

nutrition-press

Fachzeitschrift für Mikronährstoffe

BOR

Ein fast unbekanntes Spurenelement

Ein Beitrag von Dr. med.
Klaus-Georg Wenzel



Mikronährstoffe

Vitalstoffe

Nahrungsergänzungsmittel

Hersteller und Vertriebe

Mit Nahrungsergänzungsmitteln
können Sie *gesund älter werden!*



Magnesium ist das bessere Calcium? – Eine Streitschrift



Ich möchte meinen Ausführungen zwei für mich persönlich wichtige Zitate voranstellen, und deutlich machen, dass es hier nicht um „Personalien“ geht, sondern um einen öffentlichen Diskurs in der Sache: „Wissen ist nicht monolithisch, es entsteht durch Diskussion und DisSENS, es ist kein statisches Ding, das man besitzen kann, sondern ein offener Prozess. Wer daran teilnimmt, muss darauf gefasst sein, die eigene Position jederzeit zu überdenken, wenn ein besseres Argument oder eine neue Entdeckung dies notwendig macht. Wissen ist umstritten und vorläufig. Es ist nicht in Stein gemeißelt, nicht auf dem Berg Sinai und nicht anderswo, niemand hat ein Monopol darauf.“¹

Und, mindestens ebenso wichtig, und sogar schon 400 Jahre alt: „Ich bereite der Wahrheit einen festlichen und liebevollen Empfang, in wessen Händen ich sie auch an-

Im Gegensatz zu der an dieser Stelle für wissenschaftliche Aufsätze üblichen Zusammenfassung, habe ich mich für einen Prolog entschieden, um den Gegenstand meines Aufsatzes deutlich zu machen. Es wird im Folgenden um das Hormon-D3/Calcium/Magnesium/Bor System und seine Bedeutung für unsere Gesundheit gehen (Vitamin D3 ist ein Steroid pro-Hormon, es trägt nur klassisch immer noch den falschen Namen). Zusätzlich wird es in diesem Zusammenhang um verschiedene Aussagen von sogenannten „Experten“ zu diesem Gegenstand gehen, denen ich in der jüngsten Vergangenheit begegnet bin, und die ich nicht nur für falsch, sondern für geradezu gefährlich halte. Diese Aussagen, insbesondere in der Form wie sie gemacht wurden/werden, sind für das allgemeine Publikum (und hier schließe ich Apotheker, Ärzte, und Therapeuten, die sich nicht jeden Tag speziell mit dem Hormon-D3-System beschäftigen, ausdrücklich mit ein) unverständlich und verunsichernd, und führen allenfalls dazu, dass das gerade – mühsam – in Teilen der Therapeuten-schaft – und Bevölkerung gewonnene Vertrauen, in die Notwendigkeit einer Substitution mit Vitamin-D3, Calcium und Magnesium, wieder verloren geht.

treffe, hocheifrig gehe ich auf sie zu, strecke bezwungen vor ihr die Waffen, schon wenn sie von Ferne herannaht.“²

Worum geht es? Wenn man den Satz: „Magnesium ist das bessere Calcium“ hört, oder gar liest, der wie eine Feststellung klingt, glaubt man zuerst, es handele sich vielleicht um die Überschrift eines neuen Artikels in Die Zeit-Online, wie z.B. „Gluten frei in die Hölle“ von der Autorin Sabine Kray³, der vom Niveau her keine wissenschaft-

lich seriöse Information enthält^{4,5}. Ähnliches gilt auch für die „Feststellung“: Magnesium ist das bessere Calcium. Äußerungen von sogenannten „Experten“, die sachlich nicht fundiert sind, haben nur eine Konsequenz, sie tragen zu Verunsicherung bei (bei Therapeuten und Patienten), und diskreditieren die Sache, in diesem Fall die orthomolekulare Medizin als Ganzes. Eine solche Äußerung ist die von Herrn Apotheker Uwe G.: „Magnesium ist das bessere Calcium“. Ein anderer, der zurzeit offensichtlich dem Magnesium das Wort redet, ist Herr Professor Dr. Franz J., der die These vertritt, Calcium solle man nur substituieren, wenn die gastrointestinale Aufnahme gestört sei, wobei er dabei allerdings nicht angibt, wie man dies objektiv misst.

Das Calcium und Magnesium, ein Blick auf die Perioden Tafel genügt, distinkt verschiedene Erdalkalimetalle sind, Magnesium (Mg) mit der Ordnungszahl 12, einem Molekulargewicht von 24,305 g/mol und einer Elektronegativität von 1,2; Calcium mit der Ordnungszahl 20, einem Molekulargewicht von 40,078 g/mol und einer Elektronegativität von 1,0, wird wohl auch von Herrn Apotheker Uwe G. nicht bestritten. Die beiden Metalle erfüllen aber auch völlig unterschiedliche Funktionen in der belebten Natur. Um nur zwei zu nennen, die wohl jedem offenbar sind: Magnesium geht einen Komplex mit ATP (Adenosin-Triphosphat, unsere „Energiewährung“) ein, dass nur als Mg^{2+} -ATP komplex aktiv ist, und durch Abspaltung eines Phosphat-Restes biochemisch verwendbare Energie zur Verfügung stellen kann. Calcium kann dies hingegen nicht. Es gibt kein Ca^{2+} -ATP. Dagegen bildet Calcium mit Phosphat Komplexe, Hydroxylapatit, $Ca_5[OH(PO_4)_3]$, die Grundlage unserer Knochensubstanz, und der aller anderen Wirbeltiere. Das wiederum kann Magnesium nicht. Was meint also Herr Apotheker Uwe G. mit seiner Aussage? Zumindest in seinem Vortrag in Leipzig bei dem Symposium der GfB hat er seinen Zuhörern dazu keinen erhellenden Hinweis geliefert. Hingegen hat er davon gesprochen, dass es darum gehe, die absolute Menge ionisierten Magnesiums im Blutplasma zu erhöhen, und dass damit das Hormon-D3 System besser arbeiten würde. Daten für diese Hypothese hat er hingegen nicht vorgelegt. Hinzu kommt, dass die Messung von ionisiertem Magnesium im Plasma von „normalen“ Laboren, wie zum Beispiel dem IMD in Berlin, nicht durchgeführt werden kann, weil zum Beispiel bei der ICP-MS Methode, einer der führenden, hoch sensitiven Methoden zur Bestimmung von Metallen im Serum, das gesamte Magnesium, Calcium usw. ionisiert wird. Wie soll also hier der gegebenenfalls geneigte Therapeut einen Schritt weiter kommen hin zu einer „besseren“ Therapie? Ein weiteres Problem in der gegenwärtigen Vortrags- und Weiterbildungslandschaft besteht darin, dass etliche Hormon-D3 „Experten“, zu denen nicht nur Herr Apotheker Uwe G., sondern auch noch andere, wie zum Beispiel Herr Professor Jörg S., gehören, bis heute zu übersehen scheinen, dass im Hormon-D3 System zwei aktive Hormone, Calcidiol und Calcitriol unterschiedliche Rollen spielen, und dass zum „grobem“ Verständnis des Funktionszustan-

des dieses Systems auch noch die Messung von Parathormon, sowie Calcium, Magnesium, und Kalium, optimaler Weise intrazellulär, wie auch Bor gehören. Ich habe zu diesen Zusammenhängen erstmals 2014 publiziert⁶ und dann auf dem 1. Kongress „Menschliche Medizin trifft SPITzen Prävention“ in Frankfurt, ebenfalls 2014, öffentlich eine Frage gestellt, die mir mit Redeverbot quittiert wurde. Herr Professor Jörg S. meine dann später zu mir, wie ich auf die Idee kommen könnte solche Fragen zu stellen, dass ginge doch weit über den Horizont der Kongressteilnehmer hinaus, und gehöre dort nicht hin. Die – zugegebenen Maßen – sehe ich ganz anders! Ganz im Gegenteil gehört es zum Grundverständnis einer wissenschaftlichen Medizin, die sich ständig verändernde und erweiternde Wissens- und Datenlage zur Kenntnis zu nehmen, auszuwerten, und in das medizinische Handeln zu integrieren. Es ist die Aufgabe, gerade von „Experten“ dieses Wissen in das Bewusstsein der Allgemeinheit zu transportieren.

Letzteres ist der Grund für diesen Artikel. Ich habe zwar in meinem Buch 2015 die Hintergründe und Zusammenhänge in einem ersten Versuch dargestellt, und hatte in den letzten 2 Jahren, die Möglichkeit in Zusammenarbeit mit einem österreichischen, auf diesem Gebiet seit 25 Jahren forschenden Institut, das Hormon-D3-System vor ca. 2000 Apothekern(innen) und Therapeuten(innen) zu erläutern, aber diese Basis ist für Deutschland offensichtlich viel zu dünn⁷.

Osteoporose:

Die Osteoporose ist, nach Ansicht der WHO (World Health Organisation), das drängendste Gesundheitsproblem der industrialisierten Länder und rangiert, was sowohl Kosten, Häufigkeit als auch Leiden anlangt, sogar weit vor Krebserkrankungen⁸⁻¹⁰. Diese Warnung und der Aufruf zu geeigneten Gegenmaßnahmen kommen von der WHO seit mehr als 10 Jahren und verhallt ungehört. In Deutschland leidet jede 2. Frau und jeder 3. Mann älter als 50 Lebensjahre unter einer Osteopenie / Osteoporose. Alle 7 Minuten (und diese Zahlen sind wahrscheinlich schon überholt) erleidet in Deutschland eine Frau älter als 45 Jahre eine Osteoporose bedingte Wirbelfraktur. Dies sind mehr als 75000 Frauen pro Jahr¹¹. Die meisten davon bleiben undiagnostiziert!

Beschäftigt man sich mit den physiologischen/pathophysiologischen Hintergründen dieser Gesundheitskatastrophe, lassen sich 3 „Hauptursachen“ identifizieren:

- 1) Testosteron/Östrogen Mangel in der 2. Lebenshälfte (Menopause / Partielles Androgen Mangel Syndrom),
- 2) Vitamin D Mangel, 3) Calcium/Magnesium Mangel. Die Reihenfolge der Faktoren steht nicht für ihre Bedeutung. Nimmt man alleine die Daten von Hintzpetter und Kollegen, so ist festzustellen, dass alle deutschen Kinder und Jugendlichen (unsubstituiert) während der Entwicklungsphase, in der sie ihre maximale Knochenmasse aufbauen

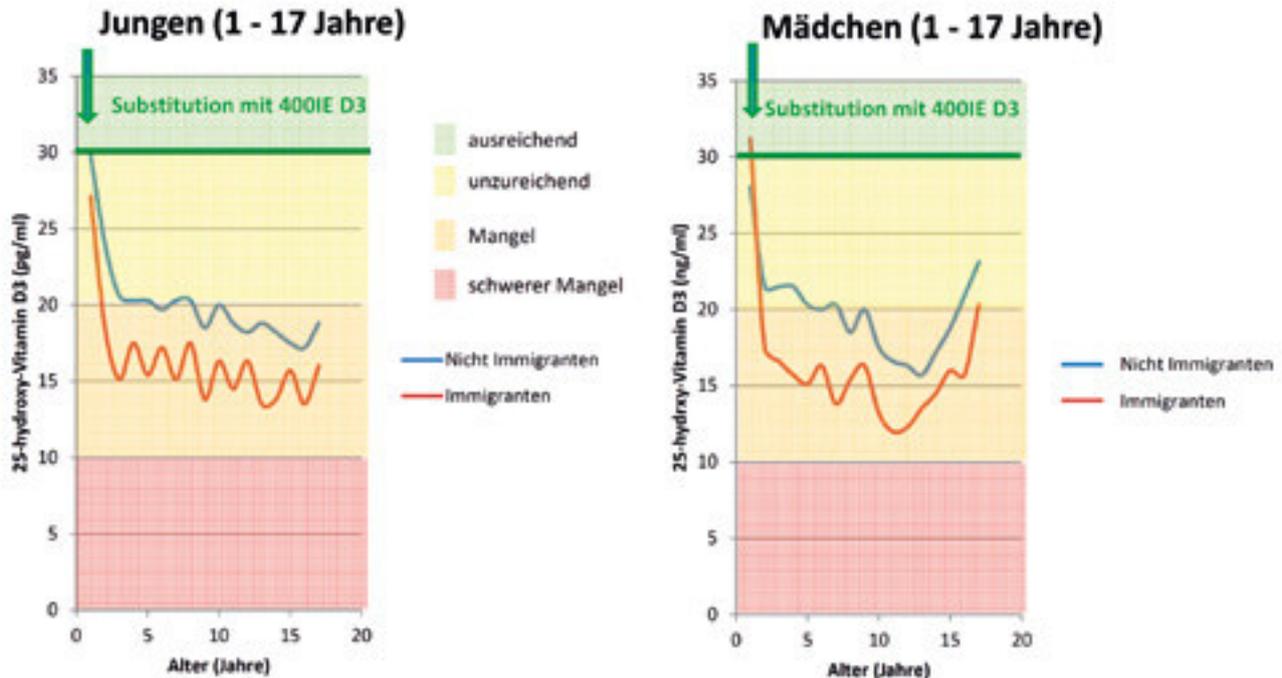


Abbildung 1: Calcidiol (25OH-Vitamin D3) Serum Spiegel in 1 - 17-jährigen deutschen Jugendlichen.
Abbildung aus Referenz 7 mit Zustimmung des Verlags, modifiziert von Referenz 12.

(Peak-Bone-Mass), unter einem gravierenden Vitamin-D3 Mangel leiden ¹², Abbildung 1. Gleiches gilt für Calcium, siehe unten.

Der in Abbildung 1 aufgezeigte flächendeckende Vitamin-D3 Mangel in deutschen Jugendlichen ist problemlos auf alle anderen Altersgruppen in Deutschland lebender Personen übertragbar. Ebenso richtig ist allerdings, dass zur Bildung von Knochensubstanz (Hydroxylapatit, eingelagert in die dafür vorgesehene Protein-Matrix) Calcium benötigt wird. Warum, so muss gefragt werden, wird dann seit mindestens 2010 in Deutschland gegen Calcium eine Attacke nach der anderen geritten? Wie kann es sein, dass sich „Experten“ wie Herr Apotheker Uwe G. und andere zu Aussagen wie: „Magnesium ist das bessere Calcium“ versteigen?

Calcium

Aktuell findet man in Medline (Pubmed, NIH) 552576 Volltext Publikationen zum Stichwort Calcium. Das „all ever high“ war bis jetzt das Jahr 2013 mit 17782 Publikationen mit diesem Stichwort. In 2017 (13.12.17) sind es bis jetzt 15422. Ein großes Thema also. Zur stoffwechselfysiologischen Bedeutung von Calcium habe ich mich 2014 ⁶ und 2015 ⁷ schon einmal geäußert. Diese Streitschrift kann dafür nicht der Ort sein. Betrachtet man die grundsätzliche Bedeutung von Calcium für das Leben, stellt sich die Frage, warum dieses lebensnotwendige Mineral so eine „schlechte Reputation“ hat?

Die Verunglimpfung von Calcium nahm in meiner Wahrnehmung ihren Auftakt in Deutschland 2010 unter anderem mit einem Artikel in der Ärztezeitung: „Infarktrisiko durch Calcium Supplemente“ ¹³. Grundlage für diesen Artikel war eine Neuseeländische Meta-Analyse von klinischen Calcium-Studien, die – laut Interpretation der Autoren der neuseeländischen Metaanalyse – das Herzinfarkt Risiko (statistisch knapp signifikant übrigens) erhöhen sollte ¹⁴. Ich erlaube mir, die Schlussfolgerungen aus der Zusammenfassung im Original zu zitieren: „CONCLUSIONS: Calcium supplements (without coadministered vitamin D) are associated with an increased risk of myocardial infarction. As calcium supplements are widely used these modest increases in risk of cardiovascular disease might translate into a large burden of disease in the population. A reassessment of the role of calcium supplements in the management of osteoporosis is warranted.“ Also – um dies klar zu stellen – Calcium Substitution OHNE Vitamin-D3 Substitution! Solche „klinischen Studien“ können nur Leute durchführen, die vielleicht S3-Leitlinien umschreiben können, dafür aber von Physiologie keine Ahnung haben. Diese Publikation hat damals, 2010, einen Sturm der wissenschaftlichen Entrüstung im BJM ausgelöst (nachzulesen in Medline). In Deutschland hingegen etwas ganz anderes. Nämlich – sozusagen „postwendend“ – die Änderung der S3-Leitlinie des Deutschen Osteologen Verbandes. Ab sofort war die Substitution von Calcium gefährlich! Diese Reaktion auf eine derart fragwürdige Metaanalyse mindestens ebenso fragwürdiger „klinischer

Studien“ macht 7 Jahre später immer noch sprachlos! Allein schon der Umstand, dass hier Studien ausgewertet wurden, wo Calcium OHNE Vitamin D3 Substitution gegeben wurde, ist eigentlich ein mehrfacher medizinischer Skandal. Dass die dabei zustande gekommenen Ergebnisse mehr als Zweifelhaft sind, steht außer Frage. Aber Herr Bolland, offensichtlich ein eingeschworener Calcium Gegner, hat sich auf das Thema mit erstaunlicher Produktivität eingeschossen. Von 2010 bis heute 130 Publikationen im Wesentlichen gegen Vitamin D3 und Calcium bei insgesamt 169 Medline zitierten Arbeiten. Erstaunlich ist auch, warum 2010 die Reaktion auf diese Publikation nicht in einer proaktiven Förderung und öffentlichen Kampagne für die Substitution und den Ausgleich von offensichtlich bestehenden, und vielfach bestätigten, Vitamin D3 Mangel bestand (weder von der Standard- noch von der ganzheitlichen/orthomolekularen Medizin). Ich möchte hier daran erinnern, dass die Publikation von Hintzpeter (immerhin eine Arbeitsgruppe des Robert Koch Instituts!) und die Feststellungen der DGE zum Vitamin D3 und Calcium Mangel in der deutschen Bevölkerung immerhin schon aus den Jahren 2008, 2000, und 2004 datieren ^{12, 15, 16!}

Man fühlt sich an die WHI Studie, deren Abbruch und erste Publikation 2002 erinnert, in der mal ebenso auf zweifelhafter Datenlage behauptet wurde, die Substitution von Estrogen erhöhe das Brustkrebs Risiko. Quasi über Nacht wurden, auch in Deutschland, die Leitlinien geändert, und HRT (Hormone Replacement Therapy) mutierte über Nacht in ein „Frauen schändendes Monster“. Die Presse (Spiegel, Focus und Konsorten) war voll, Ärzte, die gegen die neuen Mainstream „ihren“ Patientinnen doch noch Hormone verschrieben, im Risiko. Die Endauswertung der WHI Studie 2005, die für den Estrogen-Arm eine signifikante 35% Senkung des Brustkrebs-Risikos zeigte, und für den Kombinations-Arm (Estrogen + Gestagen) keine Erhöhung, fand und findet in der Presse keine Berücksich-

die Maturation noch nicht abgeschlossen, aber die unkontrollierte Substitution mit chemisch veränderten Hormonen ist „natürlich“ harmlos und Bedenken frei), hingegen eine HRT ab 45 „problematisch“ und potentiell gefährlich ... Wenn es nicht so traurig wäre, könnte man über derartiges Verhalten lachen. Aber man kann nicht. Die Jungen Frauen werden erheblich gefährdet, einige können später nicht mehr ohne Probleme Schwanger werden, und. Gestagene erhöhen das Brustkrebsrisiko! Progesteron nicht.

Wie ist die Faktenlage?

Alle 4 Jahre wieder kann man im Ernährungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Ernährung nachlesen, dass die deutsche Bevölkerung nicht ausreichend mit Calcium und Magnesium versorgt ist. Zitat: „Die Calcium Zufuhr steht nach wie vor im Mittelpunkt des Interesses, da das Skelett der Menschen aufgrund der steigenden Lebenserwartung einer zunehmend längeren Belastung standhalten muss. Daher wurden die Calcium-Zufuhrmengen in den neuen Referenzwerten für die meisten Personengruppen heraufgesetzt ⁴⁰. Im Durchschnitt werden diese Empfehlungen von keiner Altersgruppe, weder bei männlichen noch bei weiblichen Personen erreicht.“ ¹⁵ Im Ernährungsbericht der DGE von 2004 steht zu lesen: „Die Calciumzufuhr ist vor allem bei Kindern und Jugendlichen bis unter 19 Jahre im Durchschnitt unzureichend. Dies gilt insbesondere in den neuen Ländern. Darüber hinaus ist aber die Calciumversorgung auch in den anderen Altersgruppen nicht zufriedenstellend. ... Die Menschen sollten daher motiviert werden mehr calciumreiche aber fettarme Milchprodukte zu wählen.“ ¹⁶ Der letztere „Rat“ der DGE geht allerdings völlig am Ziel vorbei, weil eine Ernährung reich an tierischem Protein zu einer metabolischen Übersäuerung, mit der Folge einer negativen Calcium Bilanz und steigendem Osteoporose und Nierenstein Risiko führt (7, Seiten 32 – 55). Auch die NVZ 2008, immer noch die aktuellste, kommt zu dem gleichen erschreckenden Ergebnis (Tabelle 1).

Mikronährstoffe	Personen (%) unterhalb (-) der Referenzwerte der Deutschen Gesellschaft für Ernährung											
	Männer (Alter in Jahren)						Frauen (Alter in Jahren)					
	14-18	19-24	25-34	35-50	51-64	65-80	14-18	19-24	25-34	35-50	51-64	65-80
Calcium	-50,6	-32,3	-38,4	-41,3	-50,5	-61,1	-73,8	-51,5	-49,7	-48,8	-54,7	-64,5
Magnesium	-41,5	-40,9	-21,6	-17,8	-23,7	-33,9	-56,4	-38,3	-26,5	-21,8	-21,6	-34,2

Nach den Daten der NVS (2008) (248)

Tabelle 1

tigung. Auch dass sich die Autoren der ersten Publikation 2017 (nach immerhin 15 Jahren!) für den „Mist“ den sie 2002 geschrieben hatten, entschuldigten, ist praktisch kaum zur Kenntnis genommen worden. Über den Schaden (Osteoporose, Herzinfarkt, und mehr) der weltweit Millionen von Frauen durch dieses Verhalten von unverantwortlichen öffentlichkeitssüchtigen Wissenschaftlern und „Schul(?)“Medizin Establishment verursacht wurde, redet niemand. Ganz im Gegenteil! Während auf der einen Seite 13 jährigen Mädchen die Pille verschrieben wird (der Hormonstoffwechsel ist noch nicht fertig ausgebildet und

Zusammenstellung der Versorgungsdaten der Deutschen Bevölkerung mit Calcium und Magnesium aus Daten der Nationalen Verzehrstudie 2008 nach Referenz 7, Seite 35 (Wiedergabe mit Genehmigung des Verlags)

Erst einmal ist hier also festzustellen, dass die deutsche Bevölkerung sich ein einer flächendeckenden Calcium-Mangel Versorgung befindet. Wie „Experten“ vor diesem faktischen Datenhintergrund vor einer Substitution mit Calcium warnen können, bleibt aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht unverständlich. Die Warnung vor Calcium

als „Verursacher“ oder „Risikofaktor“ von Arteriosklerose fällt in das gleiche Muster, und zeugt zudem von einer erschreckenden Unkenntnis der Pathophysiologie der Arteriosklerose. In aller Kürze: Die Arteriosklerose ist eine Entzündung die sich zwischen der Endothelschicht und der Media der Arterien abspielt. Am ENDE (!) dieser Entzündung wird in die arteriosklerotische Plaque Calcium eingelagert. Calcium ist also nicht der Initiator, oder Motor der Plaque Entstehung, sondern kennzeichnet sein Ende. Folglich ist eine kausale, funktionale Therapie der Arteriosklerose eine anti-inflammatorische Therapie. Der zurzeit beste Laborparameter zur Messung dieser Entzündung ist LpPLA2. Die subendotheliale Entzündung hat mit Calcium wie auch „Statinen“ eine Schnittmenge von Null.

Ein 2016 in Open Heart erschienener Review Artikel von O’Keefe und Mitarbeitern kommt zu dem Ergebnis, dass eine Versorgung mit 1000 mg Calcium pro Tag zu einer maximalen kardiovaskulären Protektion, höhere und niedrigere Calcium Zufuhr zu einem erhöhten Herz-Kreislauf-Risiko führt ¹⁷. Gleichzeitig zeigen die Autoren, dass ein Calcidiol Plasma Spiegel > 30 ng/ml und eine tägliche mediane Calcium Zufuhr von 961 mg/Tag zur höchsten mittleren Knochendichte führt ¹⁷. Die Arbeitsgruppe von Aloia et al. zeigte in einer 4-Arm-Doppelblind Studie (ClinicalTrials.gov NCT00762775) in osteoporotischen Patientinnen, dass nur die gleichzeitige Gabe von 1200 mg Calcium und 100 µg Vitamin D3 (4000 IE) täglich zu einer Verbesserung der Osteoporose führte ¹⁸. Dies sind nur wenige Beispiele aus der aktuellen Literatur die hier als Beleg für die völlig unsinnige „Verteufelung“ von Calcium dienen sollen. Sie sind bei weitem nicht erschöpfend. Wie vor diesem langjährigen, über vielfache Quellen verifizierten und kreuzvalidierten Hintergrund eines flächendeckenden Calcium Mangels, und der Notwendigkeit der Optimierung der Calcium Versorgung der Bevölkerung „Experten“ insbesondere der orthomolekularen Medizin einer Calcium Vermeidung das Wort reden können, macht sprachlos und betroffen. Es ist schädlich in der Sache, und erinnert an den Titel des Artikels von Alard von Kitlitz in der Zeit vom Juli 2016: „Die Inflation vermeintlicher Experten hat das Vertrauen in die Echten ruiniert. Man fragt: Was wisst ihr von unseren Nöten?“

Magnesium

Magnesium ist genauso im Mangel wie Calcium (Tabelle 1). Das deutsche Interesse für Magnesium, insbesondere auch im Zusammenhang mit dem Hormon-D3-System ist erst in den letzten 3 Jahren etwas erwacht. Es gibt zu Magnesium ein 2016 erstmals ins Deutsche übersetztes Buch der amerikanischen Kollegin Dr. med. Carolyn Dean, das ich zum Lesen empfehle ¹⁹. Magnesium greift regulierend, ebenso wie Calcium über Parathormon in die Calcidiol / Calcitriol Homöostase ein. Es ist – bei all seiner Funktionsfülle – mit Sicherheit nicht „das bessere Calcium“. Die Literatur zu Magnesium, aktuell in Medline 100223 Publikationen ist trotzdem nur etwa ein Fünftel der von Calcium. Da

Magnesium, zumindest bis jetzt, nicht in der gleichen un-sachlichen Kritik steht, wie Calcium, werde ich hier auf eine ausführlichere Erörterung verzichten. Weiter unten werde ich auf die praktisch-therapeutische Bedeutung eines Ausgleichs der Calcium / Magnesium Homöostase zurückkommen. Neuere Publikationen weisen jetzt Magnesium eine Funktionen im Hormon-D3-System zu ^{20, 21}.

Bor

Bor, seit 1967 in der medizinischen Literatur vertreten, werde ich im Zusammenhang mit der Calcium / Magnesium / Bor Therapie des Hormon-D3 Systems weiter unten in diesem Artikel beleuchten und verweise ansonsten auf Referenz 7.

Das Hormon-D3-System

Tuohimaa stellte in seinen Review Artikeln 2009 meines Wissens nach erstmals der klassischen Funktionshypothese des Hormon-D3-Systems eine die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten 10 Jahre berücksichtigende modifizierte gegenüber (Abbildung 2, ²²⁻²⁴)

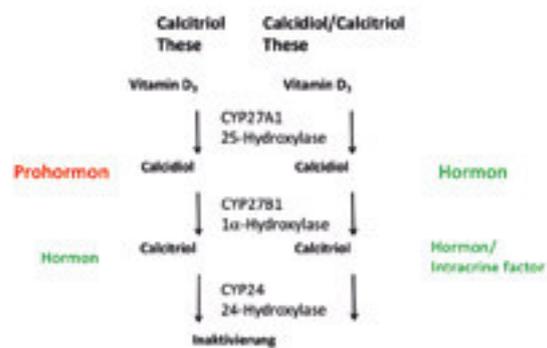


Abbildung 2

Es gibt inzwischen eine Vielzahl von Beweisen für die Richtigkeit der Hypothese von Tuohimaa, von denen ich nur die 5 wichtigsten hier anführen möchte: 1) Nur 25OH-D3 (Calcidiol) kann in die Target-Zelle(n) durch eine Megalin vermittelte Endozytose des DBP-25OH-D3 Komplexes aufgenommen werden, nicht aber 1,25OH-D3 (Calcitriol). Daraus folgt, dass frei zirkulierendes 1,25OH-D3 (Calcitriol) von minderer physiologischer Bedeutung ist, weil es den Vitamin-D3-Rezeptor im Zellkern gar nicht erreichen kann ⁽²⁵⁻²⁷⁾. Allerdings spielt zirkulierendes Calcitriol eine Rolle für den Hydroxylapatit Abbau im Knochen (potentielle Osteoporose Entwicklung) und für die Reabsorption von Calcium in der Niere aus dem Urin. 2) Die physiologische Konzentration von 25OH-D3 (Calcidiol) ist 1000mal größer als die von 1,25OH-D3 (Calcitriol). In-vitro Studien vergleichen aber den Dose-Response normalerweise immer mit gleichen (!) Konzentrationen, ohne dabei physiologische Verhältnisse im Körper zu berücksichtigen. Dies führt zu einer Verzerrung der Ergebnisse. 3) Die Bindungsanalyse von 25OH-D3 (Calcidiol) und 1,25OH-D3 (Calcitriol) an den VDR Rezeptor zeigt, dass 25OH-D3 (K_i = 0,07 nM) nur unwesentlich schwächer bindet als

1,25OH-D3 (Ki = 0,03 nM) (28). Der Ki ist die Inhibitions-konstante. IC50 Bindungsanalysen führen hier zu völlig falschen Ergebnissen, weil sie Konzentrationsabhängig sind. Die Ki (Inhibitions-Konstante) und Kd (Dissoziations-konstante) sind dabei reziprok und geben das Bindungs- und Verdrängungsverhalten eines Liganden an seinem Rezeptor wieder. Da die Bindung von Liganden (wenn gleichzeitig mehrere Liganden zur Bindung zur Verfügung stehen, nach den statistischen Zufallsprinzip (also nach deren Konzentrationsverhältnissen) erfolgt, hat also die Bindung von Calcidiol an den VDR Rezeptor eine viel höhere statistische Chance, als die Bindung von Calcitriol. Daraus folgt, dass der VDR Rezeptor im Wesentlichen von 25OH-D3 okkupiert erscheint, weil nicht nur die extrazelluläre, sondern auch die intrazelluläre Konzentration von Calcidiol die von Calcitriol um ein vielfaches übertrifft. Eine andere Situation ergibt sich für den membranständigen MAARS Rezeptor und die TRMP5 Kationen-Kanal Superfamilie, die über die Aktivierung durch 1,25OH-D3 (Calcitriol) eine intrazelluläre Hyperkalziämie vermitteln können (7 und Referenzen darin). 4) Die intrazelluläre 1- α -Hydroxylase Aktivität (CYP27B1) (turn-over rate) ist zu langsam, um das relativ schnelle reagieren des biologischen Systems zu erklären. Zusätzlich sind die intrazellulären Konzentrationen (< 50 pM) von 1,25OH-D3 (Calcitriol) zu klein, um eine biologische Antwort auszulösen, und 1,25OH-D3 wird sehr effektiv von der 24-Hydroxylase inaktiviert (29,30). 5) Calcidiol verursacht eine signifikante Wachstums Hemmung von humanen Prostatic-stromal-cells bei physiologischen Konzentrationen (100 ng/ml = 250 nM). Calcitriol hemmt dieses Wachstum erst in pharmakologischen toxischen Konzentrationen von 10 nM³¹.

Die überzeugendsten Beweise für die Dualität in der Funktion des Hormon-D3 Systems kommen aber von Knock-Out Experimenten, in denen in den letzten Jahren das System in beiden Funktionsstadien: Überfunktion und Unterfunktion untersucht wurden^{7, 22, und Referenzen darin}. Dabei wurde die Überfunktion (Hypercalcitriolämie) entweder durch einen FGF23- oder einen Klotho-Knockout simuliert. In beiden Fällen führt die Ausschaltung des Gens zu einer Überproduktion der 1- α -Hydroxylase (CYP27-B1), die aus Calcidiol Calcitriol herstellt. Die Unterfunktion des Hormon-D3 Systems wurde durch die Ausschaltung des Vitamin-D3 Rezeptors (VDR) simuliert, oder durch die Ausschaltung von CYP27B1 (der 1 α -Hydroxylase, die Calcidiol in Calcitriol umwandelt). In beiden Fällen dient der Knockout von jeweils 2 Genen (getrennt natürlich) der Überprüfung der Hypothese, ob die beobachteten Veränderungen in den Knockout-Tieren wirklich der Funktion des Hormon-D3-Systems zuzuordnen sind. Dabei kommt der „Unterfunktionsseite“ eine wesentliche zusätzliche Bedeutung zu, weil durch den Knockout des VDR (totaler Ausfall des gesamten Systems, das heißt der Funktion von Calcidiol und Calcitriol) und dem CYP27B1 Knockout (nur Ausfall

der Calcitriol Funktion bei intaktem Rezeptor und erhaltener Calcidiol Funktionalität) die einzigartige Möglichkeit bot, die Bedeutung der Liganden Calcidiol und Calcitriol für die Funktion des Hormon-D3-Systems zu differenzieren.

Die Ergebnisse waren faszinierend: Die Überfunktion des Hormon-D3-Systems durch eine CPY27B1 ausgelöste Hypercalcitriolämie führte zu: Verkürzter Lebenszeit, geringeres Körpergewicht, Kyphose der Wirbelsäule, Osteoporose, Haarverlust, Atrophie der Haut, Muskelatrophie, Atrophie des Dünndarms, Immundefizienz, Hypogonadismus, Infertilität, Arteriosklerose, ektopischen Verkalkungen (im Tiermodell ein Zeichen von Demenz), Hörverlust (fraglich), Gleichgewichtsverlust (fraglich). Beide, der FGF23- und der Klotho-Knockout ergaben die gleichen Resultate. Auf der Unterfunktionsseite zeigte der Knockout des VDR ein praktisch gleiches Ergebnis mit den Knockout's von FGF23 oder Klotho. Die einzigen Abweichungen waren: keine Hautatrophie, fragliche Atrophy des Intestinums, Infertilität nur bei weiblichen Tieren, keine Arteriosklerose, dafür Hörverlust und Verlust des Gleichgewichts. Die Majorität der Merkmale war dagegen bei der Über- und Unterfunktion gleich. Der Knockout von CYP27B1 (der 1- α -Hydroxylase) hingegen zeigte nur eine verkürzte Lebensspanne, erniedrigtes Körpergewicht, Osteoporose, Immunodefizienz, und ektopische Verkalkungen. Diese Ergebnisse zeigten a) eine deutliche funktionale Differenz zwischen Calcidiol und Calcitriol, b) eine System erhaltende Funktion für Calcidiol, c) verifiziert die Ergebnisse von Lou, der für Calcidiol eine agonistische Funktion am VD-Rezeptor nachweisen konnte (24). Wer als „Experte“ in Sachen Vitamin-D3 angesichts dieser Ergebnisse die hormonelle Funktionalität von Calcidiol immer noch nicht zur Kenntnis nehmen will, und von diesen gibt es in Deutschland anscheinend einige, muss ich Fragen gefallen lassen. Ideologien (Glaubensüberzeugungen) gehören vielleicht in die Kirchen – welche auch immer – aber nicht in eine Evidenz (Erkenntnis) basierte Medizin! Experten haben die

Referenzen:

1. Bloom P. (2017) „Die Welt aus den Angeln“. Carl Hauser Verlag; ISBN 978-3-446-25458-9
2. Montagnie de M. (Nachdruck 1965) „Die Kunst, sich im Gespräch zu verständigen.“ Becksche Reihe ; Verlag C.H. Beck; ISBN 978-3406-57349-1
3. Kray S. (15.06.2016) „Glutenfrei in die Hölle.“ Aus der Serie 10 nach 8; Zeit Online
4. Loeffler B.M. (2017) „Postfaktisch“. OM&Ernährung Nr. 159
5. Loeffler B.M. (2017) „Ideologisch-demagogische Propaganda“. NEM <https://www.nem-ev.de/assets/Uploads/Ideologisch-demagogische-Propaganda.pdf>
6. Loeffler B.M. (2014) „Die Calcium-Magnesium defiziente Bevölkerung: Vitamin D3 allein ist nicht genug.“ OM&Ernährung Nr. 148
7. Loeffler B.M. (2015) „Sie leiden an einer stillen Entzündung? Warum Sie Calcium, Magnesium und Bor zusammen mit Vitamin D3 benötigen“ 2015 Verlag IMM E-Mail verlag@imm.institute; ISBN 978-3-00-048946-4 (1. Auflage z.Z. vergriffen, erweiterte 2. Auflage in Vorbereitung)
8. Genant HK et al. "Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis." 1999 Osteoporosis International Vol. 10, Issue 4, pp 259-264
9. "Prevention and management of Osteoporosis: report of a WHO scientific group." 2003 World Health Organization books
10. Kanis JA et al. (2000) "Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis." Bone, Elsevier
11. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D et al. (2002) Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res. 17(4):716-24
12. Hintzpetter B et al. (2008) „Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with im-migrant background among children and adolescents in Germany.“ J Nutr. 138(8):1482-1490
13. „Infarkttrisiko durch Calcium Supplemente“ (2010) Ausgabe 151 Donnerstag



Aufgabe, komplexes Wissen so an die Allgemeinheit (oder in diesem Fall an Therapeuten/Apotheker) zu vermitteln, dass diese daraus sinnvolle Anleitungen zum praktischen Handeln erhalten. „Experten“ die das nicht tun, sind nicht nur keine „Experten“ sondern ein Hindernis bei der Weiterentwicklung der evidenzbasierten Medizin.

Jetzt werden natürlich auch einige andere Eigenschaften des Systems verständlich, die der „Experte“ Apotheker Uwe G. in Leipzig nicht erklären konnte. Die Frage aus dem Publikum war: „Warum hat Calcitriol eine kurze Halbwertszeit im Stunden Bereich?“. Die Antwort: „Weiß ich nicht. Steht so in der Literatur.“ In der Literatur findet man die Halbwertszeit von Calcidiol im Bereich von 17 Tagen, die von Calcitriol im Bereich von 6 – 15 Stunden^{32,33}. Die Hauptfunktion von Calcitriol scheint die (Calcium-Mangel getriggerte; Plasma Calcium Spiegel) Calcium-Liberation aus dem Knochen und die (ebenfalls vom Calcium-Plasmaspiegel gesteuerte) Calcium-Reabsorption in der Niere zu sein. Um diese Funktionen erfüllen zu können, bedarf es einer schnellen Reaktion des Systems auf unterschiedliche (ernährungs- und darmfunktionsabhängige) Versorgungszustände des Organismus mit Calcium. Dies geht nur, wenn das System (Höhe des Calcitriol Spiegels) schnell reguliert werden kann. Die Funktion des Calcidiol ist dagegen eine grundsätzliche System-erhaltende. Um hier eine Konstanz in die Regulation und „Versorgung“ mit Calcidiol als „Rohstoff“ für die situationsabhängige Synthese von Calcitriol zu bringen ist eine lange Halbwertszeit von Vorteil. Dies gibt gleichzeitig eine Antwort auf die neuerdings von Herrn Apotheker Gröber und anderen vertretene These, dass Vitamin D3 täglich verabreicht werden müsse, und dies von Vorteil sei. Dies ist falsch! Diese Vorschläge basieren auf dem Unverständnis der Physiologie des Systems! Vitamin D3, aus dem in der Leber Calcidiol synthetisiert wird, dass eine Halbwertszeit von mindestens 17 Tagen hat (!) muss NICHT täglich substituiert werden. Wenn Vitamin D3 zum Beispiel 1-mal pro Woche substitu-



Autor

**Dr.med. Dipl. Biol.
Bernd-Michael Löffler**

Institut für mitochondriale Medizin
Pfalzburger Strasse 43-44
10717 Berlin
E Mail: sekretariat@imm.institute

iert wird, also 2,5-mal in einer Halbwertszeit von Calcidiol, ist das mehr als ausreichend!

Erklärt ist jetzt auch die „U-Form“ des Hormon-D3-Systems, in dem Über- wie auch Unterfunktion ähnlich problematisch sind, und in chronischer Erkrankung münden³⁴. Was ich schwierig finde, ist, dass anscheinend so viele „Experten“ nicht die Analogie der Hormon-D3-Systeme mit der Struktur anderer Steroidhormon-Systeme sehen, wie zum Beispiel dem SHBG-Testosteron-Dihydrotestosteron-, dem DHEA-DHEAsulfat-, dem Pregnenolon-Pregnenolonsulfat-System. Auch scheinen sich viele nicht zu fragen/gefragt zu haben, warum eigentlich in jeder epidemiologischen wie auch klinischen Studie Calcidiol aber nicht Calcitriol gemessen wurde/wird (letzteres wäre übrigens sehr interessant gewesen, hätte aber gegebenenfalls durch erhöhte Komplexität, den Blick auf das Wesentliche erschwert), und das alle Aussagen zum Beispiel auf die anti-karzinogene Wirkung von Vitamin D3 an Calcidiol-Spiegeln, nicht aber Calcitriol-Spiegeln fest gemacht werden. Wer heute noch glaubt, dass eine erfolgreiche Therapie eines Calcidiol Mangels, und der daraus erwachsenden potentiellen chronischen Erkrankungsrisiken, alleine in einer Substitution von Vitamin D3 besteht, hat das Wesentliche nicht verstanden, und wohl auch die Literatur zum Hormon-D3-System der letzten Jahre nicht aufmerksam genug verfolgt. ◀

Fotos: concept w – Fotolia (S. 42)

24. August 2010 Ärztezeitung
14. Bolland MJ et al. (2010) „Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis.“ *BMJ*. 341:c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.
 15. Ernährungsbericht 2000 Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Seite 56
 16. Ernährungsbericht 2004 Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Seite 65
 17. O'Keefe JH (2016) „Nutritional strategies for skeletal and cardiovascular health: hard bones, soft arteries, rather than vice versa.“ *Open Heart*. 3(1):e000325. doi: 10.1136/openhrt-2015-000325. eCollection 2016.
 18. Aloia JF et al. (2013) „Calcium and vitamin d supplementation in postmenopausal women.“ *J Clin Endocrinol Metab*. 98(11):E1702-9. doi: 10.1210/jc.2013-2121. Epub 2013 Sep 24.
 19. Dean C (2016) „Magnesium Das Wundermittel als Schlüssel für Ihre Gesundheit.“ Koop Verlag, ISBN 978-3-86445-308-3
 20. Vetter T und Lohse MJ (2002) „Magnesium and the Parathyroid.“ *Curr Opin Nephrol Hyper-tens* 11(4):403-410
 21. Matsuzaki H et al. (2013) „Magnesium deficiency regulates vitamin D metabolizing enzymes and type II sodium-phosphate cotransporter mRNA expression in rats.“ *Magnes Res*. 2013 26(2):83-6. doi: 10.1684/mrh.2013.0341.
 22. Tuohimaa P (2009) „Vitamin D and aging.“ *J Steroid Biochem Mol Biol*. 114 (1-2):78-84.
 23. Tuohimaa P et al. (2009) „Vitamin D, nervous system and aging.“ *Psychoneuroendocrinology* 34 Suppl 1:S278-86. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.003.
 24. Lou YR et al. (2009) „25-Hydroxyvitamin D(3) is an agonistic vitamin D receptor ligand.“ *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Feb 15;118(3):162-70. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.11.011. Epub 2009 Nov 26.
 25. Nykjaer A et al. (1999) „An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3.“ *Cell* 96(4):507-15.
 26. Hilpert J et al. (1999) „Megalin antagonizes activation of the parathyroid hormone receptor.“ *J Biol Chem*. 274(9):5620-5625.
 27. Rowling MJ et al. (2006) „Megalin-mediated endocytosis of vitamin D binding protein corre-lates with 25-hydroxycholecalciferol actions in human mammary cells.“ *J Nutr*. 136(11):2754-2759.
 28. Marshall TG (2006) „Are statins analogues of vitamin D?“ *Lancet* 368(9543):1234; author reply 1235.
 29. Anderson PH et al. (2007) „RNAi-mediated silencing of CYP27B1 abolishes 1,25(OH)2D3 syn-thesis and reduces osteocalcin and CYP24 mRNA expression in human osteosarcoma (HOS) cells.“ *J Steroid Biochem Mol Biol*. 103(3-5):601-605. Epub 2006 Dec 22.
 30. Atkins GJ et al. (2007) „Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for auto-crine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3.“ *Bone* 40(6):1517-1528. Epub 2007 Mar 2.
 31. Lou YR et al. (2004) „The role of Vitamin D3 metabolism in prostate cancer.“ *J Steroid Biochem Mol Biol* 92(4):317-25. Epub 2004 Dec 19.
 32. Jones KS et al. (2012) Plasma appearance and disappearance of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D2 in healthy adults. *British Journal of Nutrition* 107, 1128–1137
 33. Glenville J (2008) Pharmacokinetics of vitamin D toxicity 1–4. *Am J Clin Nutr* 88(suppl):582S– 586S.
 34. Zittermann A (2003) Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 89(5):552-72.
 35. Kuhn TS (1962; 1970) „Die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen“ Zweite revidierte und um das Postkriptum von 1969 ergänzte Auflage. Suhrkamp; 25. Auflage 2017, Seiten: 98-99. ISBN 978-3-518-27625-9
 36. Petrov V und Lijnen P (1999) „Modification of intracellular Calcium and plams Renin by die-tary Calcium.“ *AJH* 12:1217 - 1224
 37. Scharla SH (1998) „Jahreszeitliche Abhängigkeit der Vitamin D 25=H Plasmaspiegel in einem repräsentativen Kollektiv (50 – 80J) in einer Süddeutschen Stadt.“ 1998 Osteoporosis Inter-national 8:S7-S12
 38. JN Hathcock JN et al. (2007) „Risk assessment for Vitamin D“. *Am J Clin Nutr* 85:6-18.