

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

News-Screen

Plank J

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013; 6 (1), 42-44*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

News-Screen

J. Plank

■ Vitamin D₃ Supplementation Has No Effect on Conventional Cardiovascular Risk Factors: A Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled RCT

Wood AD. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3557–68.

Abstract

Context: *Observational studies show an association between low vitamin D status assessed by circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular events and mortality. Data from randomized controlled trials are limited.*

Objective: *The aim of this study was to test whether daily doses of vitamin D₃ at 400 or 1000 IU/d for 1 yr affected conventional markers of cardiovascular disease (CVD) risk.*

Design: *We conducted a parallel-group, double-blind, placebo-controlled randomized controlled trial. Randomization was computer generated. Participants and study investigators were blinded to intervention groupings throughout the trial.*

Setting: *The study was conducted at the Clinical Research Facility, University of Aberdeen, United Kingdom.*

Participants: *A total of 305 healthy postmenopausal women aged 60–70 yr were recruited for the study.*

Intervention: *Each woman received a daily capsule of 400 or 1000 IU vitamin D₃ or placebo randomly allocated.*

Main Outcome Measures: *Primary outcomes were serum lipid profile (total, high-density lipoprotein, and low-density lipoprotein cholesterol; triglycerides; and apolipoproteins A-1 and B₁₀₀), insulin resistance (homeostatic model assessment), inflammatory biomarkers (high-sensitivity C-reactive protein, IL-6, soluble intracellular adhesion molecule-1), and blood pressure.*

Results: *A total of 265 (87 %) participants completed all study visits. Small differences between groups for serum apolipoprotein B₁₀₀ change (repeated measures ANOVA; $p = 0.04$; mean (sd), $-1.0 [10.0]$ mg/dl [400 IU]; $-1.0 [10.0]$ mg/dl [1000 IU]; and $+0.02 [10.0]$ mg/dl [placebo]) were not considered clinically significant. Other systemic markers for CVD risk remained unchanged. There was significant seasonal variation in systolic and diastolic blood pressure independent of vitamin D dose ($p < 0.001$, linear mixed model). Mean (sd) reduction in systolic blood pressure from winter to summer was $-6.6 (10.8)$ mmHg.*

Conclusions: *Improving vitamin D status through dietary supplementation is unlikely to reduce CVD risk factors. Confounding of seasonality should be recognized and addressed in future studies of vitamin D.*

Zahlreiche Observationsstudien zeigen einen Zusammenhang zwischen niedrigen 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen und dem Auftreten von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, wobei Konzentrationen < 10 – 15 ng/dl mit dem größten

Risiko für das Auftreten solcher Ereignisse verbunden waren. In Tierexperimenten und Zellkulturstudien konnten mehrere mögliche Mechanismen für etwaige, protektive kardiovaskuläre Effekte gezeigt werden, wie etwa die hemmende Wirkung von aktivem Vitamin D auf das Wachstum von glatten Muskelzellen und Gefäßverkalkungen, die negative Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie positive immunmodulierende Auswirkungen. Ebenfalls konnte sowohl für den Blutdruck als auch für Vitamin-D-Werte eine saisonale Variabilität mit hohen Vitamin-D-Konzentrationen und niedrigen Blutdruckwerten im Sommer und umgekehrter Konstellation in den Wintermonaten dokumentiert werden.

In einigen randomisierten kontrollierten Studien beim Menschen konnte durch Vitamin-D-Gabe teilweise eine günstige Veränderung auf Blutdruck, das Serum-Lipidprofil oder Zytokine gezeigt werden, während andere Studien diesbezüglich wenig oder keinen Effekt zeigten. Allerdings waren diese Studien größtenteils auf skelettale Endpunkte ausgerichtet und hatten nicht das primäre Ziel, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Endpunkte zu untersuchen.

In der hier vorgestellten, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden 3-armigen Parallelstudie wurde nun der Einfluss einer täglichen Supplementierung von 400 oder 1000 IU Vitamin D₃ bzw. Placebo untersucht. Die primäre Studienzielsetzung war, mögliche günstige Veränderungen von kardiovaskulären Risikofaktoren zu dokumentieren.

Rekrutiert wurden 305 postmenopausale Frauen (64 Jahre, BMI 26,7 kg/m²) in Aberdeen, UK (57 °N), ohne Vorgeschichte von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes, Asthma, Malabsorption, Blutdruckwerten $> 160/99$ mmHg oder aktuell bestehendem Nikotinabusus.

Um der saisonalen Blutdruckvariabilität Rechnung zu tragen, wurden sämtliche Teilnehmerinnen zu Jahresbeginn eingeschlossen und konsekutiv wiederholt in 2-Monats-Intervallen über 1 Jahr hin untersucht. In der Placebogruppe stieg die Vitamin-D-Konzentration von 14 ng/ml zu Jahresbeginn auf 22 ng/ml zu Ende des Sommers an, um im Winter wieder auf das Ausgangsniveau zurückzukehren. Im Vergleich dazu stieg die Vitamin-D-Konzentration in den Vitamin-D-supplementierten Gruppen von 13 auf 26 ng/ml (400 IU) bzw. 30 ng/ml (1000 IU) an und blieb auch in den Wintermonaten auf diesem Niveau.

In allen 3 Behandlungsgruppen kam es im Sommer zu einem vergleichbaren signifikanten Abfall der systolischen wie auch der diastolischen Blutdruckwerte im Vergleich zum Ausgangsniveau (systolisch $-6,6$ mmHg, diastolisch ca. -3 mmHg). In den Wintermonaten stieg der Blutdruck nicht nur in der Placebogruppe bei abfallenden Vitamin-D-Werten wieder an, sondern auch in den beiden Vitamin-D-Substitutionsgruppen – dies trotz anhaltend stabil höherer Vitamin-D-Konzentrationen.

In der „Intention-to-treat“-Analyse gab es zum Zeitpunkt 12 Monate auch keinen Unterschied sämtliche, übrige kardiovaskuläre Risikofaktoren betreffend (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, APO A-1, APO B100, HOMA-IR, hsCRP, sICAM-1, IL-6). In einer „Per-protocol“-Analyse (repeated measures ANOVA) konnte als einzige statistisch signifikante, aber von den Autoren als klinisch nicht relevante Veränderung eine Abnahme von Serum-Apolipoprotein festgestellt werden.

In dieser methodisch sauber durchgeführten Studie zeigten sich kardiovaskuläre Risikofaktoren unbeeinflusst durch die Gabe von Vitamin D. Die nachgewiesene saisonale Blutdruckvariabilität trat unabhängig in Bezug auf gemessene Vitamin-D-Konzentrationen auf. Systematische Übersichtsarbeiten zum Einfluss einer Vitamin-D-Gabe auf das Blutdruckverhalten konnten bisher ebenfalls nicht konsistent eine günstige Beeinflussung dokumentieren. Allerdings liegen hier nur wenige Arbeiten mit zum Teil nur kleiner Anzahl von eingeschlossenen Patienten vor, sodass auch die Aussagen dieser Metaanalysen limitiert sind.

Studien, die als sekundären Endpunkt das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen gemessen haben, konnten bisher keinen günstigen Einfluss einer Vitamin-D-Supplementierung dokumentieren. Studien, die primär darauf ausgerichtet sind, den Einfluss einer Vitamin-D-Gabe auf kardiovaskuläre Endpunkte zu untersuchen, werden zurzeit durchgeführt.

Relevanz für die Praxis

Trotz der Assoziation von niedrigen Vitamin-D-Konzentrationen zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität in zahlreichen Observationsstudien konnten Vitamin-D-Interventionsstudien bisher nicht konklusiv eine günstige Beeinflussung von kardiovaskulären Endpunkten oder Risikofaktoren demonstrieren. Die Ergebnisse großer aussagekräftiger Interventionsstudien, wie etwa der Vital-Studie, die den Einfluss einer täglichen Gabe von 2000 IU Vitamin D bei 20.000 Personen in Bezug auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen untersucht, sollten abgewartet werden, um gut fundierte Therapieempfehlungen für eine Vitamin-D-Supplementierung betreffend kardiovaskuläre Erkrankungen geben zu können.

■ High-Dose Vitamin D Supplementation in People with Prediabetes and Hypovitaminosis D

Davidson MB et al. *Diabetes Care* 2013; 36: 260–6.

Abstract

Objective: Low vitamin D levels predict the development of diabetes. This double-blind, randomized, control study in subjects with prediabetes and hypovitaminosis D evaluated whether high doses of vitamin D for 1 year affected insulin secretion, insulin sensitivity, and the development of diabetes.

Research Design and Methods: A total of 1551 subjects ≥ 40 years of age not known to have diabetes were screened with A1C levels. Subjects with A1C levels of 5.8–

6.9 % underwent an oral glucose tolerance test (OGTT). Subjects with prediabetes and 25-OH vitamin D (25-OHD) levels < 30 ng/mL were randomized to receive weekly placebo ($n = 53$) or vitamin D ($n = 56$) with doses based on body weight and baseline 25-OHD levels. OGTTs were performed 3, 6, 9, and 12 months later. Insulin secretion and sensitivity were measured, and the proportion of subjects developing diabetes was assessed.

Results: 25-OHD levels rapidly rose from 22 to nearly 70 ng/mL after vitamin D supplementation with a mean weekly dose of 88,865 IU. There were no differences between the placebo and vitamin D groups regarding fasting plasma glucose, 2-h glucose, or insulin secretion and sensitivity or in the percent developing diabetes or returning to normal glucose tolerance. No subjects experienced increased serum or urinary calcium levels. At 12 months, A1C levels were significantly slightly less (0.2 %) in the vitamin D group.

Conclusions: In individuals with prediabetes and hypovitaminosis D, doses of vitamin D supplementation designed to raise serum 25-OHD levels into the upper-normal range for 1 year had no effect on insulin secretion, insulin sensitivity, or the development of diabetes compared with placebo administration.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder gestörter Glukosetoleranz haben niedrigere 25-OH-Vitamin-D-Werte als Patienten ohne Störung des Glukosestoffwechsels. Zudem konnte in zahlreichen, aber nicht allen Studien gezeigt werden, dass höhere Vitamin-D-Spiegel mit einem geringeren Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert sind. Eine Kausalität kann von den vorliegenden Assoziationen natürlich nicht abgeleitet, sondern nur eine Hypothese formuliert werden. Randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien sind notwendig, um einen kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Entstehung von Diabetes mellitus zu beweisen.

In der hier vorgestellten Studie wurde der Einfluss einer Hochdosis-Vitamin-D-Gabe auf die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 mittels eines randomisierten, placebokontrollierten doppelblinden Designs untersucht. Die vorliegende Studie, die in Los Angeles, USA, durchgeführt wurde, rekrutierte latein- und afroamerikanische Patienten, also Populationen, bei denen ebenfalls niedrige Vitamin-D-Spiegel sowie eine erhöhtes Risiko für die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 vorliegen.

Das Ziel war es, bei Patienten mit Prädiabetes die Vitamin-D-Konzentration durch wöchentliche p.o.-Gabe auf ein hohes Niveau (Ziel 65–90 ng/ml) zu heben und den Einfluss auf die Insulinsekretion und -sensitivität sowie Diabetes-Manifestationen zu untersuchen.

Personen (Alter > 40 Jahre, Bauchumfang: Frauen > 89 cm, Männer > 102 cm; positive Familienanamnese für Diabetes, Gestationsdiabetes in der Eigenanamnese, Vorliegen einer Hypertonie) wurden initial mittels HbA_{1c}-Messung bezüglich des Vorliegens eines Prädiabetes gescreent, wobei bei Vorliegen eines HbA_{1c}-Werts zwischen 5,8 und 6,9 % in weiterer Folge ein 75-g oGTT zur Diagnosestellung eines Prädiabetes durchgeführt wurde.

Bei 154 von insgesamt 1551 initial gescreenten Personen konnte dadurch die Diagnose eines Prädiabetes gestellt werden. Bei 117 Patienten (52 Jahre, BMI 32,5 kg/m², HbA_{1c} 6,1 %, 67 % Frauen) lag gleichzeitig eine Hypovitaminose D (22 ng/ml) vor (definiert als 25-OH-Vitamin-D-Wert < 30 ng/ml), sodass diese letztendlich in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden.

Die verabreichten öligen Lösungen für die Vitamin-D₃- bzw. Placebogruppe konnten weder optisch noch geschmacklich unterschieden werden. Die individuelle Titration der Vitamin-D₃-Dosis zum Erreichen des Zielbereiches von 65–90 ng/ml erfolgte anhand der regelmäßig gemessenen 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen durch den klinischen Pharmazeuten, der als einziger nicht verblindet war.

Während in der Placebogruppe die durchschnittlichen 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen über 12 Monate im Bereich von 20 ng/dl stabil blieben, stiegen sie in der Vitamin-D-Gruppe, wie beabsichtigt, auf beinahe 70 ng/dl an. Dazu war eine Supplementierung von durchschnittlich 88.865 IU/Woche notwendig.

Wiederholte oGTTs zu den Zeitpunkten 3, 6, 9 sowie 12 Monate zeigten keinen Unterschied bezüglich Nüchtern- sowie 2-h-Plasma-Glukosewerten zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Weder BMI noch Manifestationsraten eines Diabetes mellitus oder Remissionsraten des bestehenden Prädiabetes differierten. Sämtliche Tests betreffend Insulinsekretion (HOMA-B, Insulin AUC/Glukose AUC, Stummvoll 1st + 2nd Phase, IGI), Insulinsensitivität (Homa-IR, ISI) sowie Disposition Indices (ISS-2, IGI × 1/FPI) waren ebenfalls nicht unterschiedlich. Einzig zum Zeitpunkt 12 Monate, nicht aber zu den Zeitpunkten 3, 6 oder 9 Monate, lag ein signifikant niedrigerer HbA_{1c}-Wert in der Vitamin-D-Gruppe (6,0 %) im Vergleich zur Placebogruppe (6,2 %) vor.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse von Personen mit 25-OH-Vitamin-D-Werten < 20 ng/ml bei Einschluss zeigten ebenfalls keinen Effekt der Hochdosis-Vitamin-D-Gabe. Auf jeden Fall wurde durch die Hochdosis-Vitamin-D-Gabe keine Hyperkalzämie oder Hyperkalziurie im Morgenharn erzeugt.

Die vorliegende Studie fügt sich ins Bild der bisher publizierten Interventionsstudien ein, in denen größtenteils kein Einfluss einer Vitamin-D-Gabe auf Insulinsekretion oder -sensitivität nachgewiesen werden konnte. Eine Literaturübersicht, die von den Autoren dieser Studie in einer Beilage zur Verfügung gestellt wird, untermauert dieses Faktum. Ebenfalls lie-

gen keine adäquat kontrollierten Behandlungsstudien vor, die eine Prävention von Diabetes Typ 2 durch Vitamin-D-Gabe belegen können oder die bei Patienten mit bereits manifestiertem Typ-2-Diabetes durch Vitamin-D-Gabe eine Verbesserung von patientenrelevanten Endpunkten zeigen konnten.

Eine Stärke der hier vorgestellten Studie ist die rigorose Titration in einen hohen 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationsbereich, da in früheren Studien das Fehlen eines günstigen Effektes oft auf eine unzureichende Dosierung von Vitamin D zurückgeführt wurde. Der möglichen Kritik, dass die Interventionsdauer zu kurz gewesen sei, halten die Autoren entgegen, dass innerhalb dieses Zeitraums in großen kontrollierten Diabetes-Präventionsprogrammen durch Lifestyle-Maßnahmen oder medikamentöse Ansätze (z. B. Metformin) bereits positive Effekte nachweisbar waren.

Die Autoren schließen ihre Diskussion mit einem Zitat von Thomas Huxley (1825–1895): „*The great tragedy of science – the slaying of a beautiful hypothesis by an ugly fact.*“

Relevanz für die Praxis

Auch wenn Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder gestörter Glukosetoleranz niedrigere 25-OH-Vitamin-D-Werte haben – eine Kausalität konnte in Interventionsstudien bisher nicht ausreichend belegt werden. Der Hypothese, dass die Hypovitaminose D „die Henne“ und der Diabetes mellitus Typ 2 das „Ei“ ist, kann leicht entgegengehalten werden, dass das fettlösliche Vitamin D bei größtenteils adipösen Typ-2-Diabetikern ausreichend Speicherplatz findet und somit der Umkehrschluss viel wahrscheinlicher ist, falls denn hier überhaupt eine kausale Beziehung vorliegt.

In der ohnehin komplexen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit zahlreichen, belegten, effektiven Interventionen gibt es folglich bis zum klaren Beweis eines Nutzens für Patienten keine klare Indikation für eine zusätzliche Vitamin-D-Gabe zur glykämischen Kontrolle.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Johannes Plank
Abteilung für Innere Medizin
Krankenhaus der Elisabethinen
A-8020 Graz
Elisabethinergasse 14
E-Mail:
johannes.plank@elisabethinen.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)