

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## **Vitamin D und Menopause: Ist eine Nahrungsergänzung mit Vitamin D sinnvoll?**

Lerchbaum E

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2014; 8 (3)*

*(Ausgabe für Österreich), 13-21*

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2014; 8 (3)*

*(Ausgabe für Schweiz), 6-14*

**Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



**Homepage:**

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

F.b.b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# Vitamin D und Menopause: Ist eine Nahrungsergänzung mit Vitamin D sinnvoll?

E. Lerchbaum

**Kurzfassung:** Neben der klassischen Rolle von Vitamin D im Kalzium- und Knochenstoffwechsel legen Forschungsergebnisse nahe, dass Vitamin D eine Reihe weiterer wichtiger Aufgaben erfüllt. So ist der Vitamin-D-Mangel neben muskuloskeletalen Beschwerden auch mit kardiovaskulären Erkrankungen, dem metabolischen Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2, Karzinomen sowie erhöhter Mortalität assoziiert. Weiter ist eine Vitamin-D-Defizienz mit Depressionen und einer Verschlechterung der kognitiven Funktion verbunden. Sowohl zunehmendes Alter als auch eine erhöhte Fettmasse vergrößern das Risiko für einen Vitamin-D-Mangel. Weiter gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D- und Östrogenstoffwechsel.

Im Rahmen der Menopause kommt es durch den Östrogenmangel zu einem beschleunigten Knochenstoffwechsel, einer Abnahme der Knochenichte und konsekutiv zu einem erhöhten Risiko für Frakturen. Muskuloskeletale Beschwerden können die Lebensqualität beeinträchtigen, Stimmungsschwankungen treten gehäuft auf, das Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen nimmt zu. Die Körperzusammensetzung verändert sich: Während die Muskelmasse abnimmt, kommt es zu einer Zunahme des Körperfettanteils, wodurch das Risiko für einen Vitamin-D-Mangel steigt. Umgekehrt kann der Vitamin-D-Mangel sowohl die Beschwerden als auch die im Rahmen der Menopause gehäuft auftretenden Erkrankungen verstärken.

Hinsichtlich des Knochenstoffwechsels gibt es klare Empfehlungen, dass eine ausreichende Vitamin-D-Zufuhr erforderlich ist, um den peri- und postmenopausalen Verlust von Knochenmasse zu minimieren. Die Tatsache, dass der Vitamin-D-Mangel und die Menopause darüber hinaus auch hinsichtlich kardiovaskulärer, metabolischer, kognitiver sowie psychischer Veränderungen ein gemeinsames Risikoprofil zeigen, legt nahe, dass ein ausgeglichener Vitamin-D-Status auch hinsichtlich der kognitiven, seelischen, metabolischen und kardiovaskulären Gesundheit von peri- und postmenopausalen Frauen von großer Bedeutung ist.

**Schlüsselwörter:** Vitamin D, Menopause, muskuloskeletale Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Vitamin-D-Supplementierung

**Abstract: Vitamin D and Menopause: Indication for Vitamin D Supplementation?** There is accumulating evidence that vitamin D has important effects besides its well-known role in calcium and bone metabolism. Hypovitaminosis D is associated with cardiovascular disease, metabolic syndrome, type-2 diabetes mellitus, cancer, as well as with increased mortality. Further, vitamin D deficiency is related to depression and impaired cognitive function. Increasing age and elevated body fat mass contribute to an

increased risk of vitamin D deficiency. Further, some studies report a relationship between vitamin D and estrogen metabolism.

During menopause, the decline of estrogens results in increased bone turnover, a decrease in bone mineral density, and elevated fracture risk. Musculoskeletal discomfort might impair quality of life, mood disturbances do frequently occur, and the risk of metabolic and cardiovascular disease increases. Moreover, body composition changes including increased fat mass and decreased lean mass, which results in an increased risk of vitamin D deficiency. Conversely, vitamin D deficiency might aggravate discomfort as well as diseases that occur during menopause.

There are precise recommendations regarding a sufficient vitamin D intake in order to prevent bone loss in peri- and postmenopausal women. Considering the fact that vitamin D deficiency and menopause share risk factors beyond bone health such as cardiovascular, metabolic, cognitive, and affective disorders, a sufficient vitamin D status should be obtained in all peri- and postmenopausal women. This might be beneficial not only considering bone health but also regarding cognitive, affective, metabolic, and cardiovascular health of women. **J Gynäkol Endokrinol 2014; 24 (3): 13–21.**

**Key words:** vitamin D, menopause, muskuloskeletale Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung, vitamin D supplementierung

## ■ Vitamin-D-Stoffwechsel

Vitamin D ist ein Steroidhormon. Dessen Vorläufer, 7-Dehydrocholesterin, ein Zwischenprodukt der Cholesterinsynthese, findet sich in der Haut [1]. Durch UVB-Strahlung wird in der Haut die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin in Provitamin D<sub>3</sub> induziert, welches dann spontan zu Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) isomerisiert [1]. Vitamin D gelangt dann in den Blutkreislauf und wird an das Vitamin D-Binding Protein (VDBP) gebunden transportiert. Ungefähr 80–90 % des sich im Körper befindlichen Vitamin D entstehen durch sonnenlichtinduzierte Produktion in der Haut. Ein sehr viel kleinerer Teil, nämlich 10–20 %, stammt aus der Nahrung. Über die Nahrung wird entweder Vitamin D<sub>2</sub>, das in Gemüse oder Pilzen (z. B. Shiitakepilze) enthalten ist, oder Vitamin D<sub>3</sub>, das etwa in fettem Fisch (Lachs oder Makrelen) oder Lebertran vorhanden ist, aufge-

nommen [1]. Das durch die Nahrung aufgenommene oder durch Sonnenlicht synthetisierte Vitamin D wird in weiterer Folge in der Leber durch das Enzym 25-Hydroxylase zu 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25[OH]D) umgewandelt, welches gemessen wird, um den Vitamin-D-Status eines Patienten zu bestimmen. Als Vitamin-D-suffizient wird ein 25(OH)D-Serumspiegel von 30–60 ng/ml erachtet, liegt der Spiegel zwischen 20 und 29 ng/ml, spricht man von Vitamin-D-Insuffizienz und bei einem 25(OH)D-Spiegel von < 20 ng/ml liegt eine Vitamin-D-Defizienz vor (Tab. 1) [1].

In weiterer Folge wird 25(OH)D in der Niere oder auch in anderen Geweben durch das Enzym 1 $\alpha$ -Hydroxylase zu seiner aktiven Form, dem 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), umgewandelt. Die Vitamin-D-Wirkung entfaltet sich u. a.

Eingelangt am 15. Mai 2014; angenommen am 18. Mai 2014

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

**Korrespondenzadresse:** Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Elisabeth Lerchbaum, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: elisabeth.lerchbaum@medunigraz.at

**Tabelle 1:** Einteilung des Vitamin-D-Status gemäß dem 25(OH)D-Spiegel.

Vitamin-D-Status	25(OH)D-Spiegel
Vitamin-D-Mangel	< 20 ng/ml
Vitamin-D-Insuffizienz	20–29,9 ng/ml
Vitamin-D-Suffizienz	30–60 ng/ml



über den Vitamin-D-Rezeptor (VDR), der sich neben den klassischen Vitamin-D-Zielgeweben, wie Knochen, Darm und Epithelkörperchen, auch in Herzmuskelzellen findet.

Über die klassische Rolle von Vitamin D im Kalzium- und Knochenstoffwechsel hinaus haben jüngste Forschungsergebnisse das öffentliche Interesse an Vitamin D bzw. Vitamin-D-Mangel geweckt. So wurde der VDR in nahezu allen Zellen und Geweben des menschlichen Körpers gefunden [2], was darauf schließen lässt, dass Vitamin D auch eine mögliche Wirkung in diesen Zellen entfaltet. Ein Vitamin-D-Mangel ist in der Bevölkerung sehr häufig und mit verschiedenen chronischen Erkrankungen wie z. B. Autoimmunerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Infertilität verbunden [3].

Besonders häufig ist ein Vitamin-D-Mangel einerseits bei älteren und adipösen Menschen und andererseits bei Personen mit dunklerem Hauttyp bzw. einer stark pigmentierten Haut. Man geht davon aus, dass Menschen, die im Laufe der Evolution aus Äquatornähe nach Norden migrierten, eine hellere Haut entwickelten, um eine effektivere Vitamin-D-Synthese zu ermöglichen, was einen Überlebensvorteil darstellte. Menschen, die in der Nähe des Äquators leben, benötigen einerseits eine stärkere Hautpigmentierung als Schutz, andererseits ist aufgrund der intensiveren Sonneneinstrahlung eine adäquate Vitamin-D-Produktion auch bei dunklerem Hauttyp gewährleistet. Ein besonderes Problem stellen somit in Österreich Personen mit Migrationshintergrund mit dunklerem Hauttyp dar, da diese auf die relativ schwache Sonneneinstrahlung nicht vorbereitet sind. Verschlimmert wird diese Situation noch bei Migrantinnen, welche (teils vollständig) verschleiert sind. In Österreich ist nur in den Monaten Mai bis September die Sonneneinstrahlung intensiv genug, um eine ausreichende Vitamin-D-Synthese in der Haut zu ermöglichen. Man geht davon aus, dass 3× wöchentlich 15–30 Minuten Sonneneinstrahlung (Gesicht, Arme und Beine) ausreichen, um einen adäquaten Vitamin-D-Spiegel (30–40 ng/ml) zu erreichen, wobei die exakte Dauer und Häufigkeit natürlich vom Hauttyp abhängig ist. Anzumerken ist, dass ein UV-Schutz in Form von Sonnencremes oder auch Hautcremes mit integriertem Lichtschutzfaktor eine Vitamin-D-Synthese in der Haut verhindern.

### ■ Vitamin D und Menopause

Studien weisen auf eine wichtige Rolle von Vitamin D in der weiblichen Fertilität und Hormonproduktion hin. So stimuliert  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  die ovarielle Synthese von Progesteron, Östradiol und Östron [4]. Die Aromatase-Aktivität, welche die Östradiol-Biosynthese katalysiert, und die Aromatase-Expression werden durch Kalzitriol stimuliert [5]. Aus Tierversuchen bei VDR-Knockout-Mäusen ist bekannt, dass die Aromatase-Aktivität deutlich vermindert ist, und hohe LH- und FSH-Spiegel weisen auf einen hypergonadotropen Hypogonadismus hin [6]. Wenn man nun die typischen Symptome und Zeichen der Menopause betrachtet, wie beispielsweise den vermehrten Verlust von Knochenmasse bzw. Osteoporose, kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen sowie psychische und kognitive Veränderungen [7], so gibt es bei all diesen Aspekten eine Assoziation mit dem Vitamin-D-Mangel [3].

### ■ Vitamin D, Menopause und das muskuloskeletale System

#### Menopause

Die Menopause geht mit einer Reihe von muskuloskelettalen Problemen einher. Die Osteoarthritis ist eine häufige Erkrankung von Knochen und Bindegewebe, die mit zunehmendem Alter gehäuft auftritt, jedoch bei prämenopausalen Frauen kaum gefunden wird [8]. Die häufigste Manifestation betrifft Finger und Daumenballen und beginnt häufig in der Perimenopause. Obwohl der Schmerz meist innerhalb einiger Jahre verschwindet, ist die Osteoarthritis der Hände eindeutig mit dem späteren Auftreten von Erkrankungen des Knie- oder Hüftgelenks assoziiert [9]. Generell nehmen Gelenkschmerzen bei Frauen mit zunehmendem Alter zu und erreichen in der Altersgruppe der 50–59-Jährigen ihr Maximum, was auf einen möglichen Einfluss hormoneller bzw. perimenopausaler Veränderungen wie eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit bzw. die vermehrte Produktion von Schmerzmediatoren hinweist. Weiter gelten eine Hysterektomie sowie das Fehlen einer Hormonersatztherapie (HRT) als Risikofaktoren für das Auftreten von Gelenkerkrankungen; ein Drittel der mit Aromataseinhibitoren behandelten Frauen leidet an Arthralgien und Myalgien [10]. Interessanterweise sind Arthralgien das dominierende körperliche Symptom von perimenopausalen Frauen in Teilen Asiens [11]. Weiter konnte gezeigt werden, dass die Gabe von konjugiertem Östrogen als Hormonersatztherapie (HRT) im Vergleich zu Placebo zu einer 32–38%igen Reduktion hinsichtlich des Auftretens von muskuloskelettalen Beschwerden wie Schmerzen, Gelenk- und Knochenschmerzen sowie Muskelsteifigkeit führt [12]. Die diesem Effekt zugrunde liegende Ursache ist derzeit ungewiss, der Östrogenmangel wird jedoch häufig als erklärender Faktor genannt. Während Östrogen keinen bekannten spezifischen Effekt auf die Gelenke hat, der Schmerzen verursachen könnte, beeinflusst das Hormon sowohl die Inflammation als auch neuronale Prozesse der Schmerzverarbeitung [13]. Östrogen entfaltet einerseits wichtige antinozizeptive Effekte direkt über die Schmerzfasern im ZNS und andererseits über eine direkte Beeinflussung der lokalen Opioidsynthese.

#### Vitamin D

Ein dualer Effekt von Vitamin D auf Knochendichte, -masse und -qualität einerseits und Muskelmasse, -stärke und -funktion andererseits wird angenommen. Weiter reduziert ein adäquater Vitamin-D-Status das Sturzrisiko bei älteren Personen, was in erster Linie über eine Verbesserung der neuromuskulären Funktion zu erklären ist. Vitamin D hat direkte Effekte auf die Muskelzellen via den VDR im Zellkern sowie ein weites Spektrum indirekter Effekte, welche im Falle eines Vitamin-D-Mangels den Muskelstoffwechsel beeinträchtigen [3]. Der Zusammenhang von Vitamin-D-Status und -Supplementierung mit der muskulären Funktion, der körperlichen Leistungsfähigkeit und dem Sturzrisiko wurde im Rahmen zahlreicher randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) und Metaanalysen gezeigt. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 16 RCTs bei 35.283 Personen evaluierte den Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung [14]. Trotz großer Unterschiede hinsichtlich Vitamin-D-Dosis und Dauer der Intervention konnte in 7 Studien ein positiver Effekt von Vitamin D auf die Muskelstärke, Balance und die körperliche Leistungsfähigkeit

gezeigt werden. Weiter fanden sich eine verbesserte Muskelkraft, Verbesserungen im „timed up-and-go test“, in der Koordination und in anderen Gehstests [14]. Darüber hinaus konnte in einer Metaanalyse ein deutlich verringertes Sturzrisiko nach Vitamin-D-Gabe festgestellt werden [15].

### Menopause und Vitamin D

Da sowohl die Menopause als auch der Vitamin-D-Mangel mit muskuloskelettalen Beschwerden verbunden sind, kann über einen möglichen positiven Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf Gelenkschmerzen, Muskelmasse und -funktion bei peri- und postmenopausalen Frauen spekuliert werden. Derzeit fehlen RCTs, die den Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf muskuloskelettale Symptome evaluieren, diese wären jedoch von großem Interesse.

## ■ Vitamin D, Menopause und Osteoporose

### Menopause

Der Verlust von Knochenmasse ist eine vorhersagbare Folge des im Rahmen der Menopause auftretenden Östrogenmangels und führt zu einem erhöhten Risiko für Osteoporose und Frakturen. Frauen erreichen ihre Knochenspitzenmasse im Alter von 25–30 Jahren, die Knochendichte nimmt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr langsam und danach deutlich schneller ab, während der Menopause beträgt der Verlust 3–4 % pro Jahr. Obwohl die HRT als wirksame Strategie gegen diesen Verlust an Knochenmasse vorgeschlagen wurde, zeigen Studien keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Frakturen bei ehemaligen HRT-Anwenderinnen im Vergleich zu HRT-naiven Frauen. Daraus wurde geschlossen, dass die HRT einen präventiven Effekt nur auf das aktuelle Frakturrisiko hat. Daher wurden Lebensstilmaßnahmen wie eine adäquate Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr, körperliche Bewegung, Nikotinkarenz und ein nur moderater Alkoholkonsum zum Erhalt der Knochengesundheit während der Perimenopause vorgeschlagen, jedoch nicht die HRT [16]. Die meisten Frakturen treten als Folge eines Sturzes auf, daher stellen Stürze neben der geringen Knochendichte den zweiten wichtigen Risikofaktor für Frakturen dar. Es gibt eine Vielzahl von Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Sturzinzidenz verbunden sind, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, physische und psychische Veränderungen wie kognitive Beeinträchtigung und Depression, die Einnahme von Medikamenten, Muskelschwäche und Gleichgewichtsprobleme. Daher sollte das optimale Management peri- und postmenopausaler Frauen nicht nur die Prävention des Verlustes von Knochenmasse, sondern auch die Minimierung des Sturzrisikos beinhalten.

### Vitamin D

Vitamin D hat sowohl direkte als auch indirekte Effekte auf den Knochen und seine Zellen. Bei Kindern verursacht der Vitamin-D-Mangel Rachitis, bei Erwachsenen resultiert eine Abnahme der Knochendichte durch eine gesteigerte PTH-medierte Knochenresorption sowie eine Osteomalazie durch verminderte Knochenmineralisation [3]. Während der Mineralisationsdefekt bei Erwachsenen nur sehr gering ausgeprägt und mittels Knochenhistologie nachweisbar sein kann, ist die klinische Manifestation mit pochenden Knochenschmerzen sowie Muskelschmerzen oft sehr unangenehm [17]. Die

Myopathie kann ein sehr prominentes Symptom des Vitamin-D-Mangels sein und eine stark beeinträchtigte Muskelfunktion kann vor der Entwicklung biochemischer Zeichen einer Knochenkrankung auftreten [17]. Die Interaktion zwischen Knochen und Muskulatur ist bereits seit Langem bekannt: Die Knochenstärke wird durch Muskelkontraktionen moduliert, um ein biomechanisches Gleichgewicht herzustellen, um spontane Frakturen zu verhindern [18]. Eine Zunahme der Muskelkraft wurde mit der Zunahme der Knochenstärke in Zusammenhang gebracht, was eine funktionelle Adaptierung des Knochens an seine Beanspruchung darstellt [19]. Wenn die Muskelmasse abnimmt, wird auch die Knochenmasse bzw. -dichte abnehmen, als Resultat einer verminderten muskulären Belastung, die auf den Knochen wirkt. Es gibt Hinweise, dass Hormone wie das Vitamin D sowie Sexualhormone diesen funktionellen Zusammenhang zwischen Knochen und Muskulatur modulieren.

Trotz der physiologischen Evidenz, die den engen Zusammenhang von Vitamin D und Knochen belegt, sind die Ergebnisse von Metaanalysen hinsichtlich Vitamin-D-Supplementierung und Frakturrisiko inkonsistent. Daher wurde kürzlich eine Metaanalyse von 11 RCTs zur Vitamin-D-Supplementierung im Vergleich zu Placebo oder Kalzium bei 31.022 Personen  $\geq 65$  Jahre durchgeführt [20]. Eine Dosis von  $< 792$  IE/Tag hatte keinen signifikanten Effekt, wohingegen durch 792–2000 IE täglich das Risiko für Hüftfrakturen um 30 % und das Risiko für vertebrale Frakturen um 14 % gesenkt wurde. Weiter war ein 25(OH)D-Spiegel von  $\geq 24,4$  ng/ml (61 nmol/l) mit einer 37%igen Risikoreduktion für Hüftfrakturen und einer 31%igen Risikoreduktion für nichtvertebrale Frakturen assoziiert, im Vergleich zu einem 25(OH)D-Spiegel von  $< 12$  ng/ml (30 nmol/l). Somit können eine Vitamin-D-Supplementierung von mindestens 800 IE/Tag sowie ein Vitamin-D-Spiegel von  $> 24$  ng/ml (60 nmol/l) als effektiv hinsichtlich Frakturprävention erachtet werden.

Neben den erwähnten Studien zu Vitamin D und Knochengesundheit soll auch der Zusammenhang zwischen Osteoporose, kardiovaskulären Erkrankungen und Mortalität erwähnt werden [21–24]. Knochenumbaumarker wie beta-Crosslaps ( $\beta$ -CTX) und Osteocalcin (OC) wurden als Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität vorgeschlagen. Diese Hypothese wird durch die gemeinsamen der Osteoporose und Arteriosklerose zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen gestützt, die auf ein komplexes Zusammenspiel von Knochenzellen und dem Gefäßsystem hinweisen [25]. Niedrige Vitamin-D-Spiegel sind mit einem erhöhten Knochenumbau assoziiert, gekennzeichnet u. a. durch erhöhte  $\beta$ -CTX-Spiegel, und ein unabhängiger Zusammenhang von erhöhten  $\beta$ -CTX und Mortalität konnte bei Frauen nachgewiesen werden, ebenso eine Verbindung zwischen Vitamin-D-Mangel und erhöhter Sterblichkeit [26].

### Menopause und Vitamin D

Da sowohl der Vitamin-D-Mangel als auch der Östrogenabfall mit muskuloskelettalen Schmerzen verbunden sind, sollte bei peri- und postmenopausalen Frauen auf einen adäquaten Vitamin-D-Status geachtet werden. Darüber hinaus könnte die Vitamin-D-Supplementierung die Schmerzen bei peri- und früh postmenopausalen Frauen verbessern, den Knochenver-

lust durch eine Verbesserung der Muskelfunktion aufhalten und eine Demineralisierung verhindern, da eine Beeinträchtigung der Muskelfunktion und Muskelschmerzen häufig schon vor den biochemischen Zeichen einer Knochenerkrankung vorhanden sind. Weiters könnte durch eine Verbesserung der muskulären Funktion und Schmerzen die körperliche Aktivität zunehmen und in weiterer Folge präventiv nicht nur hinsichtlich Osteoporose, sondern auch bzgl. Adipositas und kardiovaskulärer Erkrankungen wirken.

Unter Berücksichtigung der komplexen, multifaktoriellen Ätiologie von Stürzen soll auch darauf hingewiesen werden, dass die Vitamin-D-Supplementierung durch eine Verbesserung der muskulären Funktion einerseits die Knochendichte verbessert und andererseits auch das Sturzrisiko reduziert. Eine mögliche zusätzliche günstige Vitamin-D-Wirkung kann der postulierte positive Effekt auf weitere Risikofaktoren für Stürze wie die kognitive Funktion, Depression, verminderte Mobilität und Erkrankungen wie Diabetes sein (siehe unten).

### ■ Vitamin D und kardiovaskuläre Risikofaktoren – Adipositas

#### Menopause

Querschnittstudien weisen darauf hin, dass die Menopause sowohl mit einer Gewichtszunahme als auch mit einer Änderung der Körperfettverteilung assoziiert ist. Diese Gewichtszunahme steht mit einem Verlust von fettfreier Körpermasse, verringerter körperlicher Aktivität sowie einer ausgeprägten Zunahme von Fettmasse und Waist-to-hip-Ratio im Zusammenhang [27]. Die Adipositas und vor allem die viszerale Fettakkumulation erhöhen das Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen, Karzinome und in weiterer Folge auch die Mortalität [28]. Obwohl einige Querschnittsuntersuchungen nahelegen, dass postmenopausale Frauen mehr viszerales Fett haben als prämenopausale, gibt es nur wenige prospektive Studien, die den Effekt des menopausalen Übergangs auf die Körperfettverteilung untersuchen. Im Rahmen einer 4-jährigen longitudinalen Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass die subkutane Fettmasse bei allen Frauen signifikant zunimmt, jedoch nur postmenopausale Frauen auch eine signifikante Zunahme der viszeralen Fettmasse aufweisen [27]. Dies kann einerseits auf einen direkten Effekt des Östrogenmangels zurückgeführt werden, da Östrogene die Lipolyse stimulieren und die Lipogenese in viszeralen Adipozyten inhibieren, was zu einer niedrigeren viszeralen Fettmasse bei Frauen mit hohen Östrogenspiegeln führt [29]. Andererseits senkt der Östrogenmangel auch das SHBG, was zu einer Zunahme des freien Testosterons führt. Hohe Androgenspiegel führen bei Frauen zu einer viszeralen Fettakkumulation, was vor allem bei Frauen mit PCOS gut untersucht ist, die neben der Hyperandrogenämie häufig auch von einer zentralen Adipositas betroffen sind [30–32]. Obwohl nicht nur Östrogene, sondern auch Androgene während der Menopause sinken [33], kann der stärker ausgeprägte Abfall der Östrogene zur viszeralen Fettakkumulation führen [27].

Neben dem Östrogeneffekt auf die Körperfettverteilung könnte auch ein Effekt auf die Energiebilanz und das Körpergewicht existieren. So sind höhere Östrogenspiegel mit einer re-

duzierten Kalorienzufuhr während des Menstruationszyklus assoziiert [29]. Diese Hypothese wird durch die Erkenntnis gestützt, dass Östrogenrezeptoren im Hypothalamus in Regionen vorhanden sind, die für die Kontrolle der Nahrungszufuhr zuständig sind. Darüber hinaus ist die Menopause mit einem Abfall des nächtlichen Grundumsatzes und der Fettoxidationsrate, unabhängig von Änderungen der fettfreien Körpermasse, verbunden [16].

#### Vitamin D

Es gibt zahlreiche Studien, die einen Zusammenhang von Adipositas und Vitamin-D-Mangel belegen. Es war jedoch lange Zeit unklar, ob der Vitamin-D-Mangel durch die Adipositas bedingt ist und/oder ob die Adipositas eine Folge des Vitamin-D-Mangels ist. Einerseits kann die Adipositas zu Vitamin-D-Mangel führen, da Vitamin D im Fettgewebe gespeichert wird. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der 25(OH)D-Anstieg 24 Stunden nach Ganzkörper-UVB-Exposition bei adipösen Probanden um 57 % niedriger als bei nichtadipösen Kontrollpersonen ist [34]. Andererseits meiden adipöse Personen häufig Sonnenlicht, welches jedoch die Voraussetzung für eine Vitamin-D-Produktion in der Haut ist [35]. Die Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten bidirektionalen „Mendelian Randomization“- (MR-) Analyse konnten viel zur Klärung dieser Frage beitragen [36]: Es wurden 12 BMI-assozierte und 4 Vitamin-D-assozierte genetische Polymorphismen in 21 Kohorten (mit 42.024 Teilnehmern) untersucht, der bidirektionale genetische Zugang limitiert mögliche Fehler. Diese Studie weist eindeutig darauf hin, dass ein höherer BMI zu niedrigeren 25(OH)D-Spiegeln führt, wohingegen ein kausaler Effekt von niedrigen 25(OH)D-Spiegeln auf die Adipositas, wenn überhaupt, nur in sehr geringem Ausmaß vorhanden sein dürfte.

Dennoch gibt es eine anhaltende Debatte, ob die Vitamin-D-Supplementierung bei Strategien zur Gewichtsreduktion berücksichtigt werden sollte. Da eine Reduktion der Adipozyten durch Apoptose das Körperfett reduzieren und somit bei der Erhaltung eines reduzierten Körpergewichts helfen kann, soll der Effekt von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> auf den apoptotischen Zelltod erwähnt werden. Die 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-induzierte Zunahme von zellulärem Ca<sup>2+</sup> ist sowohl mit apoptotischem Zelltod als auch mit einer verminderten Lipidakkumulation in reifen Adipozyten assoziiert [37]. Im „Diet-induced obesity“- (DIO-) Mausmodell war eine hohe Vitamin-D- und Kalziumzufuhr mit einer Reduktion von Körperfettanteil und einer verringerten Gewichtszunahme bei der Diät-induzierten Adipositas assoziiert [38]. Auch bei 77 gesunden übergewichtigen oder adipösen Frauen im Alter zwischen 18 und 50 Jahren führte während einer 12-wöchigen Vitamin-D-Supplementierung (25 µg/Tag) Vitamin D im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Abnahme der Körperfettmasse ohne Veränderung hinsichtlich Körpergewicht oder Bauchumfang [39]. Auch in der 2-jährigen DIRECT-Studie (Dietary Intervention Randomized Controlled Trial) bei 322 Personen mit einem mittleren BMI von 31 kg/m<sup>2</sup> im mittleren Alter von 52 Jahren führte sowohl die vermehrte Zufuhr von Kalzium in Milch (-produkten) als auch ein höherer Vitamin-D-Spiegel zu einem größeren Diät-induzierten Gewichtsverlust [40].

Eine Gewichtsreduktion soll helfen, Adipositas-assozierte Komorbiditäten zu verhindern. Die Kalorienrestriktion geht



jedoch mit einer Verminderung der Östrogenspiegel [41] und einer verringerten Kalziumabsorption [42] einher, was den häufig im Rahmen einer Gewichtsreduktion zu beobachtenden Verlust von Knochenmasse erklären könnte. Im Rahmen eines RCT bei 82 postmenopausalen Frauen steigerte die Vitamin-D-Supplementierung (10 oder 63 µg/Tag) die Kalziumabsorption und hielt die Kalziumbalance aufrecht, sofern die Kalziumzufuhr ausreichend war (1,2 g/Tag) [42].

### Menopause und Vitamin D

Da sowohl zunehmendes Alter als auch eine vermehrte Fettmasse mit niedrigeren Vitamin-D-Spiegeln verbunden sind, haben peri- und postmenopausale Frauen ein erhöhtes Risiko, einen Vitamin-D-Mangel zu entwickeln. Weiter nehmen die körperliche Aktivität und somit auch die Sonnenexposition, die für die Vitamin-D-Synthese in der Haut notwendig ist [35], während der Menopause ab [16]. Daher könnten perimenopausale Frauen eine Risikogruppe für einen Vitamin-D-Mangel darstellen, bei der 25(OH)D gemessen werden sollte. Außerdem könnten höhere Vitamin-D-Dosen für eine adäquate Substitution notwendig sein. Da sowohl Vitamin D als auch Östrogen für die Kalziumresorption während einer Gewichtsreduktion wichtig sind [42, 43], ist ein suffizienter Vitamin-D-Status bei adipösen peri- und postmenopausalen Frauen während einer Gewichtsreduktion sehr wichtig, um einem möglichen Verlust von Knochenmasse vorzubeugen.

## ■ Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Erkrankungen

### Menopause

Kardiovaskuläre Ereignisse sind bei prämenopausalen Frauen sehr selten und der Geschlechterunterschied hinsichtlich dieser Ereignisse bei jungen Frauen und Männern könnte durch den postulierten protektiven Effekt endogener Östrogene bedingt sein. Die Abnahme des Östrogenspiegels während der Menopause könnte die ungünstigen Veränderungen des Lipid- und Glukosestoffwechsels erklären sowie die daraus resultierende erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei > 50-jährigen Frauen [44]. Auch die Prävalenz der arteriellen Hypertonie, die einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt, nimmt nach der Menopause deutlich zu [45]. Die Prävalenz der Dyslipidämie steigt mit zunehmendem Alter bei Frauen ebenfalls an, was durch eine Reduktion der protektiven endogenen Östrogene erklärt werden kann [44]. Weiter treten Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) gehäuft auf, was mit der viszeralen Fettakkumulation während und nach der Menopause im Zusammenhang steht. Der T2DM führt zu einer ausgeprägten Risikoerhöhung für koronare Herzkrankheit (KHK) bei Frauen, bei Männern ist diese Risikoerhöhung geringer ausgeprägt [44]. Risikofaktorenmanagement wird zur kardiovaskulären Risikoreduktion empfohlen. Trotz der angenommenen protektiven Effekte von endogenem Östrogen übersteigt das kardiovaskuläre Risiko den Nutzen der HRT. Somit gibt es eine klare Empfehlung gegen den Einsatz einer HRT zur KHK-Prävention bei Frauen [16].

### Vitamin D

Große Beobachtungsstudien weisen auf einen Zusammenhang von Vitamin-D-Mangel und kardiovaskulären Risikofaktoren

und Ereignissen hin [3, 46]. Noch nicht endgültig geklärt ist jedoch die Frage, ob die Vitamin-D-Supplementierung bzw. die vermehrte Vitamin-D-Zufuhr auch zu einer Verbesserung dieser Risikofaktoren und des kardiovaskulären Outcomes führt.

Vitamin D dürfte sowohl bei der Insulinresistenz als auch beim T2DM und metabolischen Syndrom (MetS) bei prä- [47] und postmenopausalen Frauen [3] eine wichtige Rolle spielen. Dieser Zusammenhang kann einerseits durch die oben beschriebene Assoziation von Vitamin-D-Mangel und Adipositas bedingt sein. Andererseits existieren über die Adipositas hinaus Mechanismen, die den Zusammenhang von Vitamin D und Insulinresistenz bzw. T2DM erklären können. Erstens könnte Vitamin D über eine Stimulation der Expression des Insulinrezeptors und die dadurch erhöhte Sensitivität für den Glukosetransport die Insulinwirkung verbessern [48]. Auch das „vitamin D-responsive element“ wurde in der Promoter-Region des humanen Insulingens gefunden [49] und die Transkription des Insulingens wird durch 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> aktiviert [51]. Zweitens reguliert Vitamin D das extra- und intrazelluläre Kalzium, das für insulinmedierte intrazelluläre Prozesse in Insulin-abhängigen Geweben wie Skelettmuskel und Fettgewebe essenziell ist [48]. Weiter werden Vitamin-D-assoziierte genetische Polymorphismen [51], immunmodulatorische Vitamin-D-Effekte [52] sowie ein Zusammenhang von Vitamin-D-Mangel mit einer verstärkten Inflammation in Zusammenhang mit der Insulinresistenz diskutiert [53]. Ergebnisse der Women's Health Study, an der 10.066 Frauen ≥ 45 Jahre ohne KHK, Karzinome, T2DM und HRT teilgenommen haben, weisen auf einen protektiven Effekt von Vitamin-D-Zufuhr hinsichtlich des MetS hin, dieser Effekt war jedoch von der Kalziumzufuhr abhängig [54]. In einer prospektiven Kohorte von 28.886 Frauen ≥ 45 Jahre war das Hypertonie-Risiko in den höchsten Quintilen von Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr über die Nahrung am niedrigsten, wohingegen kein signifikanter Effekt von Kalzium- oder Vitamin-D-Präparaten gefunden werden konnte [55]. Ein RCT bei 130 hypertensiven Patienten zeigte eine signifikante Blutdruckreduktion durch Vitamin D [56], wohingegen ein anderer RCT zwar einen Effekt auf Apolipoprotein B100, aber nicht auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigte [57]. Auch die Hypercholesterinämie steht mit dem Vitamin-D-Mangel in Zusammenhang, eine Lipidsenkung durch Vitamin-D-Gabe konnte im Rahmen von RCTs nicht gezeigt werden [46].

Die meisten Beobachtungsstudien zeigen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Personen mit niedrigem Vitamin-D-Spiegel [46]. So konnte im Rahmen einer Metaanalyse bei 65.994 Personen und 6123 Fällen von KHK eine signifikante Risikoerhöhung bei einem 25(OH)D-Spiegel von < 24 ng/ml nachgewiesen werden [58]. Da der Vitamin-D-Mangel mit einem ungesunden Lebensstil wie wenig körperlicher Bewegung im Freien, einem sitzenden Lebensstil sowie Adipositas einhergeht, ist die Interpretation dieser Ergebnisse schwierig, vor allem da momentan große und für diese Endpunkte designte RCTs zum Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf kardiovaskuläre Ereignisse fehlen. RCTs, die kardiovaskuläre Ereignisse als sekundären Endpunkt angeben, sind inkonsistent und haben häufig methodische Probleme wie eine niedrige Vitamin-D-Dosis oder eine kombinierte Kalzium-

und Vitamin-D-Supplementierung. Vor allem Letzteres stellt ein großes Problem dar, da die Kalziumsupplementierung hinsichtlich kardiovaskulärer Parameter wie Blutdruck, Lipidstatus und auch kardiovaskulärer Ereignisse umstritten ist und mögliche negative Effekte einer Kalziumsupplementierung auf die kardiovaskuläre Gesundheit diskutiert werden [59].

Zusammenfassend kann man sagen, dass Beobachtungsstudien klar auf einen Zusammenhang des Vitamin-D-Mangels mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Insulinresistenz, Dyslipidämie und MetS und kardiovaskulären Ereignissen hinweisen. Im Gegensatz dazu zeigen bislang durchgeführte RCTs einen günstigen oder keinen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse. Bislang fehlen RCTs mit dem Fokus auf peri- oder früh postmenopausale Frauen.

### Menopause und Vitamin D

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren nach der Menopause zunehmen, was zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse führt, ist der Bedarf an möglichen präventiven Strategien groß. Da der Vitamin-D-Mangel ebenfalls mit KHK assoziiert ist, kann spekuliert werden, dass der Vitamin-D- und der Östrogenmangel zusammenspielen und gemeinsam zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen. Dies konnte beispielsweise bei Männern mit einem kombinierten Mangel an Androgenen und Vitamin D gezeigt werden, die ein deutlich höheres Risiko und schlechteres Outcome hatten als Männer, die nur einen Mangel an Androgenen oder Vitamin D aufwiesen [60]. Daher sollten dringend Studien bei peri- und früh postmenopausalen Frauen durchgeführt werden, die den Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Ereignisse untersuchen.

## ■ Klimakterische Symptome

### Menopause

Hitzewallungen sind das häufigste im Rahmen der Menopause auftretende Symptom. Obwohl die genauen pathophysiologischen Mechanismen unklar sind, werden diese in erster Linie auf den Östrogenmangel zurückgeführt, der zu einer noradrenergen Hyperaktivität führt, mit konsekutiv gestörter Wärmeabgabe, Hitzegefühl und Schwitzen [61]. Serotonin spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Thermoregulation und ein Östrogenmangel ist mit erniedrigten Serotoninspiegeln und einer vermehrten Expression des Serotoninrezeptors im Hypothalamus verbunden. Neben der Beeinträchtigung der Lebensqualität sind diese vasomotorischen Zeichen (VMS) auch mit Erkrankungen wie Hypertonie und Osteoporose assoziiert. Bei perimenopausalen Frauen ist das Vorhandensein von VMS mit einem erhöhten Knochenabbau [62] und einer verminderten Knochendichte verbunden [63] und kann somit als Marker für ein erhöhtes Osteoporoserisiko betrachtet werden. Auch eine individuell unterschiedliche Östrogensensitivität während der Menopause wird diskutiert, eine höhere Sensitivität gegenüber dem Östrogenabfall könnte bei Frauen mit VMS und erhöhtem Knochenabbau vorhanden sein. So wurde in Studien ein Zusammenhang von Knochenabbau und vermehrtem Schwitzen und anderen klimakterischen Symptomen, nicht jedoch mit der Höhe des Östrogenspiegels beschrieben [64].

### Vitamin D

Obwohl einige Studien auf gemeinsame Komplikationen von Frauen mit VMS und Vitamin-D-Mangel wie einen erhöhten Knochenabbau, Verlust von Knochenmasse, Hypertonie und Depressionen hinweisen, gibt es bislang keine RCTs bei Frauen mit VMS, die den Effekt einer Vitamin-D-Gabe auf klimakterische Symptome, Stimmung und kardiovaskuläre Gesundheit untersucht haben.

### Menopause und Vitamin D

Unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen der HRT sind therapeutische Alternativen zur Behandlung von VMS von großem Interesse. Da Vitamin D im Tierversuch vor Serotoninmangel schützt und ein Serotoninmangel bei perimenopausalen Frauen zu Hitzewallungen beiträgt, könnte die Vitamin-D-Gabe ein therapeutischer Ansatz sein. Bislang fehlen allerdings RCTs, die den Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf klimakterische Symptome untersuchen.

## ■ Karzinome

### Menopause

Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz von Karzinomen bei Frauen an. So nimmt auch das Risiko für Mammakarzinome zu, was unter anderem durch eine Reihe von Lebensstilfaktoren wie verminderte körperliche Aktivität, vermehrte Kalorien- und Alkoholzufuhr und Adipositas verstärkt wird [16].

### Vitamin D

Schon im Jahr 1941 konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Intensität der Sonneneinstrahlung die Hautkrebsmortalität in der weißen Bevölkerung signifikant zunimmt [65]. Gleichzeitig wurde jedoch beobachtet, dass die Gesamt mortalität an allen Krebserkrankungen in der weißen Bevölkerung mit zunehmender Sonneneinstrahlung deutlich abnimmt. Ein mögliches Erklärungsmodell hierfür liefert die Tatsache, dass mit zunehmender Intensität der Sonneneinstrahlung auch der 25(OH)D-Spiegel ansteigt. Mittlerweile gibt es sowohl aus experimentellen als auch aus epidemiologischen Studien Hinweise, dass der Vitamin-D-Mangel ein kausaler Risikofaktor für Krebserkrankungen und die damit assoziierte Mortalität ist [66]. In Studien, welche bei Karzinompatienten durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass höhere 25(OH)D-Spiegel mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert sind. Dieser Zusammenhang ist vor allem bei Patienten mit kolorektalem Karzinom gut dokumentiert, aber auch bei Patientinnen mit Brustkrebs gibt es Hinweise für diese Assoziation. Pathophysiologisch lassen sich diese epidemiologischen Studien durch die Wirkungen von Vitamin D auf Zellebene erklären. So verhindert Vitamin D das Wachstum von Krebszellen und induziert deren Zelltod, es verhindert die Metastasierung und Tumordinvasion und erhöht die Sensitivität für Strahlen- und Chemotherapie [66].

### Menopause und Vitamin D

Aufgrund des erhöhten Risikos peri- und postmenopausaler Frauen für einen Vitamin-D-Mangel (siehe oben) und da diesem Risiko ähnliche Lebensstilfaktoren zugrunde liegen, die auch mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden sind,



scheint ein suffizienter Vitamin-D-Status auch hinsichtlich einer möglichen Karzinomprävention sinnvoll.

## ■ Kognitive Funktion

### Menopause

Es konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein erhöhtes Risiko für affektive Störungen und Depressionen haben. Dieses erhöhte Risiko scheint unter anderem durch Schwankungen des Östrogenspiegels während des Menstruationszyklus verursacht zu werden. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass sowohl das erstmalige Auftreten als auch Rezidive einer Depression vermehrt im Rahmen der Perimenopause auftreten, einem Zeitraum, der durch extreme Schwankungen des Östrogenspiegels vor dem endgültigen Abfall auf 10 % des Ausgangsniveaus gekennzeichnet ist [67]. So wurde eine erhöhte Inzidenz von Depressionen [68–70] und Angststörungen [71] bei perimenopausalen Frauen gefunden und Frauen mit Depression haben signifikant erniedrigte Östrogenspiegel [67]. Die Ergebnisse von RCTs zur Wirksamkeit der HRT in der Behandlung und Prävention von Depressionen bei peri- und postmenopausalen Frauen ergab widersprüchliche Ergebnisse. Kein Effekt [72, 73] oder eine Wirksamkeit nur bei sehr hoher HRT-Dosis konnte gezeigt werden [74], andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine transdermale Östrogentherapie einen günstigen Effekt auf perimenopausale Frauen mit Depression hat. So schlägt ein kürzlich publizierter Reviewartikel die transdermale Östrogentherapie als mögliche Therapie bei perimenopausalen Frauen mit ausgeprägten Stimmungsschwankungen oder Depression vor [67].

### Vitamin D

Klinische Daten weisen auf einen negativen Effekt des Vitamin-D-Mangels auf die zerebrale Funktion und vaskuläre Neuropathologien hin. Der VDR und Vitamin-D-metabolisierende Enzyme sind unter anderem im Hippokampus, einer Region, die für kognitive Prozesse von entscheidender Bedeutung ist, vorhanden. Neuroprotektive Mechanismen wie die Phagozytose von Amyloidplaques, Regulation von Neurotrophinen, antioxidative, immunmodulatorische und gefäßprotektive Effekte von Vitamin D [75, 76] werden als mögliche Grundlage eines protektiven Effektes gegen Alzheimer und andere neurodegenerative Erkrankungen sowie vaskuläre Erkrankungen wie Insult gesehen. Sowohl Beobachtungsstudien als auch kleine RCTs weisen auf einen günstigen Effekt von Sonnenlicht und/oder eines suffizienten Vitamin-D-Status auf Gedächtnis, Kognition, Demenz und Parkinson-Risiko hin [75–77].

Der Vitamin-D-Mangel wurde auch als mögliche Ursache der höheren Prävalenz saisonaler affektiver Störungen wie Depressionen im Winter/Frühling in nördlicheren Regionen vorgeschlagen [76], obwohl die Ergebnisse kleiner Interventionsstudien hinsichtlich des Vitamin-D-Effektes auf saisonale affektive Störungen inkonsistent waren. Diese Studien sind schwierig zu interpretieren, da depressive Personen meist einen Lebensstil mit wenig Aktivität im Freien pflegen, was ein Risiko für einen Vitamin-D-Mangel darstellt („reverse causality“). Interessante Ergebnisse kommen von einer 6-jährigen prospektiven Studie, die den Zusammenhang des 25(OH)D-

**Tabelle 2:** Richtlinien zur Vitamin-D-Supplementierung.

#### Vitamin-D-Supplementierung

- 1000 IE heben den 25(OH)D-Spiegel um 10 ng/ml
- Zielbereich: 30–40 ng/ml
- Messwiederholung nach 3 Monaten
- Mortalitätsreduktion durch Vitamin-D-Gabe in Studien 6–7 %

Spiegels zu Studienbeginn mit der Inzidenz der Depression bei 954 Erwachsenen  $\geq 65$  Jahre untersuchte (InCHIANTI Study) [78]. Personen mit 25(OH)D  $< 50$  nmol/l zu Studienbeginn hatten nach 3 bzw. 6 Jahren deutlich höhere Depressio-Scores auf verschiedenen Skalen als Personen mit höherem Vitamin-D-Spiegel [78]. Eine Re-Analyse der Women's Health Initiative bei 81.189 Frauen ergab einen Zusammenhang von hoher Vitamin-D-Zufuhr zu Studienbeginn mit niedrigeren Depressio-Werten im 3-jährigen Follow-up [79]. Obwohl die Aussagekraft dieser prospektiven Studien weniger durch eine mögliche „reverse causality“ beeinträchtigt wird, fehlen derzeit adäquat geplante RCTs zu dieser Fragestellung.

### Menopause und Vitamin D

Sowohl der Östrogen- als auch der Vitamin-D-Mangel sind mit affektiven Störungen assoziiert, weshalb in künftigen Studien zu Depressionen bei perimenopausalen Frauen auch der Vitamin-D-Status berücksichtigt werden sollte und RCTs zur Evaluierung einer Vitamin-D-Gabe bei affektiven Störungen bei diesen Frauen durchgeführt werden sollten.

## ■ Vitamin-D-Messung und -Supplementierung

Es gibt unterschiedliche Empfehlungen, wann der Vitamin-D-Spiegel gemessen werden sollte. So gibt es die Empfehlung eines internationalen Experten-Komitees, 25(OH)D bei allen Personen zu messen, bei denen muskuloskeletale Probleme (Osteoporose etc.), kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, eine arterielle Hypertonie, Autoimmunerkrankungen oder Karzinome bestehen oder die ein hohes Risiko haben, an den angeführten Leiden zu erkranken, sowie bei institutionalisierten Menschen (Krankenhaus, Alten- bzw. Pflegeheim) [80]. Aufgrund der bestehenden Datenlage könnte auch bei peri- und früh-postmenopausalen Frauen eine Messung des 25(OH)D-Spiegels sinnvoll sein. Die genauen Referenzwerte eines „optimalen“ Vitamin-D-Status sind ein viel und kontrovers diskutiertes Thema. Die momentan verfügbare Evidenz aus Studien legt nahe, dass ein 25(OH)D-Spiegel zwischen 30 und 40 ng/ml optimal sei. Wenn der Vitamin-D-Spiegel unter 30 ng/ml liegt, steigt konsekutiv PTH an, was neben einem ungünstigen Effekt auf die Knochenmineralisation weitere ungünstige Effekte haben könnte.

In 2 großen Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die Vitamin-D-Supplementierung in der Bevölkerung die Sterblichkeit um 6 % bzw. 7 % zu senken vermag [81, 82]. Wenn man sich nun bei einem 25(OH)D-Spiegel  $< 30$  ng/ml zur Vitamin-D-Supplementierung entschließt, gilt die Faustregel, dass 1000 IE Vitamin D den Serumspiegel um 10 ng/ml zu heben vermögen (Tab. 2). Es kann entweder eine tägliche, wöchentliche oder monatliche Supplementierung erfolgen, auch

sehr hohe Dosen mit 10.000 IE täglich und 25(OH)D-Spiegeln bis 150 ng/ml blieben ohne Nebenwirkungen wie z. B. Hyperkalzämie oder Nephrolithiasis. Das heißt, die Vitamin-D-Supplementierung ist eine sehr sichere Therapie. Eine Wiederholung der 25(OH)D-Messung ist 3 Monate nach Therapiebeginn empfehlenswert, um zu evaluieren, ob die Dosis adäquat ist, und um einen 25(OH)D-Spiegel zwischen 30 und 40 ng/ml das ganze Jahr über sicherzustellen.

### Relevanz für die Praxis

Der Vitamin-D-Mangel ist sehr häufig und mit Adipositas, zunehmendem Alter und ungesundem Lebensstil verbunden.

Sowohl die Menopause als auch der Vitamin-D-Mangel sind mit muskuloskeletalen Erkrankungen, kardiovaskulären und metabolischen Veränderungen sowie psychischen und kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert.

Die Vitamin-D-Supplementierung ist mit günstigen Effekten auf die Knochengesundheit, kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Gesamtmortalität verbunden.

Die Vitamin-D-Supplementierung ist eine sichere und kostengünstige Therapie.

Bei peri- und früh postmenopausalen Frauen sollte der 25(OH)D-Spiegel gemessen und im Falle eines Vitamin-D-Mangels eine Supplementierung eingeleitet werden.

### Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Literatur:

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
2. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726–76.
3. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – A review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 976–89.
4. Parikh G, Varadinova M, Suwandi P, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hum Metab Res* 2010; 42: 754–7.
5. Sun T, Zhao Y, Mangelsdorf DJ, et al. Characterization of a region upstream of exon 1.1 of the human CYP19 (aromatase) gene that mediates regulation by retinoids in human choriocarcinoma cells. *Endocrinology* 1998; 139: 1684–91.
6. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology* 2000; 141: 1317–24.
7. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 2010; 66: 333–43.
8. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 271–80.

9. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 203.
10. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 8): viii26–viii35.
11. Ho SC, Chan SG, Yip YB, et al. Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese women. *Maturitas* 1999; 33: 219–27.
12. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982–8.
13. Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2594–8.
14. Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1472–9.
15. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
16. ESHRE Capri Workshop Group. Perimenopausal risk factors and future health. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 706–17.
17. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without bio-

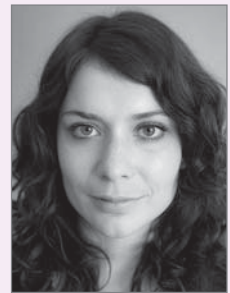
- chemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 419–24.
18. Frost HM. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). *Bone* 1997; 20: 385–91.
19. Frost HM, Schönau E. The "muscle-bone unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 571–90.
20. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40–9.
21. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1001–5.
22. Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int* 2001; 12: 259–65.
23. Sambrook PN, Chen CJ, March L, et al. High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 549–55.
24. Lerchbaum E, Schwetz V, Pilz S, et al. Association of bone turnover markers with mortality in men referred to coronary angiography. *Osteoporos Int* 2012; 24: 1321–32.
25. Reyes-Garcia R, Rozas-Moreno P, Jimenez-Moleon JJ, et al. Relationship between serum levels of osteocalcin and atherosclerotic disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2012; 38: 76–81.
26. Lerchbaum E, Schwetz V, Pilz S, et al. Association of bone turnover markers with mortality in women referred to coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Osteoporos Int* 2014; 25: 455–65.
27. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, et al. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 949–58.
28. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. The lipid accumulation product is associated with increased mortality in normal weight postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1873–80.
29. Shi H, Seeley RJ, Clegg DJ. Sexual differences in the control of energy homeostasis. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 396–404.
30. Wehr E, Möller R, Horejsi R, et al. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 262–9.
31. Wehr E, Gruber HJ, Giuliani A, et al. The lipid accumulation product is associated with impaired glucose tolerance in PCOS women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E986–E990.
32. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, et al. Hypertriglyceridemic waist is associated with impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: e15–e16.
33. Lerchbaum E. Androgens and cardiovascular risk. *J Lab Med* 2012; 36: 217–25.
34. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–3.
35. Compston JE, Vendi S, Ledger JE, et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2359–63.
36. Vimalaseswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10: e1001383.
37. Sergeev IN. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces Ca<sup>2+</sup>-mediated apoptosis in adipocytes via activation of calpain and caspase-12. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384: 18–21.

38. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1287: 45–58.
39. Salehpour A, Hosseini F, Shidfar F, et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr J* 2012; 11: 78.
40. Shahar DR, Schwarzfuchs D, Fraser D, et al.; DIRECT Group. Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1017–22.
41. O'Dea JP, Wieland RG, Hallberg MC, et al. Effect of dietary weight loss on sex steroid binding sex steroids, and gonadotropins in obese postmenopausal women. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 1004–8.
42. Shapses SA, Sukumar D, Schneider SH, et al. Vitamin D supplementation and calcium absorption during caloric restriction: a randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 637–45.
43. Cifuentes M, Advis JP, Shapses SA. Estrogen prevents the reduction in fractional calcium absorption due to energy restriction in mature rats. *J Nutr* 2004; 134: 1929–34.
44. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028–40.
45. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al.; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672–93.
46. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243: 83–91.
47. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 575–82.
48. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–29.
49. Maestro B, Dávila N, Carranza MC, et al. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84: 223–30.
50. Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002; 20: 227–32.
51. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 741–9.
52. Bikle D. Nonclassical actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26–34.
53. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169–80.
54. Liu S, Song Y, Ford ES, et al. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 28: 2926–32.
55. Wang L, Manson J, Buring JE, et al. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008; 51: 1073–9.
56. Larsen T, Mose FH, Bech JN, et al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens* 2012; 25: 1215–22.
57. Wood AD, Secombes KR, Thies F, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-con-

- trolled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3557–68.
58. Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 819–29.
59. Challooumas D, Cobbold C, Dimitrakakis G. Effects of calcium intake on the cardiovascular system in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2013; 231: 1–7.
60. Lerchbaum E, Pilz S, Boehm BO, et al. Combination of low free testosterone and low vitamin D predicts mortality in older men referred for coronary angiography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 475–83.
61. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 293–312.
62. Crandall CJ, Tseng CH, Crawford SL, et al. Association of menopausal vasomotor symptoms with increased bone turnover during the menopausal transition. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 840–9.
63. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, et al. Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. *Menopause* 2009; 16: 231–8.
64. Naessén T, Persson I, Ljunghall S, et al. Women with climacteric symptoms: a target group for prevention of rapid bone loss and osteoporosis. *Osteoporos Int* 1992; 2: 225–31.
65. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Research* 1941; 1: 191–5.
66. Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, et al. Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer Research* 2009; 29: 3699–704.
67. Wharton W, Gleason CE, Olson SR, et al. Neurobiological underpinnings of the estrogen – mood relationship. *Curr Psychiatry Rev* 2012; 8: 247–56.
68. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Soc Sci Med* 2002; 55: 1975–88.
69. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997; 16: 391–6.
70. Woods NF, Mariella A, Mitchell ES. Patterns of depressed mood across the menopausal transition: approaches to studying patterns in longitudinal data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 623–32.
71. Paoletti AM, Floris S, Mannias M, et al. Evidence that cyproterone acetate improves psychological symptoms and enhances the activity of the dopaminergic system in postmenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 608–12.
72. Saletu B, Brandstätter N, Metka M, et al. Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies with transdermal oestradiol therapy in menopausal depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 122: 321–9.
73. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 406–12.
74. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, et al. Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 550–4.
75. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010; 74: 18–26.
76. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34: 47–64.
77. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, et al. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study. *Neurology* 2010; 75: 1810–6.
78. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3225–33.
79. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, et al. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1104–12.
80. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 709–15.
81. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–7.
82. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD007470.

**Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med.  
Elisabeth Lerchbaum**

2002–2008 Studium der Humanmedizin in Graz. 2008–2011 Studium der Medizinischen Wissenschaften an der Medizinischen Universität Graz (MUG). 2012 Habilitation im Fach Innere Medizin. 2013 Abschluss einer Qualifizierungsvereinbarung nach kompetitivem Auswahlverfahren und Antritt einer Assistenzprofessur an der MUG. 2013–2014 Forschungsaufenthalt an der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie & Fertilitätsstörungen, Universitäts-Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg. Derzeit Assistenzprofessorin an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz.





# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## 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](#)