

Tipps zur Primärprävention von Arteriosklerose und Osteoporose

Warum geht Kalzium in die Gefässe und fehlt im Knochen?

Es ist hinlänglich bekannt, dass Patienten mit Osteoporose ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten aufweisen. Im folgenden Beitrag werden die Mechanismen und einige ausgewählte «Lifestyle»-abhängige Faktoren und ihre Effekte auf die «Vascular-Bone Axis» diskutiert.



PD Dr. med. Bernhard Hess
Zürich



Il est bien connu que les patients souffrant d'ostéoporose présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires. Dans cet aperçu les mécanismes et certains facteurs de «style de vie» et leurs effets sur l'axe «Vascular-Bone» seront discutés.

Epidemiologie

Schon vor Jahren war festgestellt worden, dass PatientInnen mit osteoporotischen Frakturen der Lendenwirbelsäule (feststellbar in seitlichen Röntgenaufnahmen) gehäuft Verkalkungen der abdominalen Aorta aufweisen, was mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und Hirnschlag assoziiert ist (1). Eine kürzlich publizierte grosse retrospektive Kohortenstudie aus Taiwan untersuchte 19456 PatientInnen mit Osteoporose (80% Frauen) ohne koronare Herzkrankheit und verglich sie mit einer identischen Anzahl gleichaltriger und gleichgeschlechtlicher Kontrollpersonen. Die Inzidenz der koronaren Krankheit im Verlauf nach Einschluss in die Kohorten war bei Nicht-OsteoporotikerInnen mit 16.7/1000 Personenjahren signifikant geringer als die 23.5/1000 Patientenjahre bei PatientInnen mit Osteoporose (2). Eine neue systematische Meta-Analyse zur Klärung der Assoziation von verminderter Knochendichte und Arteriosklerose schloss alle Vergleichs- und Beobachtungsstudien bei über 18jährigen, welche technisch zuverlässigen Knochendichtemessungen unterzogen worden waren, bis Ende 2015 ein (3). Die Daten von 5850 Teilnehmern aus 7 Studien, welche für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Hypertonie und andere vaskuläre Risikofaktoren korrigiert worden waren, ergaben eine rund 3fach erhöhte Inzidenz atherosklerotischer Gefässläsionen bei Individuen mit verminderter im Vergleich zu jenen mit normaler Knochendichte (3).

Die «Vascular-Bone Axis»

Abb. 1 zeigt, dass mannigfache Zelltypen mit den verschiedensten Funktionen im menschlichen Organismus aus einer gemeinsamen Stammzelle hervorgehen. Auf molekularer Ebene kommunizieren die aus der gleichen Stammzelle hervorgegangenen spezifischen Zellen miteinander. Bei vaskulären Glattmuskelzellen und Osteoblasten ist diese Kommunikation unter dem Begriff «Vascular-Bone Axis» experimentell eingehend untersucht worden (4). Folgende Faktoren fördern im Rahmen eines sog. «phenotypic switch» die Umwandlung von Gefässglattmuskelzellen in Osteoblasten mit nachfolgender Präzipitation von Hydroxyapatit in Gefässwänden und konsekutiven Gefässverkalkungen (4):

- BMP (bone morphogenetic protein)
- Rank-L (Receptor Activator of NF-κB Ligand)

- Oxidativer Stress
- Inflammatorische Prozesse
- Chronische Niereninsuffizienz
- Oestrogenmangel → Anstieg von Interleukin 6, Interleukin 1 und Tumor Necrosis Factor alpha

Dazu passend wurden klinisch folgende Faktoren identifiziert, welche sowohl bei beschleunigtem Knochenmassenverlust als auch kardiovaskulären Pathologien involviert sein können (4, 5):

- Vermehrte inflammatorische Zytokine
- Mangel an Geschlechtshormonen
- Oxidierte Lipide
- Diabetes mellitus
- Chronische Niereninsuffizienz
- Calciumzufuhr
- Vitamin D und Vitamin K
- Fruchtekonsum
- Statine und Bisphosphonate

Die vorliegende Übersicht befasst sich mit ausgewählten «Lifestyle»-abhängigen Faktoren und deren Effekte auf die «Vascular-Bone Axis».

Kalzium

Aus Knochengründen ist eine tägliche Kalziumzufuhr von 1000-1200 mg unbestritten (6). Wie steht es aber mit der Kalziumzufuhr in Bezug auf Gefässverkalkungen? Eine prospektive Studie in 6 US-

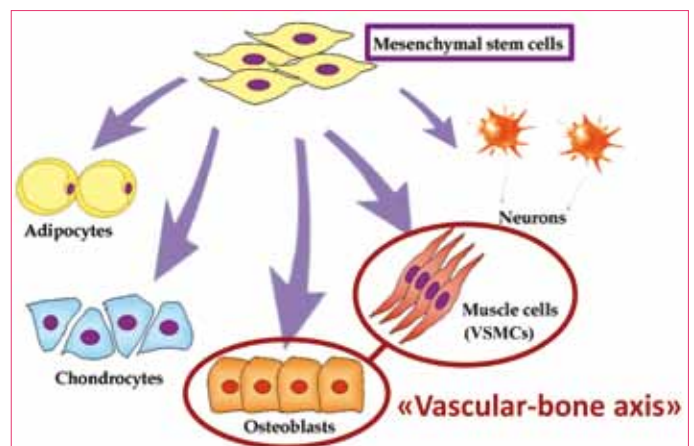


Abb. 1: Gemeinsame Stammzelle verschiedener Gewebszelltypen beim Menschen mit besonderem Gewicht auf den molekularen Crosstalk zwischen Osteoblasten und Glattmuskelzellen («Vascular-bone axis»)

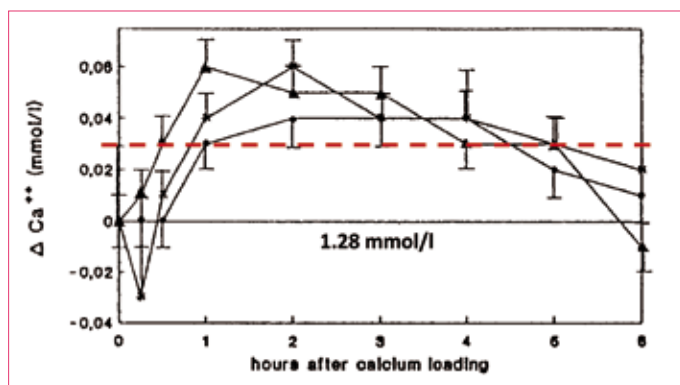


Abb. 2: Anstieg des ionisierten Serum-Kalziums nach Einnahme von 1 g Kalzium als Supplement bei Gesunden (runde Symbole) und 2 Gruppen von Kalzium-Nierensteinbildnern.

Rote gestrichelte Linie = obere Grenze des Normbereichs (nach Ref. 9).

Bundesstaaten und den Metropolitan Areas von Atlanta und Detroit schloss 219000 Männer und 169000 Frauen zwischen 50 und 71 Jahren ohne Karzinome, Herzkrankheiten, Hirnschlag, Diabetes und terminale chronische Niereninsuffizienz ein (7). Der Endpunkt kardiovaskulärer Tod während 3549364 Personenjahren Follow-up war nicht von der Menge zugeführten Kalziums bis zu 2500 mg/d aus natürlichen Quellen abhängig. Hingegen zeigte sich, dass die Zufuhr von 1 g und mehr Kalzium pro Tag als Supplemente bei Männern, nicht aber bei Frauen, das Risiko für kardialen und cerebrovaskulären Tod signifikant steigerte (7).

Die EPIC-Heidelberg-Studie mit rund 24000 Teilnehmern im Alter von 35–64 Jahren ohne kardiovaskuläre Krankheiten wies für eine tägliche Kalziumzufuhr von im Mittel 820 mg aus natürlichen Quellen eine 31%-ige Risikoreduktion für Myokardinfarkt nach. Demgegenüber war dieses Risiko bei ausschliesslicher Einnahme von Kalzium als Supplemente um 139% gesteigert (8). Die Konklusion war, dass die Einnahme von grösseren Dosen von Supplementen während einigen Stunden zum Anstieg des Serumkalziumsspiegels über den Normalbereich hinaus führen könnte, was potentiell arteriosklerosebegünstigend wäre (8). Dieser vermutete passagere Anstieg des Serumkalziumsspiegels über die Norm hinaus war, wie Abbildung 2 zeigt, tatsächlich bereits viel früher in eigenen Studien nach Einnahme von 1 g Kalzium als Supplement mit einem Frühstück nachgewiesen worden (9).

Die neueste Meta-Analyse englischer Publikationen zum Thema Kalziumzufuhr und kardiovaskuläres Risiko umfasste 4 randomisierte, 1 Fallkontroll- und 26 prospektive Kohortenstudien zwischen 1966 und Mitte 2016, in denen die tägliche Kalziumzufuhr zwischen 200 und 2400 mg betrug (10). Die Hauptkonklusion war, dass in einer gesunden Allgemeinbevölkerung das kardiovaskuläre Risiko (in erster Linie koronare Herzkrankheit und Hirnschlag) nicht mit der Menge des täglich eingenommenen Kalziums (natürliche Quellen und/oder Supplemente) korreliert war (10).

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass eine normale Kalziumzufuhr (1000–1200 mg/Tag) für das kardiovaskuläre Risiko ungefährlich ist. Bemerkenswert bleibt aber dennoch, dass unter Kalziumsupplementen in Einzeldosen von 1 g oder mehr pro Tag in guten Studien ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, koronare Herzkrankheit inkl. Myokardinfarkt und kardialen Tod resultiert hat (7, 8, 11). Dies ist whs. Folge der unter hochdosierten Kalziumsupplementen nachweisbaren passagere Hyperkalzaemien (Abb. 2) mit möglichen konsekutiven Gefässverkalkungen.

Vitamin D

Die Rolle von Vitamin D im Knochenstoffwechsel ist bestens etabliert. Mit sinkenden Serumspiegeln von 25-OH-Vitamin D unterhalb 75 nmol/l (30 ng/ml) wird zunehmend die Parathormonsekretion im Sinne eines sekundären Hyperparathyreoidismus stimuliert, was den Knochenabbau fördert (12, 13). Zudem wird die von den Osteoblasten produzierte Knochenmatrix bei ungenügenden Vitamin D-Reserven nicht ausreichend mineralisiert, und es kommt im Extremfall zur Osteomalazie (13). Eine neuere Erhebung in der Schweiz (14) wies nach, dass nur 25.3% der untersuchten 1309 Erwachsenen aus allen Landesteilen einen normalen 25-OH-Vitamin-Spiegel (>75 nmol/l) aufwiesen; 36.5% hatten eine Vitamin D-Insuffizienz (25-OH-D 50–75 nmol/l), und 38.2% hatten einen manifesten Mangel (25-OH-D <50 nmol/l).¹ Vielfach werden leider die sog. «nicht-klassischen» Funktionen von Vitamin D unterschätzt resp. verkannt. Dazu gehören nebst der Prävention von Autoimmun- und Tumorkrankheiten (13) die Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems und von inflammatorischen Zytokinen (Interleukin 6 und Tumor Necrosis Factor) ebenso wie die Hemmung der Proliferation von Gefässglattmuskulzellen, alles Arteriosklerose-begünstigende Faktoren (15). Tierexperimentell beschleunigt eine Vitamin D-arme Ernährung während 16 Wochen die Verkalkung von Aortenklappe und abgehender Aorta thoracica und stimuliert zudem die Transdifferenzierung von Gefässzellen in Osteoblasten-ähnliche Zellen, welche Knochenmatrixproteine produzieren und somit die Gefässverkalkungen induzieren (16).

Klinische Studien zeigen ein heterogenes Bild. Eine noch unveröffentlichte neue Meta-Analyse weist nach, dass Vitamin D-Mangel (25-OH-D <50 nmol/l) signifikant häufiger zu duplexsonografisch detektierbaren Carotisplaques führt, während Vitamin D-Insuffizienz (25-OH-D 50–75 nmol/l) lediglich eine signifikant grössere Intima-Media-Dicke der Carotiden bewirkt (17). In der prospektiven deutschen ESTHER-Studie (Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer ERkrankungen in der älteren Bevölkerung), mit rund 10000 Männern und Frauen zwischen 50 und 74 Jahren, stieg die Gesamtmortalität mit abnehmenden 25-OH-Vitamin D-Spiegeln unter 75 nmol/l progredient an, und ein manifester Vitamin D-Mangel im Vergleich zu normalen 25-OH-D-Spiegeln war mit einer um 39% erhöhten kardiovaskulären Mortalität vergesellschaftet (18).

Ähnliche Beobachtungen in epidemiologischen und Kohortenstudien wurden nicht nur für Myokardinfarkt, sondern auch für plötzlichen Herztod, cerebrovaskulären Insult und Herzinsuffizienz publiziert (19). Leider konnten all diese experimentellen und epidemiologischen Daten in Bezug auf einen möglichen kardiovaskulären Benefit einer Vitamin D-Supplementierung bisher in prospektiv-randomisierten Untersuchungen nicht bestätigt werden, so dass zusätzliche gross angelegte prospektiv-randomisierte Studien gefordert werden (20). Aufgrund der vorhandenen Evidenz ist es sicher richtig, bei fehlender resp. zu vermeidender Sonnenexposition (Hauttumoren!) mit regelmässigem Auftragen eines Sonnenschutzfaktors >15 (13) eine Supplementierung mit Vitamin D in der Grössenordnung von 1000–2000 E pro Tag (auch als höhere wöchentliche oder 2-wöchentliche Dosen) durchzuführen, nicht zuletzt aus Knochengründen (6). Die Konzentration von 25-OH-Vitamin D im Serum sollte mindestens 75 nmol/l betragen (6).

Vitamin K

Der Mensch nimmt Vitamin K aus der Nahrung als Phylloquinone (Vitamin K1) und Menaquinone (Vitamin K2) auf (21). Phylloqui-

non ist vor allem in grünen Blattgemüsen und Pflanzenöl enthalten, Menaquinon in Fleischprodukten, Käse und Quark (21). Vitamin K ist essentiell für die Aktivierung von Vitamin K-abhängigen Eiweißen, von denen mindestens 17 bekannt sind (21,22). Als Co-Faktor des Enzyms γ -Glutamyl-Carboxylase ist Vitamin K für die Carboxylierung wichtiger Proteine wie Gerinnungsfaktoren, Osteocalcin und Matrix-GLA-Protein unerlässlich. Diese Proteine erlangen erst durch die Carboxylierung die Fähigkeit, Calcium-Ionen zu binden und damit ihre Funktion auszuüben. Für unsere Diskussion sind die in Abbildung 3 dargestellten Proteine Matrix-Gla-Protein und Osteocalcin wichtig, welche in erster Linie unter Einfluss von Vitamin K2, d. h. von Menaquinon, carboxyliert werden. Das carboxylierte Matrix-GLA-Protein hemmt die Verkalkung von Gefäßen, und carboxyliertes Osteocalcin fördert die Knochenneubildung.

Vitamin K und Gefäße

In einer prospektiven Populationsstudie (Rotterdam Study, 21) wurden zwischen 1990 und 1993 4807 Probanden ohne Anamnese von Myokardinfarkt eingeschlossen und bis 1. Januar 2000 regelmäßig bezüglich Ernährungsgewohnheiten anhand von standardisierten Ernährungsfragebogen interviewt. Die Ernährungsfragebogen wurden im Hinblick auf eine Vielzahl von Nahrungskomponenten, u.a. Phylloquinone (Vit. K1) und Menaquinone (Vit. K2), analysiert. Anvisierte Endpunkte während des Follow-up waren akute koronare Herzkrankheit, Gesamtmortalität und abdominale Atherosklerose, letztere gemessen anhand lateraler Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäulenregion (21). In multivariat-korrigierten Analysen waren nach 7–10 Jahren Follow-up akute koronare Herzkrankheit, Gesamtmortalität und schwere Aortenkalzifikation signifikant invers mit der Menaquinon-Einnahme korreliert, d.h. eine höhere Zufuhr von Menaquinon (Vitamin K2) wirkte präventiv gegen Arteriosklerose und koronare Herzkrankheit. Umgekehrt war die Einnahme von Phylloquinon (Vitamin K1), obwohl dieses ca. 90% der gesamten Vitamin K-Zufuhr ausmacht, mit keinem der untersuchten Endpunkte korreliert (21). Die Autoren der Studie folgerten deshalb, dass die in Käse enthaltenen Menaquinone 8 und 9 einen kardiovaskulären Benefit ausüben und die in gewissen mediterranen Ländern mit hohem Käsekonsum beobachtete tiefere Prävalenz der koronaren Herzkrankheit erklären könnten (21).

Vitamin K und Knochen

Eine neuere doppelblind-randomisierte Studie untersuchte 244 gesunde postmenopausale Frauen ohne Osteoporose zwischen 55 und 65 Jahren, welche keine Medikamente wie Vitamin K-Supplemente, Corticosteroide, Bisphosphonate oder Hormonersatzpräparate einnehmen durften (22). Die Frauen wurden randomisiert in eine Placebogruppe und eine Therapiegruppe, wobei die Therapie in der Gabe von 180 μ g Menaquinon-7 täglich (fermentierte Sojabohnen in Kapselform) bestand (22). Nach 3 Jahren Follow-up hatte die Therapiegruppe den Anteil konjugierten, knochenaktiven Serum-Osteocalcins signifikant gesteigert, und der mit zunehmendem Alter resultierende Knochenmassenverlust an Lendenwirbelsäule und Schenkelhals war unter Menaquinone-7-Therapie signifikant geringer (22). Die Konklusion war, dass Menaquinone-7 den altersbedingten «normalen» Knochenmassenverlust vermindern und antiosteoporotische Eigenschaften haben könnte (22). Ähnliche Resultate hatte eine kleine koreanische Studie ergeben, wo 78 über 60jährige Frauen ohne Vitamin K-Supplemente, Hormonersatztherapie oder den Knochenmetabolismus irgendwie beeinflussende Medikamente eingeschlossen worden waren. (23). Die Frauen wurden randomisiert in eine Gruppe mit täglich 2x315 mg Calci-

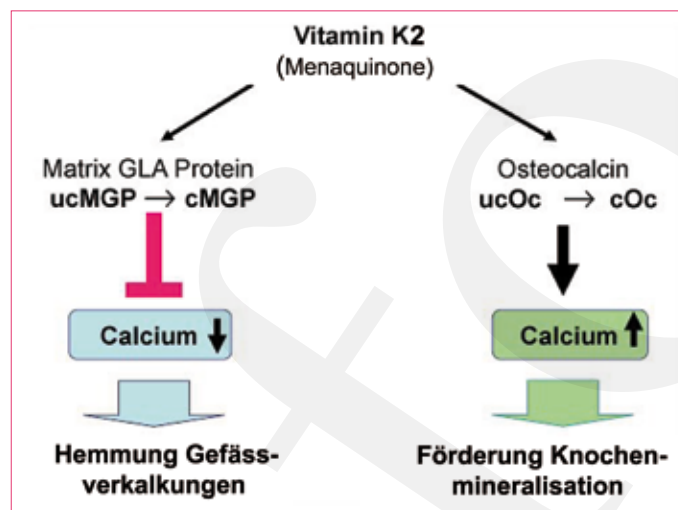


Abb. 3: Wirkung von Vitamin K2: erst die Carboxylierung ermöglicht die physiologische Wirkung von Matrix-GLA-Protein (hemmt Gefäßverkalkungen) und Osteocalcin (begünstigt Knochenmineralisation). uc = uncarboxyliert, c = carboxyliert.

umcarbonat und 400 IE Vitamin D und in eine Gruppe mit gleichen Dosen von Calcium und Vitamin D plus 3 x 15 mg Vitamin K2 (Mena-tetrenon). Bereits nach 6 Monaten war vermindert carboxyliertes Osteocalcin im Serum der mit Vitamin K2 behandelten Gruppe signifikant geringer, und die Knochendichte am 3. Lendenwirbel hatte nur unter zusätzlichem Vitamin K2, nicht aber unter Calcium und Vitamin D allein zugenommen (23). Eine soeben präsentierte Schweizer Studie, in welcher allerdings Vitamin K-Metaboliten nicht gemessen worden waren, wies nach, dass bei postmenopausalen Frauen der Konsum fermentierter Milchprodukte (z.B. Joghurts und Frischkäse) unabhängig vom Kalzium- und Proteingehalt der Produkte im Verlauf von 3 Jahren signifikant mit einem verminderten Knochenmassenverlust assoziiert war (24). Dies könnte als Hinweis darauf gedeutet werden, dass die in diesen Produkten enthaltenen Mengen von Vitamin K2 möglicherweise die Carboxylierung von Osteocalcin steigern und damit den Knochenanbau begünstigen könnten.

Früchte resp. Alkali

Früchte und Gefäße

Zwei neuere Studien weisen signifikante Zusammenhänge zwischen Fruchtekonsum und Arteriosklerose nach: in der «Calcium Intake Fracture Outcome Study» (CAIFOS) in West-Australien wurden 1052 Frauen über 70 Jahre im Rahmen einer Osteoporose-Präventionsstudie mittels validierter Ernährungsfragebogen zu ihrem alltäglichen Fruchtekonsum befragt (25). Im Rahmen der Knochendichtemessungen wurde in seitlichen Aufnahmen der Lendenwirbelsäule die Kalzifikation der abdominalen Aorta quantifiziert und mit dem Fruchtekonsum korreliert (25). Dabei zeigte sich, dass der Konsum von Äpfeln, nicht aber anderen Früchten, auch nach multivariater Korrektur für andere Faktoren signifikant mit einem verminderten Risiko für Arteriosklerose der abdominalen Aorta einherging: ein zusätzlicher halber Apfel pro Tag verringerte das Risiko der abdominalen Atherosklerose um 24% (25).

In der prospektiven China Kadoorie Biobank Kohortenstudie in 10 Regionen Chinas wurden total 512891 Probanden zwischen 30 und 79 Jahren ohne kardiovaskuläre Krankheiten oder Antihypertensiva eingeschlossen (26). Über einen Follow-up von 3,2 Millionen Person-jahren zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen den Risiken für kardiovaskulären Tod, akutem koronarem Ereignis

TAB. 1 Prävention von Arteriosklerose und Osteoporose im Alltag	
Wie lenkt man Calcium ins «richtige» Organ?	
1. Suffiziente Kalziumversorgung	<ul style="list-style-type: none"> ➔ 1000–1200 mg Kalzium /Tag ➔ NATÜRLICHE Quellen bevorzugt ➔ Supplemente nur bis 500 mg pro Dosis
2. Suffiziente Vitamin D-Versorgung	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Serum 25-OH-Vitamin D >75 nmol/l (>30 ng/ml) ➔ Supplementation mit wöchentlichen bis monatlichen Dosen
3. Genügend Vitamin K2 (Menaquinone)	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Fleisch 1 x/Tag ➔ regelmässig Käse und Quark
4. Jeden Tag Früchte	<ul style="list-style-type: none"> ➔ «An apple a day keeps the doctor away!»

und Hirnschlag (ischaemisch und haemorrhagisch) mit dem Früchtekonsum: je höher der Früchtekonsum, desto geringer das kardiovaskuläre Risiko. So verringerten sich bei täglichem Konsum von 1 frischen Frucht die multivariat korrigierten Risiken für kardiovaskulären Tod um 40, für akutes Koronareignis um 34, für ischaemischen Hirninsult um 25 und für haemorrhagischen cerebralen Insult um 36 Prozent (26). Da auch in den untersuchten chinesischen Regionen der Konsum frischer Früchte an erster Stelle aus Äpfeln bestand (26), scheint deren Bedeutung für die Gefässprotektion besonders gross zu sein. In beiden zitierten Studien wurde denn auch als mögliche Erklärung dieses Gefässbenefits von Äpfeln nicht einfach deren Vitamingehalt, sondern vor allem deren Reichtum an Antioxidantien und Polyphenolen (Flavonoiden) genannt (25,26). In der Tat scheint also das alte Sprichwort «An apple a days keeps the doctor away» aufgrund dieser neuen Forschungsergebnisse noch vermehrt an Bedeutung zu gewinnen!

Alkali und Knochen

Unsere eher fleischproteinreiche westliche Ernährung induziert eine geringgradige metabolische Azidose, welche zu vermehrter Knochenresorption führt (27). Die vermehrte Knochenresorption

kann durch eine Alkali-Therapie mit Kalium-Bikarbonat reduziert werden (28). In einer eigenen Langzeitstudie zeigten wir zudem, dass der Knochenmassenverlust bei Osteopenie/Osteoporose und gleichzeitig vorhandener distaler renal-tubulärer Azidifikationsstörung (verminderte H⁺-Ionensekretion) durch Gabe von Alkalipräparaten signifikant reduziert werden kann (29).

Und wie steht es mit «natürlichen» Basenlieferanten? Früchte und Gemüse sind alkalireiche Lebensmittel, welche deshalb ebenfalls eine knochenschützende Wirkung entfalten könnten. Eine jüngst publizierte Studie bei über 3000 chinesischen Männern und Frauen zwischen 40 und 75 Jahren wies in einer multivariat korrigierten Analyse tatsächlich nach, dass vermehrter Früchtekonsum mit zunehmender Knochendichtewerten an LWS, Hüfte gesamt und Schenkelhals assoziiert war (30). Dies galt in erster Linie wiederum für Äpfel, aber auch Birnen, Pfirsiche, Ananas und Pflaumen. Der Konsum von Citrusfrüchten, Litschis und Bananen war interessanterweise nur mit verbesserten Knochendichtewerten am Schenkelhals assoziiert (30). Hingegen war die vermehrte Zufuhr von Gemüse, ebenfalls alkalireiche Nahrungsmittel, in dieser Studie nicht mit verbesserten Knochendichtewerten korreliert (30).

Einfache Konsequenzen für Ernährung/Supplemente

Die praktischen Alltagstips für Ernährung und Einnahme von Supplementen, welche der Arteriosklerose entgegenwirken sowie knochenschützend sind, zeigt Tabelle 1. Diese Massnahmen können eine Grundlage bilden, Kalzium in die «richtigen Bahnen» zu lenken.

PDDr. Bernhard Hess

Innere Medizin & Nephrologie/Hypertonie, NierensteinZentrumZürich Klinik Im Park, Bellariastrasse 38, 8038 Zürich
bernhard.hess@hirslanden.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

+ **Literatur** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Individuen mit verminderter Knochendichte und/oder osteoporotischen Wirbelfrakturen haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen
- ◆ Die aus einer gemeinsamen Stammzelle hervorgehenden Gefässglattmuskelnzellen können sich im Rahmen eines «phenotypic switch» in Osteoblasten umwandeln, was Gefässverkalkungen induziert («Vascular-bone axis»)
- ◆ Die Zufuhr genügender Mengen von Kalzium (1000–1200 mg/Tag) aus natürlichen Quellen führt nicht zu einer Steigerung des kardiovaskulären Risikos. Hingegen können hochdosierte Kalziumsupplemente (1 g/Dosis) wegen nachfolgender passagärer Hyperkalzaemien Gefässverkalkungen begünstigen.
- ◆ Nebst dem unbestrittenen Benefit für den Knochen sind gute Vitamin D-Reserven (25-OH-Vitamin D mind. 75 nmol/l) in epidemiologischen und Kohorten-Studien mit einer Reduktion der kardiovaskulären und Gesamtmortalität assoziiert.
- ◆ Vitamin K2-Metaboliten (Menaquinone), enthalten v.a. in Fleisch, Käse und Quark, sind hauptsächlich für die Carboxylierung und damit Aktivierung wichtiger Proteine wie Matrix-GLA-Protein (hemmt Gefässverkalkungen) und Osteocalcin (fördert Knochenanbau) verantwortlich.
- ◆ Die regelmässige Zufuhr von Alkali in Form von Früchten, in erster Linie Äpfeln, geht mit verminderter Arteriosklerose und signifikant geringeren Risiken für kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität einher. Zudem steigert vermehrter Konsum von Äpfeln, Birnen, Pfirsichen, Ananas und Pflaumen die densitometrisch bestimmte Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Hüfte.

Messages à retenir

- ◆ Les personnes avec une diminution de densité osseuse et/ou des fractures vertébrales ostéoporotiques ont un risque accru de maladies cardio-vasculaires
- ◆ Les cellules musculaires lisses issues d'une cellule commune peuvent se transformer dans le cadre d'un « phenotypic switch » en ostéoblastes, ce qui induit des calcifications vasculaires osseuses (« Vascular bone axis »)
- ◆ La fourniture de quantités suffisantes de calcium (1000–1200 mg/jour) de sources naturelles n'augmente pas le risque cardiovasculaire. En revanche, les suppléments de calcium à forte dose (1 g/dose) peuvent favoriser les calcifications vasculaires à cause de d'une hypercalcémie transitoire.
- ◆ En plus du bénéfice incontesté pour les os des réserves bonnes en vitamine D (25-OH-vitamine D min. 75 nmol/l) sont associées dans les études de cohorte épidémiologiques avec une réduction de la mortalité cardiovasculaire et de toutes causes.
- ◆ Les métabolites de la vitamine K2 (ménaquinone) contenus avant tout dans la viande, le fromage et le séré, sont responsables principalement pour la carboxylation et ainsi l'activation des protéines importantes telles que la protéine de matrice GLA (inhibe la calcification vasculaire) et de l'ostéocalcine (favorise la formation osseuse).
- ◆ La fourniture régulière d'alcali sous forme de fruits, principalement de pommes, est associée à une athérosclérose diminuée et des risques significativement plus faible de morbidité cardiovasculaire et cérébrovasculaire et de la mortalité. En outre, l'augmentation de la consommation de pommes, de poires, de pêches, d'ananas et de prunes augmente la densité osseuse déterminée par densitométrie au niveau du rachis lombaire et de la hanche.

Literatur:

1. Schousboe JT, Taylor BC, Kiel DP, Ensrud KE, Wilson KE, McCloskey EV (2008). Abdominal aortic calcification detected on lateral spine images from a bone densitometer predicts incident myocardial infarction or stroke in older women. *J Bone Miner Res.* 23:409-416.
2. Chen S-J, Lin C-S, Lin C-L, Kao C-H (2015). Osteoporosis is associated with high risk for coronary heart disease. *Medicine* 94 (27): e1146
3. Ye C, Xu M, Wang S et al. (2016). Decreased bone mineral density is an independent predictor for the development of atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016 May 5;11(5):e0154740. doi: 10.1371/journal.pone.0154740. eCollection 2016
4. Sprini D, Rini GB, Di Stefano L, Cianferotti L, Napoli n (2014). Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab* 11: 117-119.
5. Disthabanchong S (2012). Vascular calcification in chronic kidney disease: pathogenesis and clinical implication. *World J Nephrol* 1: 43-53.
6. Watts NB, Manson JAE (2017). Osteoporosis and fracture risk evaluation and management – shared decision making in clinical practice. *JAMA* 317: 253-254.
7. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK et al. (2013). Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality. *JAMA Intern Med* 173: 639-646.
8. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S (2012). Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European prospective investigation into cancer and nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 98: 920-925.
9. Hess B, Lippuner K, Takkinen R, Villiger L, Ackermann D, Jaeger Ph (1995). Effect of oral calcium loading on intact PTH and calcitriol in idiopathic renal calcium stone formers and healthy controls. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1614-1619.
10. Chung M, Tang AM, Zhuxuan F, Wang DFD, Newberry SJ (2016). Calcium intake and cardiovascular disease risk – an update systematic review and metaanalysis. *Ann Int Med* 165: 856-866.
11. Anderson JJB, Kriszka B, Delaney JAC et al. (2016). Calcium intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10-year follow-up of the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc.* 5: e003815, DOI:10.1161/JAHA.116.003815
12. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG (2003). Age-related changes in the 25-Hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 185-191.
13. Holick MF (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune disease, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80 (suppl): 1678S-1688S.
14. Guessous I, Dudler V, Glatz N et al. (2012). Vitamin D levels and associated factors: a population-based study in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 142:0. doi: 10.4414/ smw.2012. 13719.
15. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Egido J. (2010). The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 25: 2850-2865.
16. Schmidt N, Brandsch C, Schutkowski A, Hirche F, Stangl GI (2014). Dietary vitamin D inadequacy accelerates calcification and osteoblast-like cell formation in the vascular system of LDL receptor knockout and wild-type mice. *J Nutr* 144: 638-646.
17. Lupoli R, Vccaro A, Ambrosino P, Poggio P, Amato M, Di Minno MND (2017). Impact of vitamin D on subclinical carotid atherosclerosis: a meta-analysis of literature studies. *J Clin Endocrinol Metab* (in press).
18. Schöttker B, Haug U, Schomburg L et al. (2013). Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* 97: 782-793.
19. Lutsey P, Micho ED (2013). Vitamin D, calcium, and atherosclerotic risk: evidence from serum levels and supplementation studies. *Curr Atheroscler Rep.*15(1): 293. doi:10.1007/ s11883-012-0293-5.
20. Cianferotti L, Bertoldo F, Bischoff-Ferrari HA et al. (2017) Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis. *Endocrine* doi 10.1007/s12020-017-1290-9.
21. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE et al. (2004). Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 134: 3100-3105.
22. Knapen MHJ, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuvsissen E. (2013). Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy post-menopausal women. *Osteoporos Int* 24: 2499-2507.
23. Je SH, Joo N-S, Choi B-H et al. (2011). Vitamin K supplement along with vitamin D and calcium reduced serum concentration of undercarboxylated osteocalcin while increasing bone mineral density in Korean postmenopausal women over sixty-years old. *J Korean Med Sci* 26 : 1093-1098.
24. Biver E, Durosier-Izart C, Merminod F, Chevalley Th, Ferrari S, Rizzoli R (2017). Fermented dairy products consumption is associated with attenuated cortical bone loss independently of total calcium, protein and energy intakes in postmenopausal women. *Osteologie* 2/2017, A50 (Abstract Jahrestagung 2017 Schweiz. Vereinigung gegen Osteoporose).
25. Bondonno NP, Lewis JR, Prince RL et al. (2016). Fruit intake and abdominal aortic calcification in elderly women: a prospective cohort study. *Nutrients* 8: 159 doi: 10.3390/ nu8030159.
26. Huaidong D, Li L, Bennett D et al. (2016). Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China. *N Engl J Med* 374: 1332-1343.
27. Maurer M., Riesen W, Muser J, Hulter HN, Krapf R (2003). Neutralization of western diet inhibits bone resorption independently of K intake and reduces cortisol secretion in humans. *Am J Physiol* 284: F442-F448.
28. Dawson-Hughes B, Harris SS, Palerom NJ et al. (2015). Potassium bicarbonate supplementation lowers bone turnover and calcium excretion in older men and women: a randomized dose-finding trial. *J Bone Miner Res* 30 : 2103-2111.
29. Sromicky JJ, Hess B (2016). Abnormal distal renal tubular acidification in patients with low bone mass: prevalence and impact of alkali treatment. *Urolithiasis* 45: 263-269
30. Qiu R, Cao W-T, Tian H-Y, He J, Chen G-D, Chen Y-M (2017). Greater intake of fruit and vegetables is associated with greater bone mineral density and lower osteoporosis risk in middle-aged and elderly adults. *PLOS ONE*, doi: 10.1371/journal.pone.0168906. eCollection. 2017.