensjahr bedeutet, dass eine von 3 Frauen in ihrem 9. Lebensjahrzehnt von einer Hüftfraktur betroffen sein wird [11].

Ähnlich weisen auch die anderen beiden (mit Ausnahmen von Wirbelkörperfrakturen) häufigsten Frakturen, distale Unterarm- und proximale Humerusfrakturen – einen steilen altersabhängigen Anstieg auf [12]. Eine Frau von drei wird bis zu ihrem 80. Lebensjahr eine prävalente Wirbelkörperfraktur erleiden [13]. Wirbelkörperfrakturen führen zu Behinderungen, Rückenschmerzen [14] und beeinträchtigen die Lebensqualität [15]. Nach einer (ersten) Wirbelkörperfraktur besteht bei postmenopausalen Frauen ein Risiko von mehr als 19 % für eine weitere innerhalb der darauf folgenden 12 Monaten [16]. Ferner haben sie ein 2,5-fach höheres Risiko für eine andere Folgefraktur [17] und eine 2,8-fach erhöhte Mortalitätsrate innerhalb der folgenden Dekade [18]. Im Vergleich mit Hüftfrakturen stellt die Epidemiologie von Wirbelkörperfrakturen eine Herausforderung dar, denn nur weniger als 30 % aller Wirbelkörperfrakturen werden klinisch manifest [19].

Vitamin-D-Supplementierung und Frakturprävention in der Postmenopause

Vitamin D Mangel ist sehr verbreitet und betrifft 50% der Bevölkerung und 80% von Hüftbruchpatienten [1–7]. Vitamin D ist essenziell für Knochenwachstum [20, 21] und -erhalt [22]. Höhere 25-OH(hydroxy)-Vitamin-D-Konzentrationen sind bei jüngeren wie älteren Erwachsenen mit einer höheren Knochendichte assoziiert [23]. Ferner wurde in doppelblinden randomisierten Studien („randomized controlled trials“, RCTs) mit Erwachsenen ≥65 Jahren nachgewiesen, dass eine Vitamin-D-Supplementierung die Knochendichte erhöht und den Knochenverlust verringert [24, 25].

Zur Wirkung einer Vitamin-D-Supplementierung auf das Frakturrisiko haben die Daten von mehreren Study-level-Metaanalysen als auch von zwei gepoolten IPD(„individual participant data“-Analysen widersprüchliche Resultate ergeben. Während eine Metaanalyse („trial level“) doppelt verblindeter RCTs auf eine Verringerung von 18 % für Hüftfrakturen schließt und auf eine von 20 % für Nicht-Wirbelkörper-Frakturen bei mindestens 482 I.E. Vitamin D pro Tag [26], legen 3 Metaanalysen („study level“) [27–29] und eine gepoolte IPD-Analyse [30] von offenen und verblindeten Studien nahe, dass Vitamin D einen neutralen Effekt auf Frakturen insgesamt haben könnte [27] oder dass Vitamin D dosisunabhängig in Kombination mit einer Kalziumsupplementierung Hüftfrakturen um 7–16 % verringern könnte [27–29]. In der aktuellsten, 2012 publizierten Untersuchung der gepoolten IPD-Analyse von 31.022 primär postme-

nopausalen Frauen, die in doppelt verblindeten RCTs teilgenommen hatten, erwies sich schließlich, dass nur eine tatsächliche Einnahme von 792–2000 I.E. pro Tag das Frakturrisiko verringerte, bei niedrigeren Dosierungen zeigte sich kein Benefit [31]. Im hohen Dosisbereich (Median 800 I.E. pro Tag) war das Risiko für eine Hüftfraktur um 30 % reduziert [31]. Diese Diskrepanzen lassen sich zum Teil erklären durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien hinsichtlich Verblindung und Einnahme (peroral, injiziert) bzw. durch den unterschiedlichen Umgang mit Adhärenz. Dass eine dosisabhängige Beziehung zwischen Vitamin D und weniger Frakturen besteht, wie in den 2009 publizierten Metaanalysen doppelblinder RCTs [26] und der 2012 veröffentlichten gepoolten IPD-Analyse von 2012 [31] dokumentiert wurde, wird auch gestützt von epidemiologischen Daten: Sie zeigen einen signifikant positiven Trend zwischen 25(OH)D-Konzentrationen und in der Hüfte gemessenen Knochendichte [23] und der Muskelkraft in den unteren Extremitäten [32, 33].

Faktoren, die den tatsächlichen Benefit von Vitamin D verschleiern können, sind geringe Adhärenz [34], niedrige Vitamin-D-Dosierung bzw. die Verwendung des weniger wirksamen Vitamin D2 [35, 36]. Ferner kann es in Studien mit offenem Design [37] zu einem Bias Richtung Null-Effekt kommen, denn Teilnehmer, die wissen, dass sie in die Kontrollgruppe randomisiert worden sind, können das frei verkäufliche Vitamin D eigeninitiativ erwerben. Der

Die englische Version dieses Beitrags ist online unter doi: [10.1007/s00129-015-3727-7](https://doi.org/10.1007/s00129-015-3727-7) verfügbar.

Einschluss von Studien unterschiedlicher Qualität kann die nicht nur die aktuellen Befunde erklären, sondern auch das Fazit, zu dem Bolland et al. [38, 39] in ihrer sequenziellen Metaanalyse kommen, dass nämlich Vitamin D zur Verringerung von Frakturen möglicherweise nicht effektiv sein könnte. Die Autoren schlossen viele Studien ein, anhand derer sich der tatsächliche potenzielle Benefit von Vitamin D kaum hätte nachweisen können. Vor allem basierte ihre Analyse auf einem veritablen Studien-Mix: unterschiedliche Designs, verblindet und offen, vielfach zu kurze Follow-up-Zeiten, weit differierende Dosierungen und Compliance, die Endpunkte reichten von primären zu sekundären zu nichtspezifizierten, nicht alle waren also adjudiziert. Die Autoren hatten in ihrer sequenziellen Metaanalyse eine 15 %-Effekt-Schwelle für die meisten Ergebnisse und eine von 5 % hinsichtlich Mortalität festgelegt. Wir halten diesen Ansatz insofern für fragwürdig, als selbst kleine Effekte einen enormen Benefit bewirken können, wenn es sich um eine wenig kostenaufwendige Intervention handelt, wie dies bei der breiten Anwendung von Vitamin D der Fall ist. In der Tat dokumentieren die Autoren selbst eine 8 %ige Reduktion von Frakturen insgesamt und eine signifikante Reduktion (16 %) von Hüftfrakturen bei der Anwendung von Vitamin D in Kombination mit Kalzium. Weiterhin weisen sie eine signifikante 4 %ige Reduktion der Gesamtmortalität nach durch Vitamin D allein oder kombiniert mit Kalzium, was im Kontext mit den Limitationen der eingeschlossenen Studien besonders bemerkenswert ist. Eine faire Kliniker-Frage könnte lauten: „Breche ich wirklich eine Vitamin-D-Supplementierung ab, wenn Vitamin D plus Kalzium Hüftfrakturen um 16 % reduziert und wenn Vitamin D die Mortalität um 4 % verringert, nicht um 5 %?“ Dies vor allem vor dem Hintergrund, dass eine 4 %ige Mortalitätsreduktion auf Public-Health-Ebene einen enormen Benefit bedeutet.

Gynäkologe 2015 · 48:377–382 DOI 10.1007/s00129-015-3723-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg

H. Bischoff-Ferrari

Vitamin D und postmenopausale Knochengesundheit

Zusammenfassung

Knochenfrakturen tragen in signifikantem Ausmaß zu Morbidität und Mortalität in der Postmenopause bei. Schätzungen des mortalitätsadjustierten Frakturrisikos in der verbleibenden Lebenszeit für Frauen im Alter ≥ 60 liegen zwischen 44 und 65 %. Unbedingt notwendig sind also effektive Präventionsstrategien. Im Review-Beitrag wird die verfügbare Evidenz zur Vitamin-D3-Supplementierung (800 I.E. täglich) für eine 20–30 %ige Reduzierung von Sturzereignissen und (Hüft-)Frakturen bei postmenopausalen Frauen zusammengefasst. Diese Empfehlung wird gestützt von Positionspapieren der International Osteoporosis

Foundation, des 2011 World Osteoporosis Day Report und der US-amerikanischen Endocrine Society, ferner von der hohen Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels bei postmenopausalen Frauen. Die Vitamin-D-Mangel-Prävalenz (Serum-Konzentrationen < 50 nmol/l bzw. 20 ng/ml) bei jüngeren wie älteren postmenopausalen Frauen wurde in vielen Ländern weltweit mit etwa 50 % angegeben, am höchsten (80 %) war sie bei älteren Frauen mit Hüftfrakturen.

Schlüsselwörter

Menopause · Osteoporose · Frakturen · Sturzereignisse · Kalzium

Role of vitamin D in postmenopausal bone health. German Version

Abstract

Fractures contribute significantly to morbidity and mortality of postmenopausal women. Among postmenopausal women aged 60 years and older, the mortality-adjusted residual lifetime risk of fracture has been estimated to be 44–65 %. Thus, effective strategies are urgently needed to prevent fractures among postmenopausal women. This review summarizes the available evidence that supports vitamin D3 supplementation at a dose of 800 IU per day as a strategy to reduce falls and fractures, including hip fractures, among postmenopausal women by about 20–30 %. This recommendation is supported by the Position Statement on Vitamin D of the International Osteoporosis

Foundation, the 2011 World Osteoporosis Day Report, and the US Endocrine Society. Further, this recommendation is supported by the high prevalence of vitamin D deficiency among postmenopausal women. The prevalence of vitamin D deficiency (serum levels below 50 nmol/l or 20 ng/ml) among younger and older postmenopausal women has been found to be about 50 % in many countries around the world, with the highest prevalence (80 %) in older women with hip fractures.

Keywords

Menopause · Osteoporosis · Fractures · Falls · Calcium

Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel

Am ehesten gefährdet sind ältere Erwachsene [40, 41], Bewohner nördlicher Breitengrade mit längeren Winterperioden und geringerer UV-B-Exposition [42, 43], adipöse Menschen [44] und Individuen aller Altersgruppen mit dunklem Hautton [23, 45, 46]. Zu weiteren Risikofaktoren zählen internistische Störungen, z. B. Malabsorption, oder die Einnahme von Antiepileptika [4].

Optimale 25(OH)D-Level für die Frakturprävention in der Postmenopause

Mit dem Schwellenwert für die optimale 25(OH)D-Serumkonzentration und Frakturprävention hat sich eine 2009 veröffentlichte Benefit-Risiko-Analyse [47] beschäftigt. Auf der Basis von RCT-Daten und den jeweils erreichten 25(OH)D-Serumkonzentrationen in der Therapiegruppe werden 75 nmol/l (30 ng/ml) als beste Punktschätzung für einen optimalen 25(OH)D-Schwellenwert zur Frakturprävention vorgeschlagen. Un-

terstützt wird dieser Vorschlag von an jüngeren wie älteren Erwachsenen erhobenen epidemiologischen Knochendichtedaten [23] und durch eine umfangreiche Studie [48] an Knochenbiopsien, in denen sich bei Serumkonzentrationen von mindestens 75 nmol/l keine Mineralisationsdefekte zeigten. Auch in der aktuellsten gepoolten IPD-Analyse von doppelt verblindeten RCTs wurde nachgewiesen, dass das Frakturrisiko bei mehr als 4000 primär postmenopausalen Frauen mit höheren Baseline-25(OH)D-Serumkonzentrationen signifikant abnahm [31]. Verglichen wurden Frauen mit Baseline-Serumkonzentrationen von weniger als 30 nmol/l und Frauen mit Baseline-Serumkonzentrationen ≥ 61 nmol/l. Letztgenannte Gruppe hatte ein um 37 % geringeres Risiko für eine Hüftfraktur und ein um 31 % geringeres Risiko für Nicht-Wirbelkörperfrakturen [31].

Der 25(OH)D-Schwellenwert von mindestens 75 nmol/l (30 ng/ml) als Optimum zur Frakturprävention wird unterstützt durch 2010 veröffentlichte Positionspaper der IOF (International Osteoporosis Foundation) zu Vitamin D [2] und von der 2011 publizierten Leitlinie der US Endocrine Society Task Force on Vitamin D [4]. Im Gegensatz dazu äußerte das Institute of Medicine (IOM) in 2010, dass 50 nmol/l für die Knochengesundheit der Bevölkerung ausreichend sein könnte, obwohl

1. keine einzige Studie, in welcher 50 nmol/l in der Behandlungsgruppe erzielt wurde, eine Frakturrisikoreduktion erreichte und, obwohl
2. im Abschnitt „Fracture Assessment“ des IOM-Berichts zu lesen ist, dass sich nur in Studien, in denen mindestens 75 nmol/l-25(OH)D-Werte erreicht wurden, eine signifikante Verringerung von Frakturen erreichen ließ [49].

Bei Einhalten der aktuellen Empfehlungen – 800 I.E. Vitamin D pro Tag – werden 97 % der postmenopausalen Frauen Serumkonzentrationen von mindestens 50 nmol/l erreichen und etwa 50 % von ihnen Werte von bis zu 75 nmol/l [49, 50].

Vitamin D: Frakturprävention und Auswirkungen auf die Muskulatur

Möglich ist, dass die positive Wirkung von Vitamin D auf die Kalziumabsorption und die Knochenmineraldichte nicht die einzige Erklärung ist für seinen protektiven Effekt im Hinblick auf Frakturen [26]. Denn tatsächlich kann ein Vitamin-D-Mangel bereits muskuläre Störungen hervorrufen, bevor es zu negativen Auswirkungen auf den Knochen kommt [51].

Vier Evidenzlinien unterstützen die Relevanz von Vitamin D für die Muskulatur. *Erstens* ist eine proximale Muskelschwäche eins der klinischen Hauptmerkmale für einen Vitamin-D-Mangel [52]. Zu Befunden bei einer Vitamin-D-Mangel-bedingten Myopathie zählen proximale Muskelschwäche, diffuse Muskelschmerzen und Gehstörungen wie beispielsweise ein Watschelgang [53]. *Zweitens* wird der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) in humanem Muskelgewebe exprimiert [54–56], eine VDR-

Kernaussagen

- Eine Vitamin-D-Supplementierung reduziert das Frakturrisiko; dieser Benefit ist jedoch dosisabhängig. Alle neueren Empfehlungen unterstützen einen Gabe von 800 I.E. Vitamin D pro Tag zur Frakturrisikoreduktion.
- Vitamin D reduziert das Frakturrisiko sowohl durch seine Relevanz für die Knochengesundheit als auch über den Einfluss auf die Häufigkeit von Sturzereignissen.
- Für eine optimale Frakturrisikoreduktion kann ein 25(OH)D-Schwellenwert von mindestens 61 nmol/l und optimal 75 nmol/l gerechtfertigt sein.

Aktivierung kann zu einer Promotion der De-novo-Proteinsynthese im Muskel führen [56–58]. VDR-defiziente Mäuse haben einen Skelettmuskel-Phänotyp mit kleineren und variableren Muskelfasern sowie eine persistierende unreife Genexpression im Erwachsenenalter [59, 60]. *Drittens* weisen mehrere Beobachtungsstudien mit älteren Menschen hin auf eine positive Assoziation zwi-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

schen 25(OH)D und Muskelkraft bzw. Funktion der unteren Extremitäten [32, 33]. *Viertens* erhöht eine Vitamin-D-Supplementierung die Muskelkraft und das Gleichgewicht [61, 62]. Sie verringert das Sturzrisiko sowohl für zuhause lebende Menschen [62–64] als auch für Menschen in Betreuungseinrichtungen [61, 65], wie mehrere doppelblinde RCTs nachwiesen (Zusammenfassung in einer 2009 publizierten Metaanalyse [66]).

Im Hinblick auf die Prävention von Frakturen bei älteren postmenopausalen Frauen sollte eine Vitamin-D-Supplementierung also nicht hinausgezögert werden. Diese Empfehlung steht im Einklang mit

- den von der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) der US Preventive Services Task Force [67] beurteilten Interventionen,
- der Leitlinie der American Geriatric Society/British Geriatric Society Clinical Practice (2010; [68]),
- dem 2010 vom IOF publizierten Positionspapier [2], sowie
- den 2011 konsentierten Empfehlungen der Endocrine Society.

Sämtliche oben aufgeführten Institutionen identifizieren Vitamin D als effektive Intervention zur Sturzprävention bei älteren Erwachsenen.

Behebung eines Vitamin-D-Mangels: erforderliche Dosen

Bei den meisten gesunden Erwachsenen lässt sich ein Vitamin-D-Mangel ausgleichen durch Erreichen von 25(OH)D-Serumkonzentrationen von etwa 50 nmol/l mit 600–800 I.E. Vitamin D pro Tag [50, 69]. Ein kürzlich durchgeführter Multidosisvergleich ergab, dass 1600 I.E. pro Tag für 97,5 % des Studienkollektivs ausreichen könnten, um 75 nmol/l zu erreichen [69]. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass diese Dosierung im Hinblick auf Frakturprävention nicht überprüft worden ist.

Fazit für die Praxis

- Postmenopausale Frauen haben ein hohes Risiko für einen Vitamin-D-Mangel, und – wie die in diesem

Beitrag zusammengefassten unterschiedlichen Evidenzlinien zeigen – Vitamin D ist relevant für die Gesundheit von Knochen wie Muskeln.

- **Metaanalysen doppelt verblindeter RCTs sprechen dezidiert für eine Supplementierung von 800 I.E. Vitamin D pro Tag in der Postmenopause zur Prävention von Sturzereignissen und Frakturen.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Bischoff-Ferrari

Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 25, 8091 Zürich, Schweiz
Heike.Bischoff@usz.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Prof. H.A. Bischoff-Ferrari erhielt in den letzten 3 Jahren Vortragseinladungen zum Thema Vitamin D und Fraktur/Sturz Epidemiologie von folgenden Firmen: MSD, Amgen, Roche, Lilly, WILD, DSM Nutritional Products.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 80(3):752–758
2. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al (2010) IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 21(7):1151–1154
3. Bischoff Ferrari HA (2011) Three steps to unbreakable bones: the 2011 World Osteoporosis Day Report. http://www.iofbonehealth.org/WOD_11/WOD11-Report.pdf. (Zugegriffen: 3. Juni 2012)
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(7):1911–1930
5. Schoor NM van, Lips P (2011) Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(4):671–680
6. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB et al (2008) Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone* 42(3):597–602
7. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S et al (1999) Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 281(16):1505–1511
8. Magaziner J, Hawkes W, Hebel JR et al (2000) Recovery from hip fracture in eight areas of function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55(9):M498–M507
9. Tinetti ME, Williams CS (1997) Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med* 337(18):1279–1284
10. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ (1985) Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 7:178–208
11. Birge SJ, Morrow-Howell N, Proctor EK (1994) Hip fracture. *Clin Geriatr Med* 10(4):589–609
12. Barrett JA, Baron JA, Karagas MR, Beach ML (1999) Fracture risk in the U.S. Medicare population. *J Clin Epidemiol* 52(3):243–249
13. Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL et al (2005) Risk factors for a first incident radiographic vertebral fracture in women $>$ or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 20(1):131–140
14. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM et al (1998) The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 128(10):793–800
15. Silverman SL, Minshall ME, Shen W et al (2001) The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 44(11):2611–2619
16. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 285(3):320–323
17. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA (2007) Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 297(4):387–394
18. Hasseri R, Karlsson MK, Jonsson B et al (2005) Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly – a 12- and 22-year follow-up of 257 patients. *Calcif Tissue Int* 76(4):235–242
19. Cooper C, Melton LJ III (1992) Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 314:224–229
20. Specker BL, Ho ML, Oestreich A et al (1992) Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 120(5):733–739
21. Aksnes L, Aarskog D (1982) Plasma concentrations of vitamin D metabolites in puberty: effect of sexual maturation and implications for growth. *J Clin Endocrinol Metab* 55(1):94–101
22. Smith R, Dent CE (1969) Vitamin D requirements in adults. Clinical and metabolic studies on seven patients with nutritional osteomalacia. *Bibl Nutr Dieta* 13:44–45
23. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B (2004) Positive association between 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 116(9):634–639
24. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA et al (1991) Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 115(7):505–512
25. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD et al (1995) Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 80(4):1052–1058
26. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al (2009) Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 169(6):551–561
27. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S et al (2007) Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (full rep)* 158:1–235
28. Boonen S, Lips P, Bouillon R et al (2007) Need for additional calcium to reduce the risk of

- hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 92(4):1415–1423
29. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D (2009) Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000227
 30. DIPART (2010) Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 340:b5463
 31. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Willett WC et al (2012) A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 367(1):40–49
 32. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 80(3):752–758
 33. Wicherts IS, Schoor NM van, Boeke AJ et al (2007) Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 6:6
 34. Grant AM, Avenell A, Campbell MK et al (2005) Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 365(9471):1621–1628
 35. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP (2004) Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89(11):5387–5391
 36. Houghton LA, Vieth R (2006) The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 84(4):694–697
 37. Porthouse J, Cockayne S, King C et al (2005) Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 330(7498):1003
 38. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR (2014) The effect of vitamin D on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet* 2(4):307
 39. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Willett WC, Dawson-Hughes B (2014) The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(5):363–364
 40. McKenna MJ (1992) Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 93(1):69–77
 41. Theiler R, Stahelin HB, Tyndall A et al (1999) Calcidiol, calcitriol and parathyroid hormone serum concentrations in institutionalized and ambulatory elderly in Switzerland. *Int J Vitam Nutr Res* 69(2):96–105
 42. Webb AR, Kline L, Holick MF (1988) Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 67(2):373–378
 43. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE (1997) Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 65(1):67–71
 44. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI et al (2004) The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 9(3):1196–1199
 45. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS et al (2002) Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 30(5):771–777
 46. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME et al (2002) Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr* 76(1):187–192
 47. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC (2010) Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 21(7):1121–1132
 48. Priemel M, Damarus C von, Klatte TO et al (2011) Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 25(2):305–312
 49. IOM (2010) Dietary Reference Ranges for Calcium and Vitamin D. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>. Zugegriffen: 13 Feb 2012
 50. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al (2010) Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 21(7):1121–1132
 51. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al (2000) Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 66(6):419–424
 52. Al-Shoha A, Qiu S, Palnitkar S, Rao DS (2009) Osteomalacia with bone marrow fibrosis due to severe vitamin D deficiency after a gastrointestinal bypass operation for severe obesity. *Endocr Pract* 15(6):528–533
 53. Schott GD, Wills MR (1976) Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1(7960):626–629
 54. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F et al (2004) Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 19(2):265–269
 55. Ceglia L, Silva Morais M da, Park LK et al (2010) Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *J Mol Histol* 41(2–3):137–142
 56. Ceglia L, Niramitmahapanya S, Silva Morais M da et al (2013) A randomized study on the effect of vitamin D3 supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 98(12):E1927–E1935
 57. Sorensen OH, Lund B, Saltin B et al (1979) Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Colch)* 56(2):157–161
 58. Freedman LP (1999) Transcriptional targets of the vitamin D3 receptor-mediating cell cycle arrest and differentiation. *J Nutr* 129(2S Suppl):581S–586S
 59. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W (2008) Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* 28:28
 60. Endo I, Inoue D, Mitsui T et al (2003) Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 144(12):5138–5144
 61. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W et al (2003) Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 18(2):343–351
 62. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al (2008) Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 16:16
 63. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B (2006) Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 166(4):424–430
 64. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al (2000) Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 15(6):1113–1118
 65. Broe KE, Chen TC, Weinberg J et al (2007) A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 55(2):234–239
 66. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al (2009) Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339(1):339b3692
 67. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS et al (2011) Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive services task force. *Ann Intern Med* 153(12):815–825
 68. AGS/BGS (2011) AGS/BGS Guidelines on Fall Prevention in Older Persons. http://www.patientsafety-solutions.com/docs/February_2011_Updated_Fall_Prevention_Guidelines.htm. (Zugegriffen: 13 Feb 2012)
 69. Gallagher JC, Sai A, Templin T II, Smith L (2012) Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 156(6):425–437

Hier steht eine Anzeige.

