

Diplomarbeit

**Vitamin D und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei
Nierentransplantation: eine retrospektive Analyse**

eingereicht von

Lukas Söllinger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Nephrologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Alexander R. Rosenkranz

und

Dr. med. Balázs Odler, PhD

Graz, am 27.10.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.10.2020

Lukas Söllinger eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. med. univ. Rosenkranz bedanken, der mir das Arbeiten an diesem Thema und diese Diplomarbeit ermöglicht hat.

Besonders bedanken möchte ich bei Dr. med. Balázs Odler, PhD, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mir jede meiner Fragen beantwortet hat. Ohne diese Unterstützung wäre diese Arbeit nicht in dieser Form möglich gewesen.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, welche mich stets unterstützen, immer ein offenes Ohr für meine Probleme haben und mir dieses Studium ermöglicht haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Abkürzungen und Glossar	v
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Tabellenverzeichnis.....	ix
Zusammenfassung	xi
Abstract	xiii
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie der Niere	1
1.2 Funktion der Niere.....	2
1.3 Chronische Niereninsuffizienz	2
1.4 Therapie der chronischen Niereninsuffizienz	5
1.5 Nierentransplantation	6
1.5.1 Kardiovaskuläres Risiko nach Nierentransplantation	8
1.6 Transplantatverlust.....	10
1.7 Vitamin D.....	12
1.7.1 Metabolismus von Vitamin D	13
1.7.2 Regulation des Calcitriolspiegels.....	16
1.7.3 Funktionen von Vitamin D.....	16
1.7.3.1 Vitamin D im Calcium- und Phosphathaushalt und Knochenstoffwechsel.....	17
1.7.3.2 Vitamin D im kardiovaskulären System	20
1.7.4 Vitamin D und die chronische Niereninsuffizienz	24
1.7.5 Vitamin D nach Nierentransplantation	28
1.7.6 Vitamin D Mangel	29
1.8 Magnesium	34
1.8.1 Stoffwechsel, Verteilung und Magnesiumstatus.....	35

1.8.2	Magnesium und das kardiovaskuläre System	39
1.8.2.1	Hypertonus	39
1.8.2.2	Atherosklerose	40
1.8.2.3	Typ 2 Diabetes und metabolisches Syndrom	41
1.8.2.4	Myokardinfarkt	43
1.8.2.6	Kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Mortalität	45
1.8.3	Magnesium bei chronischer Niereninsuffizienz	46
1.8.4	Magnesium nach einer Nierentransplantation	49
1.8.5	Magnesium und Vitamin D	50
1.9	Fragestellung und Hypothesen der Arbeit	53
2	Methoden	54
2.1	Studiendesign	54
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	54
2.3	Datenerfassung	54
2.4	Definitionen und Endpunkte	55
2.5	Gruppeneinteilung	56
2.6	Datenanalyse	57
3	Ergebnisse	59
3.1	Demographie und klinische Charakteristik	59
3.2	Major Adverse Cardiac Events	67
3.3	Transplantatverlust	70
3.5	Korrelation von Magnesium- und Vitamin D-Spiegel	73
4	Diskussion	74
	Literatur	81

Abkürzungen und Glossar

1,25(OH) ₂ D	1 α -25-Hydroxy Vitamin D = Calcitriol
25(OH)D	25-Hydroxy Vitamin D = Calcidiol
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADH	Antidiuretisches Hormon
AGT	Angiotensin
AKR	Albumin-Kreatinin-Ratio
AngI	Angiotensin I
AngII	Angiotensin II
ARIC	Atherosclerosis Risk in Community Studie
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
BMD	Bone Mass Density
CAG	Koronarangiographie
CAI	Chronic Allograft Injury
CKD	Chronic Kidney Disease
CNI	Calcineurininhibitor
CV	Kardiovaskulär
CVD	Cardiovascular disease = kardiovaskuläre Erkrankung
eGFR	estimated = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ES	Endocrine Society
ESKD	End Stage Kidney Disease
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLUT4	Glucosetransporter 4
HDL	High density lipoprotein
HI	Herzinsuffizienz
IE	Internationale Einheit = IU (International Unit)
IOM	Institute of Medicine
IQR	Interquartilrange
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MBD	Mineral and Bone Disorder
Mg	Magnesium
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mTORi	Mammalian target of rapamycin Inhibitor
NaPi-lib	Natrium-Phosphat-Cotransporter Typ IIb
NHANES	National Health and Nutritional Examination Survey
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds Ratio
ÖDTR	Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister
PMCa	Plasma Membran Calcium ATPase
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized-Control-Trial
RDA	Recommended Dietary Allowance

RXR	Retinoid-X-Rezeptor
SD	Standardabweichung
SDI	Soziodemographischer Index
SHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
T2D	Typ 2 Diabetes
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TRPM	Transient receptor potential channel melastatin member
TRPV	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V
UV-B	Ultraviolettes Licht (Wellenlänge 280-315nm)
VDBP	Vitamin D binding Protein
VDR	Vitamin D Rezeptor
VDRA	Vitamin D Rezeptor Aktivatoren
VDRE	Vitamin D response elements
VOCC	Voltage operated Calcium Channel
VSMC	Vascular Smooth Muscle Cell

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Biosynthese des Calcitriol	15
Abbildung 2: Mögliche direkte oder indirekte Effekte von einem Vitamin D Mangel auf das CV-System	24
Abbildung 3: Mechanismen die zu einem Vitamin D-Mangel bei CKD beitragen	26
Abbildung 4: Die Wirkung von Magnesium auf verschiedene Erkrankungen und CV-Risikofaktoren	46
Abbildung 5: Überlebensanalysen der Gruppen 1 und 2	71
Abbildung 6: Überlebensanalysen der Gruppen 3 und 4	72
Abbildung 7: Überlebensanalysen der Gruppen 5 und 6	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risiko für CV-Komplikationen und Progression bei CKD	5
Tabelle 2: Mit Vitamin D-Mangel assoziierte Folgen bei CKD und Dialyse	27
Tabelle 3: Einteilung des Vitamin D-Spiegels	30
Tabelle 4: Größe des Gesamtkollektivs, weiblicher Anteil und Verteilung der Komorbiditäten	59
Tabelle 5: Baselinecharakteristik des gesamten Studienkollektivs	60
Tabelle 6: Transplantationsdaten des gesamten Studienkollektivs	60
Tabelle 7: Mortalitäts- und MACE-Daten des Studienkollektivs	61
Tabelle 8: Größe, weiblicher Anteil und Verteilung der Komorbiditäten der Gruppen 1 und 2	62
Tabelle 9: Baselinecharakteristik der Gruppen 1 und 2	62
Tabelle 10: Transplantationsdaten der Gruppen 2 und 2	63
Tabelle 11: Größe, weiblicher Anteil und Verteilung der Komorbiditäten der Gruppen 3 und 4	64
Tabelle 12: Baselinecharakteristik der Gruppen 3 und 4	64
Tabelle 13: Transplantationsdaten der Gruppen 3 und 4	65
Tabelle 14: Größe, weiblicher Anteil und Verteilung der Komorbiditäten der Gruppen 5 und 6	66
Tabelle 15: Baselinecharakteristik der Gruppen 5 und 6	66
Tabelle 16: Transplantationsdaten der Gruppen 5 und 6	67
Tabelle 17: Verteilung der MACE und Follow Up Dauer der Gruppen 1 und 2	68
Tabelle 18: Verteilung der MACE und Follow Up Dauer de5	

Gruppen 3 und 4	69
Tabelle 19: Verteilung der MACE und Follow Up Dauer der Gruppen 5 und 6	69
Tabelle 20: Anzahl der Transplantatverluste und Follow Up Dauer der Gruppen 1 und 2	70
Tabelle 21: Anzahl der Transplantatverluste und Follow Up Dauer der Gruppen 3 und 4	70
Tabelle 22: Anzahl der Transplantatverluste und Follow Up Dauer der Gruppen 5 und 6	70

Zusammenfassung

Einleitung: Vitamin D- und Magnesiummangel sind häufige Komplikationen nach einer Nierentransplantation (NTX) und können mit schlechterem kardiovaskulären (CV)-Outcome und höherer Mortalität assoziiert sein. Magnesium (Mg) könnte einen Einfluss auf den Vitamin D Metabolismus haben und dadurch den Vitamin D-Spiegel beeinflussen. Es fehlen derzeit noch Studien, die diesen möglichen Zusammenhang und dessen Auswirkungen auf die kardiovaskulären Komplikationen, die Transplantatverluste und die Mortalität von nierentransplantierten Personen untersuchen.

Methoden: Bei einer retrospektiven Kohorte von nierentransplantierten Personen (Zeitraum 2005- 2015) wurden innerhalb von 3 Monaten nach der Transplantation der 25(OH)D- und Mg-Spiegel gemessen. Anhand dieser, zu diesem Zeitpunkt gemessenen Werte, wurde die Kohorte in 6 Subgruppen (25(OH)D und Mg normal, 25(OH)D und Mg niedrig, 25(OH)D normal, 25(OH)D niedrig, Mg normal, Mg niedrig) eingeteilt und anschließend auf Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von MACE, Transplantatverlusten und des Überlebens untersucht.

Ergebnisse: Bei der Analyse zeigte sich, dass bei einem Signifikanzlevel von $p < 0,05$ ein hoher 25(OH)D-Spiegel ($>20\text{ng/ml}$) zusammen mit einem hohen Mg-Spiegel ($>0,7\text{mmol/L}$) im Vergleich zu niedrigen Werten der beiden Parameter ($<20\text{ng/ml}$ bzw. $<0,7\text{mmol/L}$) mit einer signifikant geringeren Anzahl von Personen mit einem MACE assoziiert ist (4 bzw. 12; $p=0,036$). Auch ein hoher Mg-Spiegel, ohne Berücksichtigung des 25(OH)D-Spiegels, ist im Vergleich mit einem niedrigen Mg-Spiegel mit signifikant weniger Personen mit einem MACE assoziiert (7 bzw. 24; $p=0,038$). Beim Vergleich zwischen hohen 25(OH)D-Werten und niedrigen, ohne Berücksichtigung von Mg, konnte kein Unterschied in der Anzahl der Personen mit einem MACE gezeigt werden (16 bzw. 15; $p=0,327$). Bei der Analyse der Anzahl von Transplantatverlusten und dem Überleben konnten zwischen den Gruppen kein Unterschied festgestellt werden. Es zeigte sich eine signifikante schwach negative Korrelation zwischen dem Mg- und dem 25(OH)D-Spiegel. ($r=-0,204$; $p < 0,001$), welche vor allem bei Personen mit niedrigem 25(OH)D-Spiegel ($<20\text{ng/ml}$) signifikant war.

Fazit: Ein höherer 25(OH)D-Spiegel hat keinen Vorteil bei der Anzahl der MACE. Zusammen mit einem hohen Mg-Spiegel ist er allerdings mit einer niedrigeren Anzahl an MACE assoziiert. Ein hoher Mg-Spiegel ist ebenfalls mit einer niedrigeren Anzahl an MACE assoziiert. Ein hoher 25(OH)D- und Mg-Spiegel sind nicht mit Vorteilen bei der Anzahl an Transplantatverlusten und dem Überleben assoziiert. Es sind prospektive, multizentrische, klinische Studien und Interventionsstudien notwendig, um diese Thematik genauer erforschen zu können. Besonders mögliche Interaktionen von Mg- und 25(OH)D-Spiegel sollten weiter untersucht werden.

Abstract

Introduction: Vitamin D- and magnesium deficiencies are common complications after kidney transplantation and can be associated with poorer cardiovascular (CV)-Outcome and higher mortality. Magnesium could have an influence on the vitamin D metabolism and thereby influence the vitamin D level. There are currently no studies that investigate this possible association and its effect on cardiovascular complications, transplant losses and mortality in kidney transplant people.

Methods: In a retrospective cohort of kidney transplant people (period 2005 – 2015) the 25(OH)D- and the Mg-level were measured within 3 months after the transplantation. Based on the measured values, the cohort was divided into 6 groups (25(OH)D and Mg normal, 25(OH)D and Mg low, 25(OH)D normal, 25(OH)D low, Mg normal, Mg low) and then examined for differences in the frequency of MACE, transplant losses and survival.

Results: The analysis showed that at a significance level of $p < 0,05$ a high level of 25(OH)D ($> 20 \text{ ng/ml}$) together with a high Mg-level ($> 0,7 \text{ mmol/L}$) compared to low values of the two parameters ($< 20 \text{ ng/ml}$ and $< 0,7 \text{ mmol/L}$) is associated with a significant lower number of people with a MACE (4 and 12; $p = 0,036$). A high Mg-level, without taking the 25(OH)D-level into account, is also associated with a significant lower number of people with MACE than a low Mg-level (7 and 24; $p = 0,038$). When comparing high 25(OH)D-levels and low values, without taking Mg-level into account, no difference could be shown in the number of people with a MACE (16 and 15; $p = 0,327$). When analyzing the numbers of graft losses and the survival no difference between the groups could be found. There was a significant weakly negative correlation between the Mg-level and the 25(OH)D-level ($r = -0,204$; $p < 0,001$), which was particularly significant in people with a low 25(OH)D-level ($< 20 \text{ ng/ml}$).

Conclusion: A higher 25 (OH) D level has no advantage in terms of the number of MACE. Together with a high Mg level, however, it is associated with a lower number of MACE. A high Mg level is also associated with a lower number of MACEs. High levels of 25 (OH) D and Mg are not associated with benefits in the

number of graft losses and survival. Large-scale, multicenter clinical and interventional studies are necessary to investigate this topic in more detail. In particular, the effects of Mg and 25 (OH) D levels together should be further investigated.

1 Einleitung

1.1 Anatomie der Niere

Die Nieren sind parenchymatöse, paarig angelegte, bohnenförmige Organe mit braunroter Farbe. Die Nieren reichen vom 12. Brustwirbelkörper bis zum 3. Lendenwirbelkörper und liegen in der Fossa lumbalis, welche sich im Spatium retroperitoneale befindet. Die Größe und das Gewicht der Nieren sind individuellen Schwankungen unterlegen, wobei sie im Mittel 12 Zentimeter lang, 6 Zentimeter breit, 4 Zentimeter dick und etwa 160 Gramm schwer sind. Oftmals ist die linke Niere dicker und schwerer als die rechte. Bei Fehlbildungen oder fehlender Anlage einer Niere ist die andere meist hypertrophiert.

Bei der äußeren Betrachtung lassen sich 2 Flächen (Facies anterior und posterior), 2 Ränder (Margo lateralis und medialis) und 2 Pole (Extremitas sive Polus superior und inferior) unterscheiden. Am medialen Rand befindet sich eine konkave Einziehung, die Nierenpforte (Hilum renale). Hier treten Blutgefäße, Nerven und das Nierenbecken, welches sich in weiterer Folge zum Ureter verjüngt, in die Niere ein bzw. aus. Die Oberfläche der Niere ist von einer bindegewebigen Haut, der Capsula fibrosa, überzogen. Über dieser Capsula fibrosa legen sich die Nebennieren auf den jeweiligen oberen Pol der Nieren. Zusammen sind die Nebennieren und die Nieren von einem Fettkörper, der Capsula adiposa, umhüllt. Als Abschluss wird diese Capsula adiposa nochmals von einem bindegewebigen Sack, der Fascia renalis, umschlossen. (1)

Bei der Betrachtung einer der Schnittflächen nach einem halbierenden Frontalschnitt kann man im Nierenparenchym im Groben 2 Strukturen unterscheiden. Innen liegt das Nierenmark (Medulla renalis). Das Nierenmark besteht aus 7 - 14 Pyramiden, deren Spitzen (Papillae renales) nach innen gerichtet sind. In diesen Pyramiden liegen die geraden Anteile der Harnkanälchen und die Sammelrohre. Außen kann man die 5 - 7 Millimeter dicke Nierenrinde (Cortex renalis) abgrenzen, in der sich die Nierenkörperchen und die gewundenen Anteile der Harnkanälchen befinden. (1)

Die kleinsten Bauelemente der Niere sind die Nephrone, von denen es in beiden Nieren etwa 2,5 Millionen gibt. Ein Nephron besteht aus einem Nierenkörperchen (Corpusculum renale) und dem Harnkanälchensystem. Das Corpusculum renale besteht aus der Bowman-Kapsel, in die am Gefäßpol ein Bündel aus Kapillarschlingen (Glomerulus) gestülpt ist. Am gegenüberliegenden Harnpol beginnt das Harnkanälchensystem. Dieses setzt sich aus einem Tubulus proximalis (Hauptstück), Tubulus intermedius (Überleitungsstück) und Tubulus distalis (Mittelstück) zusammen. Die geraden Anteile des Haupt- und Mittelstücks und das Verbindungsstück werden zusammen als Henle-Schleife bezeichnet. Über ein kurzes Verbindungsstück wird der produzierte Harn in ein Sammelrohr geleitet. Der Harn aller Nephrone wird im Nierenbecken gesammelt und über den Harnleiter zur Harnblase transportiert. (1)

1.2 Funktion der Niere

Zusammen mit einer komplexen Anordnung des Kapillarsystems ermöglicht das Tubulussystem das Gegenstromprinzip, welches notwendig ist, um einen gewissen osmotischen Konzentrationsgradienten im Tubulussystem aufrechtzuerhalten. Dieser Konzentrationsgradient macht es möglich, durch Sekretion und Resorption bestimmter Substanzen die Urinkonzentration ständig an die Bedürfnisse des Körpers anzupassen. Dadurch können die Nieren ihren vielseitigen Aufgaben nachgehen. Sie dienen der Entfernung wasserlöslicher Endprodukte und toxischer Stoffe, der Regulation des Volumen-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts und erfüllen auch metabolische Aufgaben, wie Gluconeogenese und Proteinabbau. Eine wichtige Rolle kommt den Nieren auch als endokrines Organ zu, in der sie an der Blutbildung (Erythropoietinsynthese) und dem Knochenstoffwechsel (Hydroxylierung von 25-OH-Cholecalciferol zu Calcitriol (Vitamin D3)) beteiligt sind. (2)

1.3 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz, oder auch *Chronic Kidney Disease* (CKD), ist ein weltweites Gesundheitsproblem und die Prävalenz wird aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der zunehmenden Anzahl von Personen mit Diabetes oder arterieller Hypertonie weiter steigen. (3) Im Jahr 2016 lag die CKD

bei einem Ranking der häufigsten Gründe für einen Verlust von Lebensjahren an der 16. Stelle. Prognosen für das Jahr 2040 sehen die CKD in diesem Ranking dann an 5. Stelle. Für Westeuropa wird prognostiziert, dass die chronische Niereninsuffizienz in Zukunft der 8 häufigste Grund für einen Verlust an Lebensjahren sein wird. (4) Derzeit beträgt die weltweite Prävalenz ca. 9,1%. Sie ist in den Jahren 1990 – 2016 um 87% gestiegen und unterliegt starken geographischen Schwankungen. So variiert sie selbst innerhalb von Europa zwischen 4,16% in Zentral- und 7,03% in Osteuropa. In Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika, Grönland) beträgt die Prävalenz zurzeit etwa 6,3%. Länder mit einem niedrigen soziodemographischen Index (SDI) leiden besonders unter der steigenden Prävalenz der CKD. In diesen Ländern sind zunehmend jüngere Personen (Peak bei 60 – 64 Jahren) betroffen, während in Ländern mit hohem SDI vor allem ältere Personen (Peak bei 75 – 79 Jahren) betroffen sind. (5)

Die glomeruläre Filtrationsrate nimmt im Verlauf des Lebens zunächst zu, bis sie in der zweiten Lebensdekade ihr Maximum von ca. 140 ml/min/1,73m² erreicht hat und ab dem 40. Lebensjahr wieder beginnt abzunehmen. Durchschnittlich nimmt sie dann um ca. 8 ml/min/1,73m² pro Lebensjahrzehnt ab. Dieser Verlust ist häufig auf hämodynamische (Abnahme der glomerulär-kapillären Flussrate, Abnahme des Widerstandes in afferenten Arteriolen) und strukturelle (Abnahme der Nierenmasse) Veränderungen zurückzuführen. Zusätzlich zu dieser natürlichen Abnahme der Nierenfunktion im Laufe des Lebens, kommt es bei einigen Personen zu einer beschleunigten Abnahme der GFR. Gründe für diesen beschleunigten Verlust von Nierenfunktion können eine arterielle Hypertonie, Diabeteserkrankungen, ein Nikotinabusus oder auch eine Dyslipidämie sein. (6)

Die häufigsten Ursachen für die Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz sind eine Diabeteserkrankung, arterielle Hypertonie, primäre und sekundäre Glomerulonephritiden, interstitielle Nephritis, polyzystische Nierenerkrankungen und Systemerkrankungen wie zum Beispiel Lupus Erythematoses, Sarkoidose oder Vaskulitiden. Bei ca. 8% der PatientInnen mit einer CKD kann die Grunderkrankung nicht identifiziert werden. (7)

In den *KDIGO Guidelines 2012* ist die CKD definiert als eine Nierenschädigung die über mehr als 3 Monate besteht und die sich durch eine erhöhte Albuminausscheidung, eine verringerte Nierenfunktion oder Auffälligkeiten in einer histologischen Untersuchung oder einer Bildgebung manifestieren kann. (8)

Um den Schweregrad einer CKD festzulegen, wird die Nierenfunktion anhand der glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt und in 5 Stadien eingeteilt. Die Bestimmung der GFR kann durch eine Berechnung der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Harn genau ermittelt werden. Da das Harnsammeln im klinischen Alltag oft unpraktikabel und das Ergebnis durch Fehler bei der Sammlung störanfällig ist, wird sie weitaus häufiger durch eine Formel geschätzt und als *estimated GFR* (eGFR) bezeichnet. (3) Wenn es keinen weiteren Hinweis auf einen Nierenschaden gibt, werden erst ab Stadium G3a ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) die Kriterien einer CKD erfüllt. (8)

Ein weiteres Kriterium, das zur Bestimmung des Schweregrads einer chronischen Niereninsuffizienz herangezogen wird, ist die Albuminausscheidung über den Harn. Diese kann mittels 24-Stunden-Sammelharn oder Spontanharn bestimmt werden. (8) Sie ist der wichtigste Risikofaktor für ein Fortschreiten der CKD und wird in 3 Stadien eingeteilt. Die Albuminausscheidung im Harn wird häufig in Zusammenhang mit der Kreatininkonzentration im Harn gesetzt und in mg/g Kreatinin angegeben. Dieser Wert wird als Albumin-Kreatinin-Ratio (AKR) bezeichnet und ist ab Werten von $>30 \text{ mg/g}$ pathologisch. Werte von $30 - 300 \text{ mg/g}$ werden als Mikroalbuminurie bezeichnet und sind Frühsymptome von diabetischen oder hypertensiven Nierenschädigungen. (7) Anhand der GFR, der Albuminausscheidung und der Grunderkrankung wird die CKD klassifiziert und in Stadien eingeteilt. Die Grunderkrankung wird unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen, familiärer Belastung, Medikamentenanamnese, histologischen Untersuchungen und Bildgebungen bestimmt. (8) Durch diese Einteilung in Stadien lässt sich eine Prognosetabelle anfertigen, in der das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und ein Fortschreiten der Erkrankung abgelesen werden kann (Tabelle 1).

			Albuminurie Stadium		
			A1	A2	A3
Stadium	Funktionseinschränkung	GFR	<30mg/g	30-300mg	>300mg/g
G1	keine	>90			
G2	geringgradig	60-90			
G3a	gering- bis mittelgradig	45-60			
G3b	mittel- bis hochgradig	30-45			
G4	hochgradig	15-30			
G5	Nierenversagen	<30			

Tabelle 1: Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und Progression bei chronischer Niereninsuffizienz; GFR in ml/min/1,73m², Albuminurie Stadium nach AKR; adaptiert nach Sourij et al. (9) grün: geringes Risiko; gelb: mäßiges Risiko; orange: hohes Risiko; rot: sehr hohes Risiko;

PatientInnen, die unter einer fortschreitenden chronischen Niereninsuffizienz leiden, haben ein höheres Risiko für Komplikationen wie Anämie, Dyslipidämie, Knochenstoffwechselstörungen und nicht zuletzt kardiovaskuläre Erkrankungen. (3) Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 zeigte, dass Personen, die unter einer CKD im Stadium 3 leiden, ein doppelt so hohes Risiko haben, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben als Menschen ohne Nierenfunktionseinschränkungen. (10) Bei dialysepflichtigen Personen sind kardiovaskuläre Erkrankungen sogar die häufigste Todesursache. Daher ist es besonders wichtig Patientinnen und Patienten mit einer CKD frühzeitig zu erkennen und ihnen eine entsprechende Behandlung zukommen zu lassen. (11)

1.4 Therapie der chronischen Niereninsuffizienz

Die Therapie der chronischen Niereninsuffizienz richtet sich nach dem Stadium und der Ursache der Erkrankung. Wichtig sind immer eine Diagnosestellung, ein frühzeitiger Therapiebeginn und die Behandlung einer möglichen renalen Grunderkrankung. (7) Eine gute Therapie einer CKD sollte immer eine Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren beinhalten. Dies kann beispielsweise durch Lifestyle-Veränderungen oder medikamentös durch Statine oder Blutdruckmedikamente erreicht werden. Weiters sollte eine möglicherweise

vorliegende Albuminurie durch ACE-Hemmer oder Angiotensin II-Rezeptor-Blocker kontrolliert werden. (12) Eine Kombination von den beiden Wirkstoffen sollte nicht als Therapie genutzt werden, da diese Kombinationstherapie im Vergleich mit einer Monotherapie ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens hat. (13) Augenmerk muss auch auf die Vermeidung von nephrotoxischen Substanzen (bspw. Antibiotika) und die Anpassung von Medikamentendosen an die eGFR gelegt werden. Personen mit chronischer Niereninsuffizienz sollten regelmäßig auf mögliche Komplikationen einer CKD, wie Hyperkaliämie, metabolische Azidose, sekundärem Hyperparathyreoidismus oder Anämie untersucht und diese Komplikationen gegebenenfalls therapiert werden. (12)

Bei Progression der chronischen Niereninsuffizienz sollte ab Stadium 4 eine Nierenersatztherapie vorbereitet werden und ab Stadium 5 muss diese dann durchgeführt werden. Als Nierenersatztherapie stehen die Hämodialyse (inklusive Hämofiltration und Hämodiafiltration) oder die Peritonealdialyse zur Verfügung. Die beste Behandlung einer terminalen Niereninsuffizienz ist aber die Nierentransplantation. (7)

Da es sich, vor allem in Industriestaaten, bei PatientInnen mit ESKD häufig um ältere Personen mit vielen Komorbiditäten handelt kann allerdings nur ein geringer Prozentsatz der dialysepflichtigen Personen auf die Warteliste für eine Nierentransplantation gesetzt werden. In den meisten Ländern sind dies unter 30%. Hinzu kommt, dass es einige Kontraindikationen gibt, welche auch junge Personen betreffen können und, dass die Nachfrage nach Transplantaten noch immer das Angebot übersteigt. (14)

1.5 Nierentransplantation

Seit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation im Jahr 1954, entwickelt sich die Transplantationsmedizin immer weiter und eine Nierentransplantation ist mittlerweile die Therapie der Wahl bei einer CKD im Stadium 5 – in der Fachsprache auch end-stage kidney disease genannt (ESKD). (14) Sie ist den anderen Nierenersatztherapien, wie der Hämodialyse oder der Peritonealdialyse, in der Lebenserwartung und der Lebensqualität überlegen. (15)

Jede Person mit progressiver CKD oder ESKD sollte über die Möglichkeit einer Nierentransplantation aufgeklärt werden. Aber nicht jede/r, bei der/m eine Nierentransplantation nötig wäre, ist auch dafür geeignet. Daher wird vor der Reihung auf eine Warteliste jede/r genau auf Kontraindikationen untersucht. Diese Untersuchungen beinhalten eine Reihe von laborchemischen Tests, Bildgebungen, fachärztlichen Begutachtungen und auch ein psychosoziales Assessment. Es empfiehlt sich bei potenziellen TransplantationspatientInnen 6-12 Monate vor dem erwarteten Dialysebeginn mit diesen Untersuchungen zu starten. Typische Kontraindikationen für eine Transplantation sind zum Beispiel chronische Infektionen, aktive Malignome, schwere Herz- oder Lungenerkrankungen oder auch eine instabile psychiatrische Erkrankung. Diese genaue Evaluierung der Transplantationstauglichkeit ist nötig, um perioperative Komplikationen zu minimieren und die Erfolgchancen der Transplantation zu maximieren. Diese genaue Evaluierung hat, wie bereits erwähnt, zur Folge, dass häufig unter 30% der dialysepflichtigen PatientInnen auf eine Warteliste gesetzt werden kann. (14)

Bei der Durchführung einer Nierentransplantation gibt es 2 Möglichkeiten ein Spenderorgan zu bekommen. Es gibt die Leichenspende, bei der die Niere von einem verstorbenen Menschen entnommen wird, und die Lebendspende, bei der eine der zwei Nieren einer gesunden Person entnommen wird. (7)

Bei jeder Nierentransplantation, eventuell ausgenommen sind Spenden zwischen identischen Zwillingen, ist eine Immunsuppression bei der/m OrganempfängerIn notwendig, um Abstoßungsreaktionen gegen das Transplantat zu verhindern. Wenn möglich, sollte eine Induktionstherapie bereits vor der Transplantation durchgeführt werden, dies ist zum Beispiel bei geplanten Lebendspenden möglich. Sollte die Möglichkeit einer vorzeitigen Induktionstherapie nicht bestehen, so sollte sie während oder spätestens direkt nach der Transplantation gestartet werden. Als Präparate für eine Induktionstherapie stehen Interleukin-2 Rezeptor Antagonisten (Basiliximab, Daclizumab) oder Antithymozytenglobuline (Thymoglobulin) zur Verfügung. Der Nutzen einer solchen Therapie besteht darin, das Risiko einer akuten Abstoßung zu reduzieren und die notwendige Dosis nachfolgender Immunsuppressiva eventuell zu verringern. (16)

Anschließend an die Induktionstherapie sollte eine Erhaltungstherapie etabliert werden. Hierfür stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, die alle über unterschiedliche Wege die Aktivierung oder die Proliferation von T-Zellen inhibieren und dadurch immunsuppressiv wirken. Zu diesen Wirkstoffen zählen Calcineurininhibitoren (CNI), Kortikosteroide, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und *Mammalian target of rapamycin* – Inhibitoren (mTORi). (17) Laut Guidelines besteht eine optimale Therapie aus der Kombination mehrerer Präparate. Die Kombination, die am häufigsten verwendet wird, besteht aus einem CNI, MMF und Kortikosteroiden. In den ersten 3 Monaten nach einer Nierentransplantation ist das Risiko für eine akute Abstoßung am höchsten, daher sollte in dieser Zeit eine ausreichend hohe Dosis von Immunsuppressiva verwendet werden. Bei stabilen PatientInnen kann die Dosis anschließend schrittweise reduziert. Da die meisten Immunsuppressiva eine geringe therapeutische Breite haben, sollte bei bestimmten Medikamenten (CNI, MMF, mTORi) der Wirkstoffspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um eine Toxizität aufgrund hoher Dosierungen zu verhindern. Die Nachteile der Immunsuppression bestehen in einer erhöhten Infektanfälligkeit der PatientInnen und einem erhöhten Malignomrisiko. Weiters kommt es häufiger zu gastrointestinalen Nebenwirkungen (Diarrhoe), Diabeteserkrankungen, Wundheilungsstörungen, erhöhter Proteinurie oder Bluthochdruck. (16, 17)

In Österreich wurden im Jahr 2019 in Graz 73, in allen Transplantationszentren zusammen 386, Nierentransplantationen durchgeführt, davon waren 77 Lebendspenden. Insgesamt wurden in Österreich im selben Jahr 90 Transplantationen nach Lebendspenden durchgeführt, der Anteil der Nierentransplantation an den Lebendspenden lag also bei 85,5%. Am 31.12.2019 waren 631 Personen auf der Warteliste für eine Spenderniere angeführt. (18)

1.5.1 Kardiovaskuläres Risiko nach Nierentransplantation

Personen mit einer ESKD haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres (CV) Risiko. Bei HämodialysepatientInnen ist beispielsweise die kardiovaskuläre Mortalität 10 – 20-mal höher als bei gesunden Menschen. Eine Nierentransplantation ist, wie bereits erwähnt, die beste Behandlungsmethode einer ESKD. Sie bringt deutliche Vorteile in der Lebensqualität und reduziert auch das CV-Risiko der PatientInnen. Dennoch haben Personen nach einer

Nierentransplantation noch immer ein höheres CV-Risiko als eine im Alter und Geschlecht vergleichbare gesunde Population. (19) So sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache von nierentransplantierten PatientInnen und auch die häufigste Ursache für einen Transplantatverlust. (20) Das Risiko, an einer CVD zu versterben, steigt mit der Zeit nach der Transplantation an. (19) So zeigte eine Studie, die über 19000 Nierentransplantation auswertete, dass 18,3% der Todesfälle innerhalb des ersten Jahres auf CV-Ereignisse zurückzuführen waren. Kombiniert man die CV-Todesfälle und die cerebrovaskulären Todesfälle, so waren diese Ereignisse für 22,9% der Todesfälle innerhalb eines Jahres verantwortlich. (19, 21) Dieser Wert steigert sich bei einer längeren Beobachtungszeit auf 31%. (22)

Eine Ursache für das erhöhte CV-Risiko von nierentransplantierten Person ist die hohe Prävalenz von klassischen CV-Risikofaktoren in dieser Gruppe. Dazu zählen Diabetes, Hypertonus, Dyslipidämie oder auch ischämische Herzerkrankungen, die bereits vor der Nierentransplantation vorhanden waren. Aber auch einige transplantationsspezifische Komplikationen tragen zu dem erhöhten CV-Risiko bei. (19)

Ein wichtiger Grund ist die Entwicklung eines Post Transplant Diabetes Mellitus (PTDM), welche nach einer Nierentransplantation häufig auftritt. Nach 3 Jahren beträgt die kumulative Inzidenz von PTDM zwischen 24% und 42%. (19, 22) Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM ist die immunsuppressive Medikation. Weiters zählen ein höheres Alter, Übergewicht, familiäre Belastung und virale Infektionen (Cytomegalievirus) dazu. PatientInnen mit einem PTDM haben ein bis zu 3-mal höheres Risiko an einer CV-Erkrankung zu versterben als Personen ohne PTDM. (19)

Ein weiterer Grund für das erhöhte CV-Risiko nach einer Nierentransplantation sind immunsuppressive Medikamente. Neben Glucocorticoiden weisen auch CNI Nebenwirkungen auf, die das kardiovaskuläre System beeinträchtigen können. CNI erhöhen sowohl über Vasokonstriktion als auch über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-System, den arteriellen Blutdruck. (19) Ein Absetzen von CNI nach einer initialen Phase führt allerdings zu einem erhöhten Risiko für späte Abstoßungsreaktionen und einem möglichen Nachteil im Überleben des

Transplantats. (19) Mögliche Abhilfe könnten mTORi schaffen. In Studien konnte gezeigt werden, dass der Wechsel von CNI auf mTORi 3 – 6 Monate nach der Transplantation eine Verbesserung der Nierenfunktion als auch des Blutdrucks nach sich zog. Trotz eines erhöhten Risikos für akute Abstoßungsreaktionen scheint dieser Weg relativ sicher zu sein. (19, 23)

Um das CV-Risiko nach Nierentransplantationen zu senken sollten Strategien angewendet werden, die sowohl die klassischen CV-Risikofaktoren (Hypertonus, Übergewicht, Dyslipidämie) als auch transplantationsspezifische Komplikationen (PTDM, Immunsuppressive Medikamente) berücksichtigen und bestmöglich behandeln. (19)

1.6 Transplantatverlust

Wenn die Funktion eines Nierentransplantats nachlässt und der/die PatientIn wieder dialysepflichtig wird, eine neuerliche (präemptive) Nierentransplantation durchgeführt wird oder der/die PatientIn verstirbt, wird das als Transplantatverlust oder Allograft Loss bezeichnet. (24) In 50% dieser Fälle ist der Tod der Person ursächlich für den Transplantatverlust. Bei den PatientInnen die wieder dialysepflichtig werden oder sich einer erneuten Nierentransplantation unterziehen müssen ist die häufigste Ursache die chronische Transplantatinsuffizienz – chronic allograft injury (CAI)-, gefolgt von der akuten Abstoßungsreaktion und dem Wiederauftreten der renalen Grunderkrankung. Häufige Ursachen für eine CAI sind arterielle Hypertonie, Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren oder eine chronische Antikörper vermittelte Abstoßungsreaktion. (16)

In den letzten Jahren gab es beträchtliche Fortschritte bei den Kurzzeiterfolgen von Nierentransplantationen, hinsichtlich der später stattfindenden Transplantatverluste gab es in den letzten 15 Jahren hingegen nur geringe Entwicklungen. (25) Dies hat zur Folge, dass im Jahr 2011 in den USA 4,7% der neuen DialysepatientInnen nierentransplantierte Personen waren, bei denen das transplantierte Organ versagte. Eine neuerliche Dialysepflichtigkeit stellt auch einen Risikofaktor dar. So haben diese Personen im Vergleich zu anderen, bei denen das Transplantat noch suffizient arbeitet, ein höheres Sterberisiko und

eine geringere Lebensqualität. (26) Einzelne Studien weisen auch darauf hin, dass sie im Vergleich zu DialysepatientInnen, die noch nicht transplantiert wurden, eine höheres Mortalitätsrisiko aufweisen. (27) Allerdings gibt es auch Studien, die zwischen diesen beiden Gruppen keine Unterschiede in der Mortalität nachweisen konnten. (26, 28)

Zuletzt wurde intensiv an der Verbesserung des Langzeit-Outcomes von Nierentransplantationen gearbeitet. Ein Faktor, der Aufsehen erregte, war das Medikament Belatacept. Diese Fusionsprotein zeigte im Vergleich zu Cyclosporin eine 43%-ige Reduktion der Todes- und Allograft-Loss-Fälle nach 7 Jahren. Allerdings zeigte sich auch eine höhere Rate an akuten Abstoßungsreaktionen. Weiters kann das Medikament aufgrund der Gefahr einer Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung nur bei EBV-seropositiven Personen verwendet werden. (29)

Die *Paris Transplant Group (PTG)* hat einen Algorithmus entwickelt, mit dem das Risiko eines Patienten oder einer Patientin für eine CAI berechnet werden kann. Bei diesem Algorithmus, iBox genannt, werden verschiedene Faktoren berücksichtigt. Zu den berücksichtigten Faktoren zählen die Zeit seit der Transplantation (in Monaten), die eGFR, die Proteinurie in g/g Kreatinin, die Konzentration von anti-Human Leukocyte Antigen (HLA) – Spender spezifischen Antikörpern und verschiedene histopathologische Merkmale (Glomerulitis, peritubuläre Kapillaritis, interstitielle Entzündung, Tubulitis, Glomerulopathie, interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie). Die histopathologischen Merkmale werden anhand ihres BANFF-Scores in die Berechnung miteinbezogen. In einer Studie zeigte sich der iBox gegenüber anderen Tools zur Risikovorhersage überlegen. Die Entwickler erhoffen sich dadurch, RisikopatientInnen für eine CAI frühzeitig zu erkennen und dementsprechend regelmäßig kontrollieren und gegebenenfalls behandeln zu können. (25)

1.7 Vitamin D

Als das Vitamin D im 20. Jahrhundert entdeckt wurde, hielt man es zunächst für ein Vitamin, mittlerweile wird es aber als Steroidhormon bezeichnet. (30) Die Idee eines, für die damalige Zeit, neuen Vitamins hatte erstmals Elmer McCollum. Er fand in einem Experiment heraus, dass Lebertran, in dem das Vitamin A durch Oxidation zerstört wurde, weiterhin Rachitis bei Hundewelpen heilen konnte. Die Vorarbeit für das Experiment von McCollum leistete Edward Mellanby, der einen ähnlichen Versuch durchführte. (31, 32) Er fütterte Hundewelpen, die nur in einem Innenraum gehalten wurden, mit normalem Lebertran, welcher viel Vitamin A enthält, und beobachtete, dass diese Hundewelpen nicht an Rachitis erkrankten. Er hielt es für möglich, dass das Vitamin A im Lebertran für diesen Effekt verantwortlich war. Durch die Arbeit von McCollum wurde aber klar, dass Lebertran auch ohne Vitamin A eine positive Wirkung auf Rachitis hatte. Elmer McCollum nannte diesen damals noch unbekanntem Faktor Vitamin D. (33)

Durch weitere Studien, die zeigten, dass Rachitis bei Kindern durch Sonnenlicht oder künstliches UV-Licht geheilt werden konnte, wurde die Idee des Vitamin D immer klarer. Dennoch dauerte es bis 1932, bis die Vitaminstruktur identifiziert werden konnte. Askew et al. gelang es Vitamin D₂ und somit das erste Vitamin D zu isolieren. (33)

Die Struktur von Vitamin D₃ wurde erstmals 1937 von Windaus und Bock identifiziert. Ein wichtiger Schritt hin zu der Ansicht, dass Vitamin D ein Prohormon und kein richtiges Vitamin ist, war die Arbeit von Esvelt et al. (34) Sie konnten 1978 beweisen, dass Vitamin D₃ durch Bestrahlung von 7-Dehydrocholesterol in der Haut entsteht. (33)

Bis in die Gegenwart wird intensive Forschung über die Funktionen von Vitamin D betrieben. Neue Studien zeigen, dass es nicht nur bei Skeletterkrankungen und dem Mineralhaushalt eine wichtige Rolle spielt, sondern auch bei kardiovaskulären Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Neoplasien oder dermatologischen Erkrankungen. (35)

1.7.1 Metabolismus von Vitamin D

Bei Vitamin D handelt es sich um ein Steroidhormon, welches in unterschiedliche Klassen eingeteilt wird. Die zwei Hauptformen sind jedoch Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und Vitamin D₃ (Cholecalciferol), diese beiden Formen unterscheiden sich nur durch eine zusätzliche Seitenkette beim Ergocalciferol. (36, 37) Vitamin D₂ entsteht durch Bestrahlung von Ergosterol (Provitamin D₂) mit UVB und kommt in Pflanzen wie Hafer oder Pilzen vor und kann durch den Verzehr von diesen aufgenommen werden. (37) Vitamin D₃ kommt ebenfalls in Nahrungsmitteln, wie beispielsweise Lebertran und Fisch vor, der größte Teil entsteht aber durch die Bestrahlung der Haut mit Ultraviolettstrahlung mit einer Wellenlänge von 280 – 315nm (UVB). (35)

Wenn Vitamin D mit der Nahrung zugeführt wird, wird es zusammen mit anderen Nahrungsfetten im Dünndarm aufgenommen, mittels Chylomikronen zur Leber transportiert und dort dem weiteren Metabolismus zugeführt. (30, 36)

Die Entstehung des endogen produzierten Vitamin D₃ beginnt in der Leber, wo aus dem Ausgangsstoff Cholesterin das 7-Dehydrocholesterin (Provitamin D₃) hergestellt wird. Mit dem Vitamin D-bindenden-Protein (VDBP) wird das Provitamin D₃ in die Epidermis transportiert, wo unter der Bestrahlung mit UV-Licht (Wellenlänge 280-315 nm) das Prävitamin D₃ (Präcalciferol) entsteht. Dieses Präcalciferol isomerisiert spontan zu Vitamin D₃ (Cholecalciferol). Cholecalciferol wird schlussendlich mit dem Vitamin D binding protein (VDBP) wieder zur Leber zurücktransportiert und dort dem weiteren Metabolismus, der Veränderung hin zur aktiven Form, zugeführt. (30, 35, 36)

Der Produktion von Vitamin D₃ in der Haut sind einige natürlich Grenzen auferlegt. Alles, was die Anzahl der UVB-Photonen, die auf die Haut treffen, verringert hat einen Einfluss auf die Bildung von Vitamin D₃. So verringert beispielsweise Melanin die Produktion von Vitamin D. Eine Sonnencreme mit einem Lichtschutzfaktor von 8 reduziert die Vitamin D₃-Produktion sogar um bis zu 95%. (38)

Auch die Höhenlage, in der man sich aufhält, dürfte eine Rolle bei der Produktion von Vitamin D₃ spielen. So konnte gezeigt werden, dass auf 5300 Höhenmeter 4-

mal so viel Prävitamin D3 gebildet wurde, wie im selben Breitengrad auf 1400 Höhenmeter. (38)

Ein weitere wichtiger Faktor ist die Tageszeit der Sonnenexposition. Vor 08:00 Uhr bzw. nach 16:00 wurde bei einem Versuch in Boston kein Prävitamin D3 gebildet. (38)

Studien zeigen auch, dass Menschen während der Wintermonate nur ausreichend Vitamin D3 produzieren können, wenn sie sich an Orten aufhalten, die unterhalb des 35. Breitengrades liegen. Die Ursache dafür dürfte sein, dass die Sonnenstrahlen an Orten oberhalb des 35. Breitengrades in den Wintermonaten schräger auf die Erde treffen und deswegen einen längeren Weg durch die Ozonschicht zurücklegen müssen. Dadurch gelangen nicht so viele UVB Photonen auf die Erdoberfläche. (37, 38)

Egal, ob das Vitamin D durch die Nahrung aufgenommen wird (D2) oder durch Sonneneinstrahlung in der Haut entsteht (D3), beide Formen sind biologisch inaktiv und müssen durch 2 weitere Schritte aktiviert werden. (30) Der erste Schritt hin zur aktiven Form findet in der Leber statt, wo durch die Vitamin D 25-Hydroxylase das Calcidiol, oder auch 25-Hydroxy Vitamin D (25(OH)D), entsteht. (35, 36) Das neu entstandene 25(OH)D wird mittels VDBP in die Niere transportiert, wo eine erneute Hydroxylierung, diesmal durch die 1- α -Hydroxylase, stattfindet und die biologisch aktive Form, das Calcitriol oder auch 1- α -25-Dihydroxy Vitamin D (1,25(OH)₂D), entstehen lässt. Diese Hydroxylierung findet in den Mitochondrien der Pars convoluta des Tubulus proximalis statt. Von der Niere aus wird das Calcitriol schlussendlich durch das VDBP in alle Gewebe mit einem Vitamin D-Rezeptor (VDR) transportiert. (35) In Abbildung 1 ist die Biosynthese des Calcitriols dargestellt.

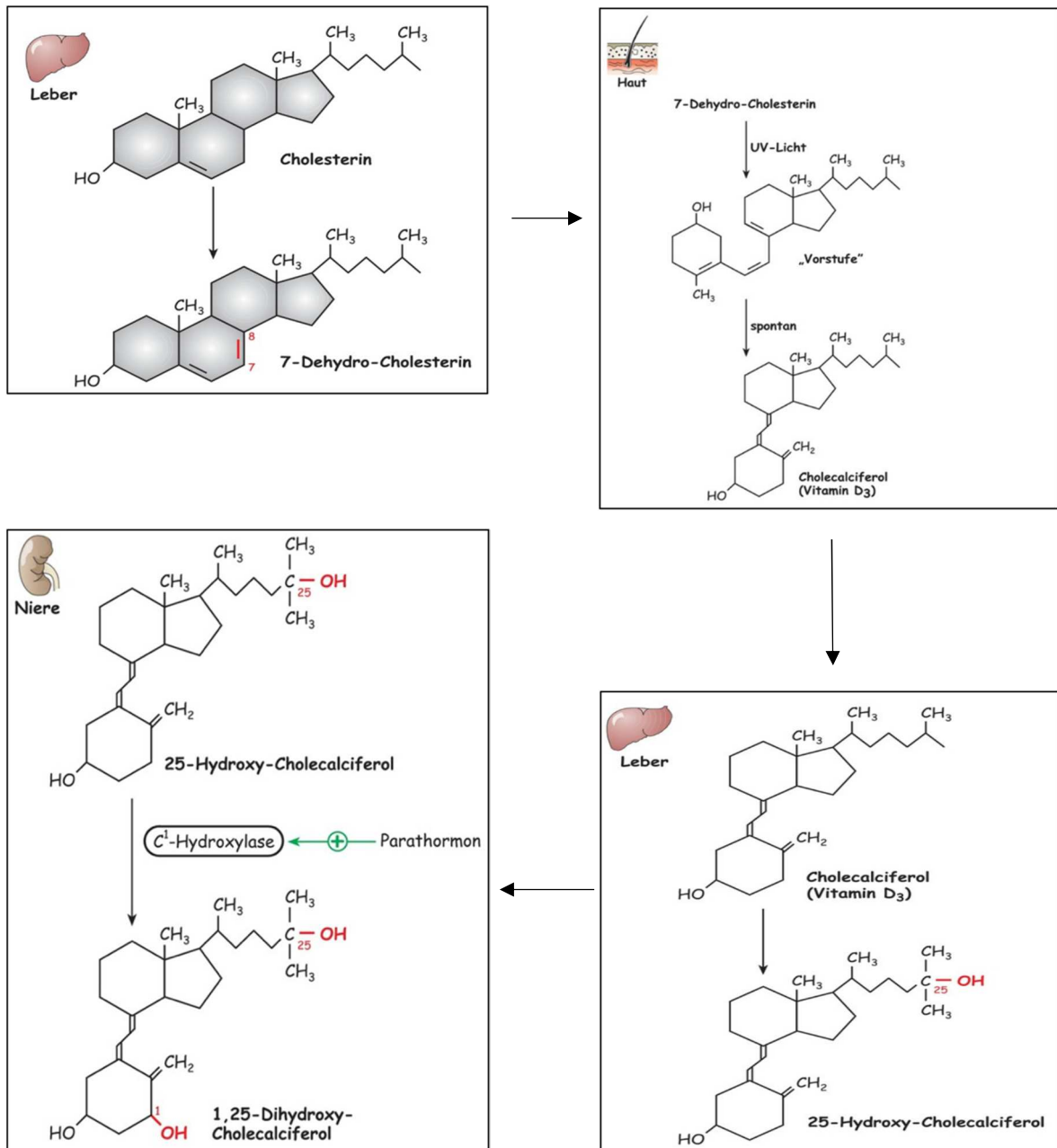


Abbildung 1: Biosynthese des Calcitriols; nach Horn (2019) (39)

Der Abbau von Calcitriol wird durch die 24-Hydroxylase mittels einer Hydroxylierung eingeleitet. Danach folgen eine Reihe von Oxidationen, die zu Spaltungen an den Seitenketten führen, und Konjugationen mit Glucuronsäure. (40) Die dadurch entstehenden Verbindungen werden über die Galle ausgeschieden. Die renale Ausscheidung macht nur einen kleinen Teil (<5%) aus. Calcidiol wird über denselben Weg ausgeschieden. (30)

Die verschiedenen Zwischenstufen bei der Bildung der aktiven Form von Vitamin D haben sehr unterschiedliche Plasma-Halbwertszeiten. Sie reicht von 3 – 5 Stunden beim Calcitriol bis hin zu 3 Wochen beim Calcidiol, weshalb dieses auch einen guten Überblick über den Vitamin D-Status geben kann und als Biomarker des Vitamin D-Status anerkannt ist. (30, 35, 36)

1.7.2 Regulation des Calcitriolspiegels

Aufgrund der vielfältigen Effekte auf den menschlichen Körper ist es wichtig, dass die Bioverfügbarkeit von Calcitriol gut reguliert werden kann. Dies wird durch eine Reihe von positiven und negativen Feedback-Mechanismen gewährleistet, die die Aktivitätsniveaus der beiden wichtigsten Enzyme, 1- α -Hydroxylase und 24-Hydroxylase, kontrollieren. Zu den wichtigsten Regulatoren der Enzyme zählen die Plasmakonzentrationen von Calcium und Phosphat, der Parathormonspiegel und die Menge von Calcitriol selbst. (30, 41)

Durch einen niedrigen Calciumspiegel im Serum wird die Produktion von Parathormon (PTH) in den Nebenschilddrüsen aktiviert. Das PTH stimuliert die Transkription der 1- α -Hydroxylase und sorgt somit für die vermehrte Bildung von 1,25(OH)₂D. Das entstehende Calcitriol supprimiert wiederum die Produktion von PTH und der 1- α -Hydroxylase. Die Steuerung der Aktivität der 24-Hydroxylase verhält sich genau reziprok, sie wird von Calcitriol stimuliert und von PTH gehemmt. (41)

Ein weiterer Faktor, der in der Regulierung des Calcitriolspiegels eine Rolle spielt, ist der *Fibroblast growth factor 23* (FGF23). Bei einer Hyperphosphatämie wird vermehrt FGF23 ausgeschüttet, dies führt zu einer verminderten Bildung von 1- α -Hydroxylase und einer vermehrten Aktivität der 24-Hydroxylase. Der FGF23 senkt also den Calcitriolspiegel. (41)

1.7.3 Funktionen von Vitamin D

Um seinen Aufgaben im menschlichen Organismus nachkommen zu können, muss Calcitriol zunächst eine Bindung mit dem Vitamin-D-Rezeptor (VDR) eingehen. (40) Der VDR stammt aus der Gruppe der Steroidrezeptoren und befindet sich im Zytosol. Nach der Verbindung von 1,25(OH)₂D mit dem VDR

bildet der entstandene Komplex ein Heterodimer mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) und gelangt in den Zellkern. Dort lagert sich das Heterodimer an die *Vitamin-D-response-elements* (VDRE) der Zielgene an und beeinflusst so deren Expression positiv oder negativ. (30, 35) Die genaue Regulierung der Genexpression erfolgt mit Hilfe von verschiedenen Coaktivatoren und Corepressoren, die sich an das Heterodimer aus VDR und RXR anlagern. (30) Der VDR konnte mittlerweile in beinahe allen Zelltypen nachgewiesen werden, was dazu führte, dass man von der Ansicht abwich, dass die Aufgaben von Vitamin D auf die Calcium- und Phosphathomöostase und den Knochenstoffwechsel beschränkt sei. (35) Insgesamt werden etwa 3% des menschlichen Genoms indirekt oder direkt von Vitamin D reguliert. (42) Zu den neu entdeckten Funktionen zählen beispielsweise Rollen in der Zellproliferation und Differenzierung, dem angeborenem und erworbenem Immunsystem und der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen. (30)

1.7.3.1 Vitamin D im Calcium- und Phosphathaushalt und Knochenstoffwechsel

Zu den wichtigsten Aufgaben von Calcitriol zählt es, die Calcium- und Phosphathomöostase aufrecht zu erhalten. (35) Um diesen Aufgaben nachzukommen wirkt 1,25(OH)₂D in 3 Organen, dem Darm, der Niere und den Knochen. (30)

Die Aufnahme von Calcium findet zu 90% im Dünndarm und zu 10% im Dickdarm statt. (43) Von dem im Dünndarm resorbierten Calcium werden 70-80% im Ileum aufgenommen, da dort die Verweildauer der Nährstoffe bis zu 10-mal länger ist als in den anderen Dünndarmabschnitten. (43–45) Die Aufnahme von Calcium aus dem Darm zählt zu den am längsten bekannten Aufgaben des Vitamin D, da bereits 1937 Nicolaysen in Ratten nachweisen konnte, dass die enterale Calciumresorption von Calcitriol abhängig ist. Spätere arbeiten zeigten dann, dass bei einem Mangel an Vitamin D die Calciumresorption sogar um bis zu 75% verringert sein kann. (44)

Für die Calciumresorption im Darm stehen 2 Mechanismen zur Verfügung. Es gibt den aktiven transzellulären Transport und den parazellulären Transport. (45)

Der aktive transzelluläre Transport läuft in drei Schritten ab. Zunächst erfolgt die Aufnahme des Calciums aus dem Darmlumen in das Zytosol der Enterozyten. Der Transport in die Zelle erfolgt durch einen speziellen Calciumkanal, der sich im apikalen Epithel befindet und als TRPV6 bezeichnet wird. Befindet sich das Calcium in der Zelle, erfolgt als nächster Schritt der Transport durch das Zytosol. Der Mechanismus dieses Transports ist noch nicht vollständig geklärt. Es scheint aber möglich, dass Calcium im Inneren der Zelle an Calbindin-D_{9k} und andere Calcium-bindende-Proteine bindet und durch das Zytosol transportiert wird. Ein weiterer möglicher Transportweg besteht darin, dass das Calcium vom Endoplasmatischen Retikulum aufgenommen wird und zu der baserolateralen Membran der Enterozyten gebracht wird. An dieser baserolateralen Membran findet der dritte und letzte Schritt der Calciumresorption statt. Dabei handelt es sich um einen Schritt der Energie benötigt. Durch die Plasma Membran Calcium ATPase 1b (PMCA1b) wird das aufgenommene Calcium dem Blutstrom zugeführt. (30, 44, 45)

Der Einfluss von Vitamin D auf die aktive intestinale Calciumresorption beruht darauf, dass die Expression von TRPV6, Calbindin-D_{9k} und PMCA1b durch Calcitriol gesteigert wird. Also hat Vitamin D einen Einfluss auf alle 3 Schritte und somit auf die gesamte Calciumaufnahme im Darm. So konnte beispielsweise bei einem Versuch mit Hühnern gezeigt werden, dass die Calciumresorption bereits 2-4 Stunden nach der Gabe von Vitamin D signifikant erhöht war. Da bei knock-out Mäusen, bei denen die Expression von TRPV6 bzw. Calbindin-D_{9k} ausgeschaltet wurde, weiterhin transzellulärer Calciumtransport nachgewiesen werden konnte, ist davon auszugehen, dass es auch eine transzelluläre Calciumresorption gibt, die durch andere Calciumkanäle und calciumbindende Proteine stattfindet. (45)

Der zweite Weg über den Calcium aus dem Darm aufgenommen werden kann ist der parazelluläre Transport. Dieser Transportweg findet vor allem bei höheren Calciumkonzentrationen (>2 – 6 mmol/l) im Darmlumen statt und wird über tight junctions und andere Strukturen im interzellulären Raum abgewickelt. (45) Es gibt Hinweise dafür, dass Vitamin D die Permeabilität von tight junctions erhöhen und somit die parazelluläre Calciumaufnahme unterstützen könnte. (46) Der genaue

Mechanismus dieses Transportweges und der Einfluss von Vitamin D auf ebendiesen sind noch sehr unklar und bedürfen weiterer Forschungsarbeit. (45)

Die intestinale Phosphataufnahme findet ebenfalls über einen transzellulären und einen parazellulären Weg statt. Calcitriol kann die transzelluläre Aufnahme von Phosphat erhöhen, indem es die Expression vom Natrium-Phosphat-Cotransporter-Typ-IIb (NaPi-IIb) erhöht. (47) Der genaue Mechanismus über den Vitamin D die Phosphatresorption erhöhen kann ist aber noch nicht vollständig klar und Gegenstand weiterer Forschung. (45)

Das zweite Organ, in dem Vitamin D mit seiner Wirkung den Calcium- und Phosphathaushalt beeinflussen kann, ist die Niere. Phosphat und Calcium werden in den Glomerula filtriert und anschließend im Tubulussystem resorbiert. So werden beispielsweise 98% des filtrierten Calciums wieder resorbiert, der Großteil davon, nämlich 90%, wird im proximalen Tubulus und dem dicken aufsteigendem Teil der Henle-Schleife wieder aufgenommen. Im distalen Tubulus finden nur 8% des Rücktransports von Calcium statt und dort befinden sich Proteine, über deren Expression das Vitamin D die Calciumresorption beeinflussen kann. (30, 44, 48)

Die Wiederaufnahme des filtrierten Phosphats findet ebenfalls zu einem Großteil im proximalen Tubulus statt. Dort werden 80% des Phosphats wieder aufgenommen, in der Henle-Schleife und dem distalen Tubulus findet keine oder nur geringe Reabsorption statt. (48) Vitamin D kann die Wiederaufnahme von Phosphat indirekt hemmen, indem mehr FGF-23 produziert wird oder direkt, über die vermehrte Expression von α -Klotho, einem FGF-23 Corezeptor. (30) Um seine Wirkung in der Niere vollständig entfalten zu können, benötigt Calcitriol die Anwesenheit von PTH. (48) Insgesamt ist der Einfluss von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ auf den Calcium- und Phosphathaushalt bei der intestinalen Resorption höher, als bei der renalen Reabsorption. (44, 47)

Wenn die erhöhte Aufnahme von Calcium aus dem Darm bzw. die verstärkte Rückresorption aus dem Tubulussystem nicht mehr ausreichen, um den Calciumspiegel im Serum auf einem ausreichenden Niveau zu halten, wirkt Calcitriol im Zusammenspiel mit PTH auf das dritte Organsystem, nämlich das Skelettsystem. (49) Durch das Zusammenspiel der beiden wird die Bildung von

Osteoklasten induziert, die anschließend Calcium aus den Knochen bereitstellen. (30)

Die knochenmineralisierende Wirkung bei der Behandlung von Rachitis und Osteomalazie, die Vitamin D nachgesagt wird, ist weiterhin Gegenstand vieler Diskussionen. Es ist nicht vollständig geklärt, ob die Wirkung direkt am Knochen oder indirekt durch die Erhöhung der intestinalen Calciumresorption stattfindet. So konnte gezeigt werden, dass aufgrund von Vitamin-D-Mangel oder VDR-Mutationen entstandene Rachitis durch die orale oder intravenöse Zufuhr von Calcium und Phosphat behandelt werden kann. (50) Ein weiterer Hinweis für die indirekte Wirkung ist das Ergebnis eines Experiments, bei dem bei Mäusen der VDR ausgeschaltet wurde. Diese Mäuse entwickelten Osteomalazie, die aber allein durch eine calcium- und laktosereiche Nahrung geheilt werden konnte. Weiters konnte auch gezeigt werden, dass bei einem normalen Calciumspiegel durch die Inaktivierung von VDR in Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten keine Osteomalazie oder Rachitis ausgelöst wurde. (51) Also bleibt die Frage ob der Effekt von Calcitriol auf den Mineralisierungsprozess direkt oder indirekt ist weiter Gegenstand der Forschung. (50)

1.7.3.2 Vitamin D im kardiovaskulären System

Wie bereits erwähnt, galt die Wirkung von Vitamin D zu Beginn auf den Calcium- und Phosphathaushalt sowie den Knochenstoffwechsel beschränkt. Es wurde aber relativ bald entdeckt, dass der VDR, der für die Wirkung von Vitamin D essenziell ist, in 46 verschiedenen Gewebetypen des menschlichen Körpers vorkommt. Diese vielseitige Verteilung des Rezeptors hat die Idee geweckt, dass Calcitriol auch andere, zusätzliche Funktionen haben könnte, als die zu Beginn angenommenen. (52, 53)

Zu den Geweben, in denen VDR vorkommt, zählen unter anderem auch das Myokard und die glatte Muskulatur von Gefäßen, wo Vitamin D direkt den Calciumeinfluss, die Muskelrelaxation und die diastolische Funktion beeinflusst. (54) Bereits 1983 konnte Robert Simpson den VDR in Herzen von Ratten nachweisen, diese Entdeckung zog eine verstärkte Suche nach einem Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankung (CVD) nach sich. (55)

Bereits im Jahr 1981, also vor der Entdeckung des VDR in Rattenherzen, wurde die Hypothese aufgestellt, dass die höhere Inzidenz an CVD in den Wintermonaten mit der reduzierten UV-B Strahlung und somit der verminderten Bildung von Vitamin D im Zusammenhang stehen könnte. (55) Diese Hypothese wurde später durch die Beobachtung gestärkt, dass es in höheren Breitengraden, in denen wie bereits erwähnt die Vitamin D Produktion des Körpers geringer ist, eine höhere Prävalenz der Hypertension und eine höhere Inzidenz von Insulten gibt. (56)

Auch eine Reihe von experimentellen Studien wurde durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Vitamin D und CVD zu finden. (55) Diese Studien brachten unter anderem einige vielversprechende Ergebnisse. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass ein Vitamin D Mangel in Ratten zu Hypertension und kardialer Hypertrophie führt. Im Gegenzug konnte eine Behandlung mit dem Vitamin D Analoga Paricalcitol die kardiale Hypertrophie in Ratten rückgängig machen. (57) In einer anderen experimentellen Studie, die von Glenn et al. durchgeführt wurde, zeigte sich, dass VDR knockout Mäuse unter kardialer Dysfunktion, Kardiomyopathie und Herzversagen litten. Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf eine wichtige Rolle von Vitamin D bei der Entstehung der Kardiomyopathie und ihres Schweregrads hin. (58)

Auch bei einigen Beobachtungsstudien ergaben sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und CVD. So kamen einige Studien zu dem Ergebnis, dass ein Mangel an Vitamin D als Prädiktor für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität fungieren kann. Diese Studien haben auch gezeigt, dass zwischen dem Vitamin D Spiegel und dem Auftreten von CVD eine inverse Beziehung besteht. (Dobnig et al. (59), Pilz et al. (60), Wang et al. (61)) Wobei diese Beziehung am stärksten bei einem 25(OH)D-Spiegel von unter 20 ng/ml ausgeprägt zu sein scheint. (62) Eine andere Studie, die von Pfeifer et al. durchgeführt wurde, zeigte, dass die Gabe von 25(OH)D einen Effekt auf den Blutdruck und die Herzfrequenz hatte. In dieser Studie wurden Frauen mit einem Durchschnittsalter von 74 Jahren für 8 Wochen in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt täglich 800 Internationale Einheiten (IE) 25(OH)D und 1200mg Calcium, die andere Gruppe erhielt nur 1200mg Calcium. Nach den 8 Wochen

konnte eine statistisch signifikante Senkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des PTH-Spiegels in der 25(OH)D-Gruppe gezeigt werden. Dieses Ergebnis könnte auch auf einen kardioprotektiven Effekt von Vitamin D in dieser Population hinweisen. (63)

Eine andere berühmte Studie die einen inversen Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und der Inzidenz von CVD fand, war die Framingham Offspring Study. (64) Trotz dieser Ergebnisse gibt es auch einige Studien, die keinen Zusammenhang finden konnten. Die Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII) zeigte keine signifikante Verbindung zwischen niedrigem Vitamin D-Spiegel und der kardiovaskulären Mortalität. (64) Somit blieb der Zusammenhang von Vitamin D und CVD unklar. (58)

Eine mögliche Erklärung für einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Auftreten von CVD könnte die Wirkung von Calcitriol auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) sein. Das RAAS beginnt beim Renin, welches in den Nieren gebildet wird. Durch Renin wird das Angiotensinogen (AGT) zu Angiotensin I (Ang1) konvertiert, anschließend konvertiert das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) das Ang1 zu Angiotensin II (AngII). Dies ist schlussendlich der biologisch wirksame Botenstoff, der die Vasokonstriktion, das Extrazellulärvolumen und das Herzzeitvolumen beeinflusst und dadurch ein zentraler Faktor bei der Kontrolle des Blutdrucks ist. Eine erhöhte Aktivität des RAAS führt zu Hypertonie und Ang II hat weitere Aktivitäten die vermehrte Fibrogenese, Entzündungen und Zellhypertrophie unterstützen. Vor allem die Hypertonie ist ein großer Risikofaktor für CVD.

Calcitriol wirkt auf dieses System als negativer endokriner Regulator, das bedeutet, es hemmt die Bildung von Renin und somit den Start der Kaskade, die zu Ang II führt. Diese Wirkung konnte in experimentellen Studien nachgewiesen werden. In VDR-Null Mäusen zeigte sich ein deutlicher Anstieg von Renin.

Cyp27b1-Null Mäuse sind Mäuse, die keine 1 α -Hydroxylase besitzen und somit kein Calcitriol bilden können. Diese Mäuse entwickelten eine hohen Reninspiegel, Hypertonus und kardiale Hypertrophie. Interessanterweise konnten diese Auffälligkeiten durch die Verabreichung von 1,25(OH)₂D rückgängig gemacht werden. Diese Daten zeigten, dass das Vitamin D ein wichtiger negativer

Regulator des RAAS ist und dadurch Einfluss auf Risikofaktoren für CVD nehmen könnte. (56) Diese Erkenntnisse machten Vitamin D und seine Analoga als mögliche Therapieoption bei Hypertonie interessant. Doch bisher konnten dafür in durchgeführten Randomized-Controlled-Trials (RCTs) und Metaanalysen keine ausreichenden Belege gefunden werden. (65, 66) Daher ist weitere Forschung auf diesem Gebiet nötig, um die Frage zu klären. (53)

Eine weitere Erklärung für einen möglichen positiven Effekt von Vitamin D auf die Entwicklung von CVD ist, dass Vitamin D gegen Atherosklerose, Gefäßverkalkung und endotheliale Dysfunktion schützen könnte. Es verhindert die Aufnahme von Cholesterin in die Makrophagen und somit die Bildung von Schaumzellen, reguliert die Proliferation und Migration von Gefäßmuskelzellen und vermindert die Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen. (55, 67)

Weiters konnte gezeigt werden, dass eine inverse Korrelation zwischen niedrigen 25(OH)D-Werten und dem Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Übergewicht, Diabetes und Hyperlipidämie besteht. (56) Dies könnte ein indirekter Weg sein, wie Vitamin D die kardiovaskuläre Gesundheit beeinflusst. In Abbildung 2 sind mögliche direkte und indirekte Wege, über die ein Vitamin D Mangel das kardiovaskuläre System beeinflussen könnte, abgebildet.

Trotz vielversprechender präklinischer Datenlage und auch einiger interessanter Ergebnisse von Beobachtungsstudien konnte in RCTs bisher kein klarer Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Auftreten von CVD belegt werden. (51) Die Zusammenhänge, die in einigen Beobachtungsstudien gefunden wurden, könnten auf nicht berücksichtigte Störfaktoren zurückzuführen sein. Eine große Metaanalyse aus dem Jahr 2019, bei der 21 RCTs mit insgesamt über 83000 Patienten berücksichtigt wurden, zeigte zuletzt, dass eine Vitamin D Supplementation keine Reduktion im Risiko für Major Adverse Cardiac Events (MACE) oder der Sterblichkeit aufgrund von CVD brachte. Auch die absolute Sterblichkeit zeigte keinen Zusammenhang mit einer Vitamin D Supplementation. (54)

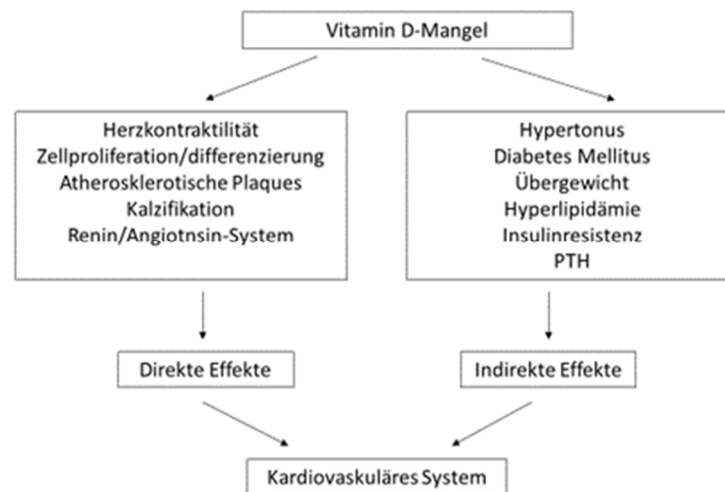


Abbildung 2: Mögliche direkte und indirekte Effekte von einem Vitamin D Mangel auf das kardiovaskuläre System; adaptiert nach Nitsa et al. 2018 (67)

1.7.4 Vitamin D und die chronische Niereninsuffizienz

Bei Personen mit einer chronischen Niereninsuffizienz oder einer ESRD gibt es eine hohe Prävalenz an niedrigen 25(OH)D Werten. (68) So konnte in Studien gezeigt werden, dass bei nierentransplantierten Personen als auch bei Menschen mit CKD über 80% einen zu niedrigen 25(OH)-Spiegel hatten. (69, 70) Das Vitamin Defizit wird mit fortschreitender Nierenerkrankung und Verlust der Nierenfunktion auch deutlicher, so zeigt sich eine Verschlechterung vor allem vom Stadium 3 bis zum Stadium 5D. (71, 72) Es gibt auch einen Nachteil der Nierenersatzverfahren gegenüber PatientInnen ohne Dialyse oder nach Nierentransplantation. Bei den Personen mit Peritonealdialyse (PD) oder Hämodialyse (HD) zeigten sich niedrigere Werte von 25(OH)D. (73)

Es gibt verschiedene Faktoren, die zu der hohen Prävalenz von Vitamin D-Mangel bei CKD beitragen könnten. Bereits in frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz kommt es aufgrund der verminderten Nierenfunktion und der damit einhergehenden verringerten Filtration von Phosphat zu einer Hyperphosphatämie. Eine Hyperphosphatämie löst wie bereits erwähnt die Bildung von FGF-23 aus, welcher wiederum die 1 α -Hydroxylase inhibiert und die

25-Hydroxylase aktiviert. Somit wird weniger Calcitriol gebildet bzw. mehr Calcitriol katabolisiert. (71)

Die eingeschränkte Nierenfunktion führt zu einer verringerten Rückresorption von Calcium aus dem Tubulussystem und somit zu einer Hypocalciämie. (71) Diese Hypocalciämie wird durch die inhibierte Bildung von Calcitriol verstärkt, da dies eine reduzierten Aufnahme von Calcium aus dem Darm bewirkt. Und zusammen führen die eingeschränkte Nierenfunktion und der verringerte Spiegel von Calcitriol zu vermehrten Ausschüttung von PTH und schlussendlich zum sekundären Hyperparathyreoidismus (SHPT). (73) Bei normaler Physiologie, würde ein erhöhter PTH Spiegel die Bildung von Calcitriol anregen, aber aufgrund des reduzierten funktionierenden Nierenparenchyms und der gleichzeitige Hemmung durch FGF-23 reicht dieser Effekt nicht aus, um den Calcitriolspiegel wieder ausreichend anzuheben. (71)

Eine Proteinurie, die oftmals bei CKD auftritt, gilt als weiterer Faktor, der einen Vitamin D-Mangel bei Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz unterstützen könnte. Durch die Proteinurie wird vermehrt VDBP im Harn ausgeschieden. An dieses VDBP ist 25(OH)D gebunden. Normalerweise wird der VDBP zusammen mit dem Calcidiol im proximalen Tubulus wieder aufgenommen und durch die 1 α -Hydroxylase zu Calcitriol umgewandelt. Bei einer CKD könnten aber die beiden Enzyme, die für die Wiederaufnahme des VDBP notwendig sind, beeinträchtigt sein und somit wird vermehrt 25(OH)D über den Harn ausgeschüttet und es kann weniger 1,25(OH)₂D gebildet werden. (74, 75) Mechanismen, die zu einem Vitamin D-Mangel bei PatientInnen mit CKD beitragen sind in Abbildung 3 aufgeführt.

Bei Personen, die sich einer Hämodialyse unterziehen müssen, könnte es noch andere Ursachen für einen Vitamin D-Mangel geben. HämodialysepatientInnen sind meist weniger Sonneneinstrahlung ausgesetzt. (74) Weiters zeigten Menschen mit einer chronischen Hämodialyse im Vergleich zu Gesunden eine reduzierte Bildung von Vitamin D nach einer Bestrahlung mit einer minimalen Erythemdosis (MED) von UVB. (76)

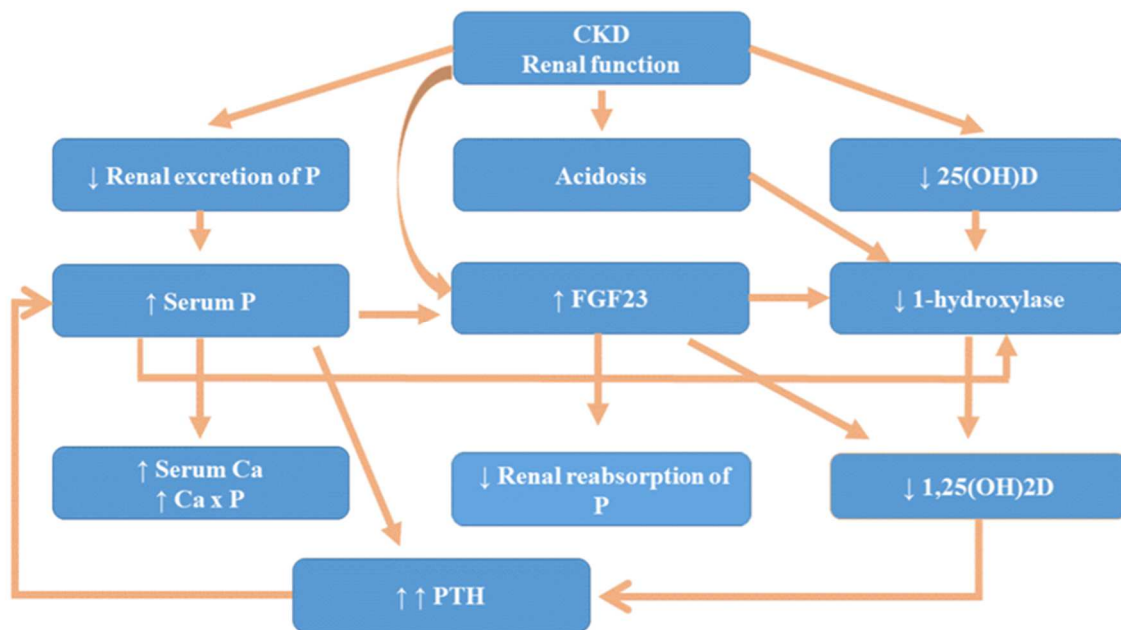


Abbildung 3: Mechanismen die zu einem Vitamin D-Mangel bei CKD beitragen; aus Gluba-Brzózka et al. 2018 (77) CC BY 4.0

Ein niedriger 25(OH)D-Spiegel bei CKD und DialysepatientInnen ist mit einer verringerten Knochendichte (BMD), SHPT und einem höheren Knochenumsatz assoziiert. Diese Folgen führen zusammen mit einer verstärkten Muskelschwäche bei Vitamin D-Mangel dazu, dass bei Personen mit CKD oder ESRD ein höheres Sturzrisiko mit einhergehenden Frakturen besteht. (73) So zeigte ein Studie, dass DialysepatientInnen im Vergleich zu gesunden Menschen ein vierfacht erhöhtes Risiko für Stürze und Frakturen haben. (78)

In einer Studie von Ravani et al. konnte gezeigt werden, dass ein 25(OH)D-Spiegel von <15ng/ml mit einem höheren Mortalitätsrisiko, sowie einem höheren Risiko für Progression der CKD zur ESRD, einhergeht. (79) Weitere beobachtete Folgen von Vitamin D-Mangel bei CKD sind Linksventrikelhypertrophie, kognitive Einschränkungen und Insulinresistenz. (73) Die Folgen eines Vitamin D-Mangels bei Patienten mit CKD oder Dialyse sind in Tabelle 2 kurz zusammengefasst.

-
- Sekundärer Hyperparathyreoidismus und verringerte Knochendichte
 - Muskelschwäche und erhöhtes Sturzrisiko
 - Metabolisches Syndrom, Übergewicht und Insulinresistenz
 - Linksventrikelhypertrophie, Gefäßverkalkung und zunehmende Gefäßsteifigkeit
 - Kognitive Einschränkungen
 - Progression der Nierenerkrankung
 - Erhöhtes Mortalitätsrisiko

Tabelle 2: Mit Vitamin D-Mangel assoziierte Folgen bei CKD- und DialysepatientInnen; nach Jean et al. 2017 (73)

Diese Erkenntnisse aus Beobachtungsstudien warfen die Frage auf, ob eine Behandlung mit Vitamin D bei CKD einen Vorteil bringen könnte. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass eine Vitamin D-Supplementation einen positiven Effekt auf die Prognose der Nierenfunktion und die Mortalität hat. (80) Ein Haupteffekt einer Therapie mit Vitamin D oder Vitamin-D-Rezeptor-Aktivatoren (VDRAs) ist die Senkung des Serum PTH-Spiegels. Eine Therapie mit VDRAs scheint in manchen Beobachtungsstudien hier sogar einen Vorteil gegenüber der Supplementation von nativen Vitamin D (Ergo- oder Cholecalciferol) zu haben. (73) Eine Metaanalyse zeigte, dass eine Vitamin D-Supplementation eine Senkungen des PTH-Spiegels um durchschnittlich 41,7 pg/ml bewirken konnte. (81) In einer anderen Metaanalyse konnte wiederum kein signifikanter Effekt auf den PTH-Spiegel beobachtet werden. (68) Andere Studien zeigten auch kein positives Outcome hinsichtlich anderer Endpunkte wie Mortalität oder Progression der Nierenerkrankung. Teilweise konnten sogar unerwünschte Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Hypercalciämie, beobachtet werden. Aufgrund dieser unklaren Datenlage ist es notwendig weitere, große RCTs durchzuführen, um zu analysieren, ob eine Vitamin D-Supplementation bei CKD PatientInnen einen positiven Effekt hat und ob schweren Nebenwirkungen auftreten. (77)

Die KDIGO CKD-Mineral and Bone Disorder (MBD) Guidelines von 2017 empfehlen, dass bei Personen mit CKD im Stadium G3a – G5D der Calcidiolspiegel gemessen werden sollte und die Messungen gegebenenfalls nach einer Therapie wiederholt werden sollen. (82) Ein Vitamin D-Mangel sollte bei diesen Personen nach denselben Leitlinien therapiert werden, wie bei Personen ohne CKD. Diese Empfehlungen haben eine Stärke der Klasse 2C. (82)

Bei PatientInnen im Stadium G3-G5 sollte Calcitriol und Vitamin D nicht routinemäßig verwendet werden, sondern erst ab dem Stadium G4-G5 mit schwerem und fortschreitendem Hyperparathyreoidismus angewendet werden. (82)

Die PTH-Spiegel sollte im Stadium G5D etwa im Rahmen des 2 – 9-fachen des normalen Grenzwertes gehalten werden. Um dies zu erreichen empfehlen die Guidelines in diesem Stadium (G5D) bei Hyperparathyreoidismus eine Therapie mit Calcimimetica, Calcitriol oder Vitamin D-Analoga. Es ist auch eine Kombinationstherapie aus Calcimimetica und Calcitriol oder Vitamin D-Analoga möglich. (82) Bei einer Therapie mit Vitamin D oder Analoga sollte eine Hypercalciämie vermieden werden, da die Folgen dieser die positiven Effekte der Therapie überwiegen könnten. (77)

1.7.5 Vitamin D nach Nierentransplantation

Personen nach einer Nierentransplantation leiden besonders häufig unter einem Mangel an Vitamin D. (83) Unter anderem trägt die reduzierte Sonnenexposition dazu bei. Nach einer Nierentransplantation müssen Immunsuppressiva eingenommen werden, die unter anderem das Risiko für Hautkrebs erhöhen. Daher sollte die Sonnenexposition reduziert werden. Weiters tragen Glucocorticoide, die ebenfalls häufig zu der immunsuppressiven Therapie zählen, zum Katabolismus von Vitamin D bei und reduzieren dadurch den Spiegel. Hinzu kommt, dass häufig eine verringerte Funktion des Nierentransplantats vorliegt, die auch zu einem Vitamin D-Mangel beitragen kann. (83, 84)

Die häufigsten Ursachen für den Tod oder einen vorzeitigen Transplantatverlust bei nierentransplantierten Personen sind kardiovaskuläre Erkrankungen. (20) Aufgrund der vielseitigen Wirkungen von Vitamin D, die in dieser Arbeit bereits

beschrieben wurden, könnte ein hoher Vitamin D-Spiegel positive Effekte auf die Mortalität und das Risiko für einen Transplantatverlust oder kardiovaskuläre Erkrankungen haben. (85) In zwei Studien über nierentransplantierte Personen konnte gezeigt werden, dass ein höherer 25(OH)D-Spiegel tatsächlich einen positiven Effekt auf die Mortalität und das Auftreten von Transplantatverlusten hat. (84, 86) Das kardiovaskuläre Risiko wurde bei diesen Studien nicht berücksichtigt. Insgesamt ist die Datenlage über die Auswirkungen eines niedrigen Vitamin-D-Spiegels nach Nierentransplantation noch gering.

1.7.6 Vitamin D Mangel

Ein Vitamin D-Mangel ist ein weit verbreitetes und weltweit auftretendes Gesundheitsproblem. Die Bestimmung des 25(OH)D-Spiegels im Serum eignet sich am besten dazu den Vitamin D-Status eines Menschen zu erheben, da dessen Halbwertszeit länger ist. (55) Die Definition ab welchen Werten ein Mangel an Vitamin D vorliegt variierte in der Vergangenheit stark und auch zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keinen allgemein gültigen Konsens. (55, 87) Eine von vielen Autoren verwendete Definition stammt von der Endocrine Society (ES) Task Force on Vitamin D. Dort wird ein 25(OH)D-Spiegel <20ng/ml als Vitamin D-Mangel bezeichnet. Werte im Bereich von 21-29ng/ml werden als Vitamin D-Insuffizienz definiert und Werte über 30 werden als suffizient angesehen. (88, 89) Eine ähnliche Definition wendet das Institute of Medicine (IOM) an. Dort kam man nach Studium der vorhandenen Literatur zu dem Ergebnis, dass ein 25(OH)D-Spiegel von 20ng/ml die Bedürfnisse von 97,5% der Bevölkerung erfüllt. Somit wurde ein Vitamin D-Mangel ebenfalls mit einem Wert <20ng/ml 25(OH)D definiert und ein schwerer Mangel mit Werten <12ng/ml. Werte von 20-50ng/ml wurden als suffizient eingeteilt. Somit gibt es bei der Definition des IOM keine Vitamin D-Insuffizienz. Laut IOM scheinen Werte über 50ng/ml die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen zu erhöhen. (90) Laut anderen Quellen beginnt die Toxizität ab einem Spiegel von 150ng/ml. (88) In Tabelle 3 ist ein Überblick über die Einteilung des 25(OH)D-Spiegel abgebildet. Die angegebenen Werte richten sich hierbei nach den Empfehlungen der ES. Die Werte sind in nmol/l angegeben, um sie in ng/ml umzurechnen, muss man die angegebenen Werte durch 2,496 dividieren.

Einteilung des Vitamin D-Status	
Status	25(OH)D
Vitamin D-Mangel	<20ng/ml
Vitamin D-Insuffizienz	25 – 30ng/ml
Optimaler Bereich	30 – 40ng/ml
Vitamin D-Suffizienz	40 – 100ng/ml
Vitamin D-Intoxikation	>150 – 200ng/ml

Tabelle 3: Einteilung des Vitamin D-Spiegels; adaptiert nach Pilz et al. 2011 (55)

Die Prävalenz eines Vitamin D-Mangels ist über die gesamte Bevölkerung hoch. So leiden laut Schätzungen 25% der US-amerikanischen, 37% der kanadischen und 40% der europäischen Bevölkerung unter einem 25(OH)D-Spiegel von unter 20ng/ml. (88) Eine mögliche Erklärung für den Unterschied der Prävalenz in den USA und Europa ist, dass in den USA Milch und Milchprodukte mit Vitamin D angereichert werden, um so die Menge des mit der Nahrung aufgenommenen Vitamins zu heben. In Europa wurde das auch gemacht, bis in den 1950er Jahren vermehrt Fälle einer Vitamin D-Intoxikation auftraten. Seither werden Lebensmittel nicht mehr routinemäßig angereichert. (88, 89, 91)

Die größte Quelle des Menschen für Vitamin D ist das Sonnenlicht. Am meisten wird im Frühling, Sommer und Herbst zwischen 10 und 15 Uhr produziert. Ein weiterer Faktor, der die Bedeutung des endogen produzierten Vitamin D unterstreicht, ist, dass es bis zu zweimal länger im Blut verweilt, also Vitamin D, das mit der Nahrung aufgenommen wird. (89) Aufgrund der Bedeutung des Sonnenlichts für die Vitamin D-Bildung gilt eine zu niedrige Sonnenexposition einer der Hauptgründe für einen Vitamin D-Mangel. Menschen mit einem dunkleren Hautton haben hier einen Nachteil, sie benötigen drei- bis fünfmal so viel Zeit in der Sonne, um die gleiche Menge an Vitamin D zu produzieren wie Menschen mit helleren Hauttönen. (89) Wie bereits erwähnt, spielt auch der Breitengrad des Wohnorts eine Rolle. An Orten, die über dem 35. Breitengrad liegen, reicht die Sonneneinstrahlung in den Wintermonaten nicht mehr aus, um eine ausreichende Produktion von Vitamin D aufrecht zu erhalten. (38) Zu einer reduzierten endogenen Produktion führt auch das Auftragen von Sonnencreme. (89)

Eine weitere Ursache für einen Vitamin D-Mangel kann Übergewicht sein. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen einem Body-Mass-Index (BMI) $>30\text{kg/m}^2$ und dem 25(OH)D-Spiegel. Auch nach 24h Stunden Bestrahlung des Körpers oder nach Einnahme von Vitamin D₂ zeigte sich ein signifikant niedrigerer Anstieg des 25(OH)D-Spiegels im Vergleich zu Personen mit einem BMI $<25\text{kg/m}^2$. (92)

Weitere Ursachen für einen Vitamin D-Mangel können verschiedene Erkrankungen wie zum Beispiel eine chronische Niereninsuffizienz, eine Fett-Malabsorptionsstörung (geringere Aufnahme des fettlöslichen Vitamin D aus der Nahrung) oder ein nephrotisches Syndrom sein. Auch einige Medikamente können die Entwicklung eines zu niedrigen 25(OH)D-Spiegels begünstigen. Dazu zählen Antikonvulsiva und HIV/AIDS-Medikamente, die den Katabolismus von 25(OH)D und 1,25(OH)₂D erhöhen. (89)

Die Wirkungen von Vitamin D wurden bereits weiter oben beschrieben und aus diesen lassen sich auch die Folgen eines Vitamin D-Mangels in gewisser Weise ableiten. So führt ein Vitamin D-Mangel zu einer verminderten Aufnahme von Calcium aus der Nahrung und einer geringeren Rückresorption aus dem Tubulussystem. So entsteht eine Hypocalciämie, welche wiederum die vermehrte Bildung von PTH auslöst. Dieser sekundäre Hyperparathyreoidismus hat das Ziel, den Calciumspiegel im Serum wieder anzuheben. Um dieses Ziel zu erreichen, wird vermehrt Calcium aus den Knochen freigesetzt, was zu einer verminderten Knochendichte und somit zu Osteopenie und Osteoporose führt. Der SHPT führt außerdem zu einer Hypophosphatämie, welche infolge zu einer verminderten Bildung von Calciumphosphat führt. Dies zieht eine Störung der Mineralisation der Knochen nach sich. Bei kleinen Kindern löst dies die Erkrankung Rachitis aus, sicherlich eine der bekanntesten Erkrankungen mit denen Vitamin D im Zusammenhang steht. (93) Die Heilung von Rachitis spielte auch, wie bereits erwähnt, bei der Entdeckung des Vitamin D eine maßgebliche Rolle. (33) Bei Erwachsenen wird die ausgelöste Erkrankung Osteomalazie genannt.

Eine weitere Folge eines Vitamin D-Mangels ist die Muskelschwäche, die vor allem bei älteren Menschen zu einem erhöhten Risiko für Stürze und darauffolgende Frakturen führt. (89) Die Effekte von Vitamin D auf das

kardiovaskuläre System und mögliche Folgen eines Mangels werden im Kapitel „Vitamin D im kardiovaskulären System“ behandelt.

Vitamin D zeigt weiters einige anti-inflammatorische Eigenschaften in der Lunge. Es bewirkt eine niedrigere Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen, senkt den oxidativen Stress und fördert die Proliferation von Monozyten und Makrophagen. Bei PatientInnen mit Asthma konnten bereits positive Effekte nachgewiesen werden. Diese Erkenntnisse rechtfertigen die Gabe von Vitamin D bei respiratorischen Erkrankungen, besonders bei schwerem Mangel. (88)

Einige Studien haben gezeigt, dass es in Regionen mit mehr Sonneneinstrahlung eine niedrigere Rate an Todesfällen durch Krebs gibt als in Regionen mit weniger Sonneneinstrahlung. Dies legte den Verdacht nahe, dass ein höherer Vitamin D-Spiegel vor einer Krebserkrankung schützen könnte. Dieser Frage ging die große VITAL Studie nach. Insgesamt wurden 25871 Personen in diese RCT eingeschlossen und in Gruppen aufgeteilt. Es wurde der Effekt einer täglichen Vitamin D3 (Cholecalciferol) Einnahme von 2000 IE auf die Krebsinzidenz im Vergleich zur Placebogruppe gemessen. Die statistische Analyse zeigte nach einer medianen Follow-Up-Zeit von 5,3 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Anzahl der neuen Krebsfälle zwischen den Gruppen. (94)

In einigen Studien hatten Personen, die sich einer Organtransplantation unterziehen mussten, mit niedrigen 25(OH)D-Spiegel eine höheres Mortalitätsrisiko und längere Krankenhausaufenthaltszeiten. Aufgrund seiner Auswirkungen auf das Immunsystem könnte Vitamin D als wichtiger Einflussfaktor auf die Prognose von Leber- und Nierentransplantationen gelten. Personen nach einer Nierentransplantation leiden häufig unter einem Vitamin D-Mangel, da sie weniger Sonneneinstrahlungen ausgesetzt sind und das Transplantat in der ersten Zeit möglicherweise eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit besitzt. Derzeit finden einige Studien statt, die überprüfen, ob eine Vitamin D-Supplementation nach einer Lungen- oder Nierentransplantation einen Vorteil in der Rate der Abstoßungen hat. (88)

Wenn die Sonnenexpositionen und das durch die Nahrung aufgenommene Vitamin D nicht mehr ausreichen, um einen ausreichend hohen Spiegel von 25(OH)D zu erreichen, kann eine Supplementation stattfinden. (88) Für die

Supplementation stehen verschiedene Möglichkeiten zu Verfügung. Man kann Ergocalciferol (D2), Cholecalciferol (D3) oder auch Analoga, wie zum Beispiel Alfacalcidol, verwenden. (55) Für die Dosis an Vitamin D, die täglich aufgenommen werden sollte, um den 25(OH)D-Spiegel aufrecht zu erhalten, gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Ebenso verhält es sich bei der Tageshöchstdosis. Die Empfehlungen des IOM sehen eine tägliche Zufuhr von 10-20µg Vitamin D vor, abhängig vom Alter. Eine tägliche Dosis von 25-100µg sollte laut diesen Empfehlungen nicht überschritten werden. Die Guidelines der Endocrine Society (ES) empfehlen vor allem deswegen höhere Werte, weil sie sich an Menschen richten, die ein Risiko für einen Vitamin D-Mangel haben. So wird von der ES eine tägliche Dosis von 40-50µg empfohlen und die Tageshöchstdosis liegt zwischen 50µg und 250µg. 1µg entspricht 40 Internationalen Einheiten (IE). (89) Trotz der unterschiedlichen Empfehlungen gilt es als sehr sicher, dass 25µg Vitamin D3 (1000IE) den 25(OH)D-Spiegel um 6-10ng/ml anheben, wenn es über Wochen bzw. Monate eingenommen wird. (88) Die Österreichische Gesellschaft für Ernährung empfiehlt, dass Säuglinge zur Rachitisprophylaxe ab der 1. Lebenswoche bis zum vollendeten 1. Lebensjahr täglich 10µg (400IE) Vitamin D erhalten sollen. (95)

1.8 Magnesium

Magnesium gilt als das vierthäufigste Mineral im menschlichen Körper und ist das zweithäufigste intrazelluläre Kation. In seiner Rolle als Cofaktor bei über 300 enzymatischen Reaktionen, ist es an vielen wichtigen Prozessen beteiligt. Dazu zählen die DNA- und Proteinsynthese und der Adenosin Triphosphat (ATP) Metabolismus und mit ihm, der gesamte Energiemetabolismus der Zellen. (96, 97) Durch diese wichtigen Funktionen hat Magnesium Auswirkungen auf die Regulation der Muskelkontraktion, neuromuskulären Übertragung, Knochenbildung, Herzerregung und des Insulinmetabolismus und des Blutdrucks. (96, 98)

Die Verwendung von Magnesium in der Humanmedizin geht bis ins 17. Jahrhundert zurück. 1697 entdeckte Dr. Grey, dass Magnesiumsulfat (MgO_4) der Hauptbestandteil des damals als Medikament gegen Bauchschmerzen, Verstopfung und Muskelverspannungen eingesetzten Epsom-Salzes war. Zwischen dieser Entdeckung und der Erkenntnis, dass Magnesium auch im Serum des Menschen vorkommt vergingen noch über 2 Jahrhunderte. Erst 1920 konnte Willy Glover Dennis es nachweisen und weitere 6 Jahre später wuchs die Erkenntnis, dass Magnesium essenziell für das Leben des Menschen war. Nach der ersten Beschreibung einer Hypomagnesiämie im Jahre 1934 wurde es zunehmend in Therapien gegen Migräne, Diabetes, kardiovaskuläre und andere Erkrankungen eingesetzt. (97)

Die empfohlene tägliche Aufnahme von Magnesium beträgt 320mg für Frauen und 420mg für Männer, bei Kindern und Jugendlichen sind die Werte geringer. (97) Durch das Trinken von Wasser werden etwa 10% des täglichen Bedarfs gedeckt, der Rest muss über die Nahrung aufgenommen werden. Da Chlorophyll eine Hauptquelle für Magnesium ist, ist grünes Gemüse besonders reichhaltig. Weitere gute Magnesiumlieferanten sind Nüsse, Samen und Getreide. (96) In den letzten 60 Jahren wurde der Mineralgehalt der Böden der Landwirtschaft immer geringer, so sank der Magnesiumgehalt von Früchten und Gemüse um 20-30%. Gepaart mit der westlichen Diät, die immer mehr verarbeitete Lebensmittel, entmineralisiertes Wasser und raffinierte Körner enthält, führte dies dazu, dass die durchschnittliche tägliche Aufnahme von Magnesium in den letzten 100 Jahren um

über 50% von 500mg auf 175mg – 225mg gesunken ist. (96, 99) Dies hat zur Folge, dass beispielsweise in den USA 60% der Bevölkerung die empfohlene tägliche Menge nicht erreichen und die Prävalenz eines Magnesiummangels bei hospitalisierten Patienten 10% beträgt. (97, 100)

1.8.1 Stoffwechsel, Verteilung und Magnesiumstatus

Bei der Aufrechterhaltung des Magnesiumspiegels spielen 3 Organe eine wichtige Rolle. Der Darm als Aufnahmeort, die Knochen als Speicher und die Nieren als Ort der Ausscheidung. (101)

Die Aufnahme des mit der Nahrung zugeführten Magnesiums im Darm ist abhängig von der zugeführten Menge. Bei einer durchschnittlichen Zufuhr von 370mg pro Tag werden etwas 30–50% davon aufgenommen. Ist die Zufuhr aber niedriger, kann dieser Wert auf bis zu 80% ansteigen. Der Rest wird mit dem Kot ausgeschieden. So bleibt in Summe eine Nettoaufnahme von durchschnittlich 100mg pro Tag. (97) Die relative Aufnahme von Magnesium steht also in einer inversen Beziehung zu der Zufuhr. (100)

Der Hauptort der intestinalen Absorption ist der Dünndarm, genauer das distale Jejunum und das Ileum. Im Dickdarm wird nur eine geringe Menge des zugeführten Magnesiums aufgenommen. (99) 80-90% der Resorption finden über einen passiven parazellulären Transport statt, der maßgeblich durch die hohe Magnesiumkonzentration im Darmlumen (1-5mmol/L) und die lumenpositive transepitheliale Potentialdifferenz, durch die Kationen, wie Magnesium, aus dem Lumen gedrängt werden, beeinflusst wird. Der parazelluläre Transport ist abhängig von der Permeabilität der tight Junctions. Wie diese Permeabilität gesteuert und verändert wird, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt worden. Das distale Jejunum und das Ileum gelten als besonders permeabel für Ionen, da dort die Claudine 1,3,4,5 und 8, die die tight junctions „enger“ machen und somit die Permeabilität verringern, nur im geringen Ausmaß gebildet werden. Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass der passive Transport von Magnesium hauptsächlich an diesen Orten stattfindet. Die genaue Funktion der tight junctions bei der Magnesiumresorption muss aber noch weiter geklärt werden. (97, 98)

Der zweite Transportweg, um Magnesium aus dem Darm in den Blutkreislauf zu befördern ist der aktive transzelluläre Transport. Dieser findet vor allem im Coecum und Colon statt. Wenn die Magnesiumzufuhr mit der Nahrung niedrig und somit die Konzentration im Darmlumen geringer ist, wird dieser Transportweg vermehrt genutzt. Bei hoher Magnesiumzufuhr findet der Transport wie bereits erwähnt zum größten Teil über den parazellulären Weg statt. (97, 100)

Der transzelluläre Transportweg wird über *Transient receptor potential channel melastatin member 6 und 7 (TRPM6+7)* vermittelt. Die Expression von TRPM6 und TRPM7 ist auf die Membranseite der Enterozyten begrenzt, die dem Darmlumen zugewandt ist. Die beiden Proteine ermöglichen die Aufnahme von Magnesium aus dem Darm in den Enterozyten. Die Mechanismen der baserolateralen Extrusion in den Enterozyten, die nötig ist um das aufgenommen Magnesium dem Blutkreislauf zuzuführen, sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass sie an den Natriumgradienten gekoppelt ist, der aufgrund der Wirkung der Na^+/K^+ -ATPase in der baserolateralen Membran entsteht. Durch diese ATPase ist die Natriumkonzentration im Zytoplasma niedriger als im Blut. (98) Ein möglicher Magnesiumtransporter wäre CNNM4, welcher als Na^+/Mg^+ -Austauscher fungieren könnte. In Mäusen in denen CNNM4 ausgeschaltet wurde, entstand eine Hypomagnesiämie, was vermuten lässt, dass die Aufnahme von Magnesium gestört war. Diese Ergebnisse konnten aber bisher nicht auf den Menschen übertragen werden. (97) (102)

Die intestinale Aufnahme von Magnesium ist nach derzeitigem Wissen nur schlecht reguliert und hauptsächlich von der zugeführten Menge abhängig. (97) PTH und Calcitriol können die Resorption leicht erhöhen, der genaue Mechanismus ist aber unbekannt. (96) Aufgrund dieser geringen Regulierbarkeit der Magnesiumresorption, wird die Magnesium-Homöostase hauptsächlich durch die Niere und die dort stattfindende Ausscheidung aufrechterhalten und kontrolliert. (97)

In den Glomeruli der Nieren werden täglich etwa 2400mg Magnesium filtriert, von denen unter normalen Bedingungen 90-95% rückresorbiert werden. Somit bleiben circa 100mg übrig die täglich mit dem Urin ausgeschieden werden. Die tatsächlich ausgeschieden Menge hängt stark vom Magnesiumspiegel ab. Sie variiert von

0,5% der filtrierten Menge bei Magnesiummangel und bis zu 70% bei massiver Magnesiumzufuhr. (101) Die Reabsorption von Magnesium in der Niere unterscheidet sich zu derer von anderen Ionen wie Natrium oder Kalium. Magnesium wird hauptsächlich in der Henle Schleife rückresorbiert und nur ein geringerer Anteil im proximalen Tubulus, während es sich bei den anderen Ionen genau umgekehrt verhält. (101)

Im proximalen Tubulus werden etwa 10-25% des filtrierten Magnesiums wieder aufgenommen. Der Großteil wird über einen passiven parazellulären Transport zurückgewonnen. Aufgrund der schlechten Permeabilität der tight junctions für Magnesium im proximalen Tubulus, muss eine gewisse Differenz zwischen der tubulären und interstitiellen Magnesiumkonzentration aufgebaut werden, damit der passive Transport stattfinden kann. Durch die Aufnahme von Wasser aus dem Tubulus mittels Aquaporin 1, steigt die Konzentration von Magnesium im Lumen, bis schlussendlich der nötige Gradient zwischen Lumen und Interstitium erreicht ist und der passive parazelluläre Transport beginnen kann. Aus dieser vorangehenden Reabsorption von Wasser resultiert, dass Magnesium erst in den späten Anteilen des proximalen Tubulus rückresorbiert wird. Neben dem parazellulären Transport könnte es auch noch einen geringen Anteil an transzellulärem Transport geben, dessen Mechanismus aber zurzeit noch sehr schlecht erforscht ist. (97, 98)

Der Hauptort der Magnesiumreabsorption ist der dicke aufsteigende Teil der Henle Schleife, wo bis zu 70% des filtrierten Magnesiums wieder aufgenommen werden. Ebenso wie im proximalen Tubulus geschieht dies zum größten Teil über den passiven parazellulären Transportweg, der über die tight junctions abgewickelt wird. Die Permeabilität der tight junctions wird, wie bereits bei der intestinalen Resorption erwähnt, durch Claudine bestimmt. Besonders wichtig für die Reabsorption in der Henle Schleife könnten die Claudine 16 und 19 sein, welche die Permeabilität für Magnesium beeinflussen dürften. Denn Mutationen in diesen Proteinen führen zu einer vermehrten Ausscheidung von Magnesium. (97, 98)

Der letzte Teil des Tubulussystems in dem Magnesium zurückgewonnen wird ist der gewundene Teil des distalen Tubulus, wo etwa noch 10% des filtrierten Magnesiums wieder aufgenommen werden. Dort überwiegt der aktive

transzelluläre Transport, der wie bei der Aufnahme im Darm, über TRPM 6 ermöglicht wird. Magnesium wird über TRPM 6 aus dem Lumen aufgenommen und an der basolateralen Membran dem Blutfluss zugeführt. Und auch hier verhält es sich wie bei der intestinalen Resorption, die Mechanismen der basolateralen Extrusion sind nicht vollständig geklärt, sie dürften aber mit dem Natriumgradienten in Verbindung stehen. (98)

Die Aktivität und die Expression von TRPM 6 werden maßgeblich von der Magnesiumkonzentration im Plasma beeinflusst. Weitere Faktoren, die einen Einfluss auf renale Reabsorption haben sind der Epidermal growth factor (EGF) und das Östrogen, die beide die Aktivität von TRPM 6 erhöhen. (98) Der Einfluss anderer Hormone, wie zum Beispiel des PTH, antidiuretischen Hormons (ADH), Glucagons oder Calcitonins sind nur sehr gering. (101)

Der Körper eines Erwachsenen enthält im Durchschnitt 1000-1120mmol Magnesium oder umgerechnet rund 24 Gramm. Der überwältigende Anteil davon, nämlich 99%, ist in den Knochen, den Skelettmuskeln und im Weichgewebe gespeichert. (101) In den Knochen befinden sich 50-60% des Magnesiums, ein Drittel davon kann gelöst werden, um die extrazelluläre Konzentration aufrechtzuerhalten. Mit zunehmendem Alter sinkt der Magnesiumgehalt der Knochen. In den Skelettmuskeln und dem Weichteilgewebe befinden sich 40-50% des Magnesiums (99) Das Extrazelluläre Magnesium macht nur etwa 1% der gesamten Menge aus und befindet sich in den roten Blutzellen (0,5%) und im Serum (0,3%). Im Serum kommt Magnesium in 3 Formen vor: ionisiert, an ein Protein gebunden oder in einem Komplex mit Anionen wie Phosphat oder Sulfat. Den größten Teil macht mit 55-70% das ionisierte Magnesium aus, welches auch die größte biologische Aktivität besitzt. (101)

Der Wert, der in der Klinik am häufigsten verwendet wird, um den Magnesiumstatus zu bestimmen ist die Serumkonzentration. Je nach Labor und Testverfahren unterscheidet sich der Bereich, in denen sich die Normalwerte bewegen. Ein sehr häufig verwendeter Normalbereich liegt bei 0,7-1mmol/L (=1,4-2,7mg/dL). Es ist aber wichtig nicht zu vergessen, dass die Serumkonzentration nicht unbedingt die gesamte Magnesiummenge im Körper widerspiegelt, da ja nur 0,3% des Körpermagnesiums im Serum vorkommen. (96, 99)

1.8.2 Magnesium und das kardiovaskuläre System

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine häufige Todesursache und viele Faktoren, die die kardiovaskuläre Gesundheit negativ beeinflussen können, sind mit Veränderungen im Magnesiumspiegel assoziiert. (103) Aufgrund der vielen Vorgänge im Körper an denen Magnesium beteiligt ist, scheint dies nur plausibel zu sein. (104) Einige Beobachtungsstudien und experimentelle Studien haben auch gezeigt, dass Magnesium positive Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System hat. Zu diesen Auswirkungen zählen beispielsweise vermehrte Vasodilatation, verbesserter Fettstoffwechsel oder verringerte Thrombozytenaktivität. Außerdem wird Magnesium für die Aufrechterhaltung einer normale Elektrophysiologie in den Myozyten benötigt. (105) Im folgenden Kapitel werde ich einige Faktoren aufzählen, die an der kardiovaskulären Gesundheit beteiligt sind und die von Magnesium beeinflusst werden können.

1.8.2.1 Hypertonus

Arterieller Hypertonus zählt zu den Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Insulte. (96) Verschiedene Studien zeigten einen inversen Zusammenhang zwischen dem Magnesiumspiegel und Blutdruckwerten und epidemiologische Studien zeigten eine höhere Inzidenz von Hypertension in Regionen, in denen das Wasser weniger Magnesium enthält. (100, 103) In der *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* Studie, in die über 15000 Menschen im Alter von 45-64 Jahren eingeschlossen wurden, zeigte die statistische Analyse, dass ein niedrigere Magnesiumspiegel im Serum mit höheren Blutdruckwerten in Verbindung steht. Aber es gibt auch Studien, die diesen Zusammenhang nicht nachweisen konnten. Hiraga et al. beobachteten bei ihrer Arbeit sogar, dass bei einem essenziellen Hypertonus erhöhte Magnesiumwerte vorliegen. Sie konnten dafür aber keine Erklärung finden. (103)

Ein anderer Faktor, der eine Wirkung von Magnesium auf den Blutdruck vermuten lässt, ist eine Metaanalyse von 11 RCTs. In diese RCTs wurden PatientInnen aufgenommen die an Insulinresistenz, Prädiabetes und anderen chronischen Erkrankungen litten. Über einen Zeitraum von 1-6 Monaten zeigte sich eine signifikante Senkung der Blutdruckwerte in den Gruppen, die eine

Magnesiumsupplementation erhielten. Im Durchschnitt sank der systolische Blutdruckwert um 4,18mmHG. Die täglich aufgenommene Menge an Magnesium lag zwischen 365 und 450mg. Um die Wirkungen von Magnesiumsupplementation auf den Blutdruck zu bestätigen und eine mögliche Therapieempfehlung festzulegen, sind aber noch weitere große RCTs nötig. (106) Eine große Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass die zusätzliche Gabe von Magnesium die Wirkung von antihypertensiven Medikamenten möglicherweise verbessern könnte. (103)

Es gibt verschiedene Mechanismen über die Magnesium den Blutdruck senken kann. Es wird häufig als „natürlicher Calcium-Antagonist“ bezeichnet, da es mit einem Großteil der Calciumkanäle in der glatten Muskulatur der Gefäße interagiert. Zum Beispiel bindet Magnesium an den *Voltage operated Calcium Channel (VOCC)*, was zu einer verminderten Einfuhr von Calcium in die Zelle führt, was wiederum eine Relaxation der Muskulatur und eine Vasodilatation nach sich zieht. Weitere Mechanismen, über die Magnesium eine vasodilatatorische und widerstandsenkende Wirkung vermitteln kann, sind die vermehrte Bildung von Prostaglandin I₂ und Stickstoffmonoxid (NO). (103)

1.8.2.2 Atherosklerose

Die Atherosklerose ist ein schon lange bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, speziell für Myokardinfarkte und Insulte. (103) Es gibt einige Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen einem Magnesiummangel einer atherosklerotischen Erkrankung aufgezeigt wurde. (100) In der ARIC Studie war eine verminderte Magnesiumkonzentration bei Frauen mit einer höheren Wanddicke der Carotis assoziiert. (104) Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie von Hashimoto et al., in die 728 Personen mit einem mittleren Alter von 67 Jahren eingeschlossen wurden. Dort war eine niedrige Serumkonzentration von Magnesium mit einer höheren Intima-Media-Dicke der arteria carotis communis assoziiert. Weiters stieg durch einen niedrigeren Serumspiegel auch das Risiko, an 2 oder mehr Plaques in der Carotis zu leiden (Odds Ratio 2,14). (107)

Eine andere Auswertung der ARIC Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Menschen mit den niedrigsten Magnesiumwerten im Serum das höchste Risiko für eine koronare Herzkrankheit hatten. (103)

Ein wichtiger Mechanismus, der den Einfluss von Magnesium auf die Entstehung einer Atherosklerose erklärt, ist seine antiinflammatorische Wirkung. Weiters reduziert es die Anzahl von freien Sauerstoffradikalen, verbessert die endotheliale Funktion und den Fettstoffwechsel. (97) Zusätzlich reduziert es die Blutplättchenaggregation und Adhäsion. Eine höhere Zufuhr von Magnesium über die Nahrung führte in Studien zu niedrigeren Triglyceridwerten, einem höheren Anteil des *High Density Lipoprotein (HDL)*, geringeren Markern der systemischen Inflammation und zu verbesserter Endothelfunktion. (103)

1.8.2.3 Typ 2 Diabetes und metabolisches Syndrom

Typ 2 Diabetes ist ein zunehmendes Problem der öffentlichen Gesundheit. Im Jahr 2013 litten etwa 340 Millionen Menschen weltweit an dieser chronische Erkrankung, bis zum Jahr 2030 kann diese Zahl auf bis zu 400 Millionen Menschen anwachsen. (108) Diabetes ist ein großer Risikofaktor für die Entwicklung von vaskulären Erkrankungen wie diabetische Nephropathie und Retinopathie aber auch von Myokardinfarkten und Insulten. (96) Magnesium, Typ 2 Diabetes und das metabolische Syndrom und ihre Auswirkungen aufeinander werden häufig untersucht, da zwischen ihnen möglicherweise ein Zusammenhang besteht. So zeigte sich in Studien zum einen eine hohe Inzidenz (13,5-47,7%) der Hypomagnesiämie bei Menschen mit Typ 2 Diabetes, zum anderen gibt es Ergebnisse die nahe legen, dass ein Magnesiummangel zu der Entwicklung und dem Schweregrad der Erkrankung beiträgt. (96, 103)

Eine Metaanalyse von Fang et al. untersuchte 25 prospektive Studien mit insgesamt 637.922 Menschen. Die Studienpopulation wurde nach der Menge ihrer täglichen Magnesiumeinnahme in 4 Gruppen eingeteilt (<50mg; 50-99mg; 100-150mg; >150mg) und anschließend hinsichtlich der Inzidenz von Typ 2 Diabetes (T2D) analysiert. Bei der statistischen Analyse kam man zu dem Ergebnis, dass das Risiko an T2D zu erkranken, im Vergleich zu der Gruppe mit der niedrigsten Magnesiumaufnahme bei den anderen Gruppen um durchschnittlich 17% geringer war. Ein weiteres Ergebnis war, dass 100mg Magnesium mehr pro Tag das Risiko für T2D um 8-13% senken. Die Studie unterstützt die Annahme, dass eine adäquate Magnesiumaufnahme das Risiko an T2D zu erkranken verringern kann. In der Studie wurde hauptsächlich die asiatische und US-amerikanische

Bevölkerung abgebildet, um evidente Rückschlüsse auf die europäische Bevölkerung zu schließen sind weitere prospektive Studien notwendig. (108) Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Kohortenstudie von Hruby et al., die knapp 200.000 Menschen 28 Jahren lang beobachtete. Am Ende zeigte sich, dass jene Gruppe mit der höchsten tägliche Zufuhr von Magnesium ein um 15% geringeres Risiko für T2D hat als jene Gruppe, die am wenigsten Magnesium zu sich nimmt. Die täglich zugeführte Magnesiummenge wurde mittels Fragebogen erhoben. (109)

Auch Menschen mit einem bestehenden T2D könnten von einer Magnesiumeinnahme profitieren. In einer Metaanalyse von RCTs kam man zu dem Ergebnis, dass 360mg Magnesium pro Tag den Nüchternblutzucker signifikant verringern kann, nämlich um durchschnittlich 0,56mmol. Die mediane Verabreichungsdauer waren 12 Wochen. Auf den Langzeitblutzuckerwert HbA_{1c} zeigte sich keine signifikante Auswirkung. (110)

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Erkenntnissen stehen die Ergebnisse einer Studie über nierentransplantierte Personen. Bei dieser RCT, wurden 54 PatientInnen nach einer Nierentransplantation in 2 Gruppen zu je 27 Personen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt durchschnittlich 1145mg Magnesium täglich, die andere Gruppe wurde nicht mit Magnesium behandelt. Nach 3 Monaten zeigte sich, dass der Nüchternblutzucker bei der Behandlungsgruppe zwar um 11,5mg/dL niedriger war, das Risiko, an einem Post Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) oder einer gestörten Glukosetoleranz zu erkranken wurde aber nicht signifikant gesenkt. Somit konnte die Studie keinen Vorteil von einer Magnesiumsupplementation auf den Glukosemetabolismus in der frühen Phase nach einer Nierentransplantation nachweisen. (111)

Der Einfluss von einer höheren Magnesiumzufuhr auf die Entwicklung eines metabolischen Syndroms muss noch weiter untersucht werden. Derzeit gibt es einige Hinweise, die auf eine inverse Beziehung hindeuten könnten. (104)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die tägliche Magnesiumaufnahme eine Rolle bei der Entwicklung von T2D spielt, aber um eine klare Therapieempfehlung abgeben zu können, muss weiter Forschungsarbeit betrieben werden. (103)

Der Grund, warum Magnesium bei der Entstehung von T2D wichtig sein könnte ist, dass es wichtige Rolle im Glucose- und Insulinmetabolismus ausübt. Der Insulinrezeptor gehört zu der Familie der Tyrosin Kinase Rezeptoren und die Funktion der Tyrosin Kinase ist von der Bindung mit Magnesium abhängig. Bei einem Magnesiummangel kann es deshalb zu einer Störung der Signalübertragung am Insulinrezeptor kommen und somit wird eine Insulinresistenz begünstigt. Weiters kann Magnesium direkt am Glukosetransporter 4 (GLUT4) wirken und seine Aktivität steuern. Bei einer Hypomagnesiämie könnte somit die Aufnahme von Glukose in die Zelle gestört sein. (96, 97)

1.8.2.4 Myokardinfarkt

Bei Autopsien wurde festgestellt, dass bei Menschen, die an einer ischämischen Herzerkrankung starben, die Magnesiumkonzentration im Myokard geringer war als bei jenen, die an keiner kardialen Ursache verstorben waren. Weiters konnte man beobachten, dass während einer Ischämie im Myokard das totale intrazelluläre Magnesium sinkt, während aber das intrazelluläre ionisierte Magnesium steigt. Wie bereits weiter oben beschrieben, wird Magnesium als „natürlicher Calcium-Antagonist“ bezeichnet, da er mit Magnesium um dieselben Bindungsstellen konkurriert. Bei einer Ischämie kommt es zu einem starken intrazellulären Calciumanstieg, welche die Myokardfunktion negativ beeinflusst. All diese Erkenntnisse trugen dazu bei, dass man die intravenöse Supplementation als mögliche adjuvante medikamentöse Therapie bei einem akuten Myokardinfarkt zu untersuchen begann. (104)

Frühere Studien konnten tatsächlich einen positiven Effekt auf die Mortalität nach einem akuten Myokardinfarkt zeigen. Später durchgeführte Studien konnten diesen Effekt allerdings nicht belegen und zeigten keinen Unterschied in der Mortalität zwischen der Magnesium- und der Placebogruppe. Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede zwischen den früheren und den späteren Studien könnte sein, dass die mittlerweile eingesetzten Medikamente für Aspirin, Beta-Blocker und ACE-Hemmer früher nicht routinemäßig zum Einsatz kamen und Magnesium mit deren Wirkungen interferiert. Aufgrund der zuletzt durchgeführten

Studien gibt es keine Empfehlung dafür, Magnesium bei jedem akuten Myokardinfarkt einzusetzen. (103)

1.8.2.5 Arrhythmien

Hypomagnesiämie ist ein möglicher Auslöser von atrialen und ventrikulären Arrhythmien. Es gab einige Ergebnisse von Studien, die eine Reduktion der Arrhythmien nach einem Myokardinfarkt durch Magnesium suggerierten. Die Datenlage ist allerdings schwach und es gibt auch einige Studien, die diesen Effekt nicht belegen können. Deshalb gibt es keine Empfehlung zur Magnesiumtherapie von Arrhythmien nach einem Myokardinfarkt.

In Guidelines wird die intravenöse Magnesiumgabe zur Behandlung von Patienten mit Long-QT-Syndrom, polymorpher ventrikulärer Tachykardie und Torsade-de-points empfohlen. (103)

Die Auswirkungen von Magnesiumaufnahme auf Vorhofflimmern wurden bisher wenig untersucht, obwohl Vorhofflimmern eine häufige Herzrhythmusstörung ist. In einer prospektiven Studie wurden 14,000 Menschen für durchschnittlich 20,6 Jahre beobachtet. Sie wurden nach ihrer Magnesiumzufuhr durch die Nahrung in 3 Gruppen aufgeteilt. Am Ende zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Vorhofflimmern. Im Gegensatz dazu, konnte in vorangegangenen experimentellen Studien gezeigt werden, dass eine verringerte Aufnahme von Magnesium zu Vorhofflattern- und flimmern führte. Die Supplementation von Magnesium machte die aufgetretenen Herzrhythmusstörung wieder rückgängig. Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen zeigt deutlich, dass in dieser Frage noch weiter geforscht werden muss, um den Zusammenhang zwischen Magnesiumzufuhr und Vorhofflimmern klären zu können. (104)

Es gibt verschiedene Mechanismen, mit denen ein Effekt von Magnesium auf die Entstehung von Herzrhythmusstörungen erklärt werden kann. Zum einen fällt bei einem niedrigen Magnesiumspiegel die Hemmung der Calciumwirkung am Atrioventrikularknoten aus. Zum anderen wird auch die Funktion der Na^+/K^+ -ATPase verringert, was zu einer verringerten Kalium- und zu einer erhöhten Natriumkonzentration im Inneren der Zelle führt. Beide Mechanismen ziehen ein instabiles Membranpotential nach sich, welches zu einer gestörten Impulsleitung

und einer erhöhten Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen führt. Wichtig zu erwähnen ist auch, dass das Medikament Digoxin, das beispielsweise bei Tachyarrhythmien eingesetzt wird, über die Inhibition der Na^+/K^+ -ATPase wirkt. Ein Magnesiummangel kann diese Inhibierung verstärken und somit das Risiko einer Digoxinintoxikation erhöhen, welche potenziell tödliche Herzrhythmusstörungen auslösen kann. (99)

1.8.2.6 Kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Mortalität

All die oben angeführten Punkte sind maßgeblich am Erhalt und der Beeinträchtigung der kardiovaskulären Gesundheit beteiligt. Alle von ihnen können oder könnten von Magnesium beeinflusst werden. Aber hat Magnesium nun einen Einfluss auf die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen und die kardiovaskuläre Mortalität? Die Datenlage hierzu ist nicht eindeutig, da es einerseits Studien gibt, die einen Effekt suggerieren, andererseits aber auch welche, die keinen Zusammenhang nachweisen konnten.

In eine große Metaanalyse von Qu et al. wurden 19 Studien mit insgesamt 532,979 Teilnehmern eingeschlossen. Die Studie hatte das Ziel zu zeigen, ob es zwischen der Magnesiumaufnahme, der Serumkonzentration von Magnesium und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen einen Zusammenhang gibt. Insgesamt kam es zu 19,926 Fällen einer CVD. Die Analyse der Magnesiumaufnahme mit der Nahrung zeigte ein 15% geringeres Risiko für das Auftreten einer CVD in der Gruppe mit der höchsten täglichen Aufnahme verglichen mit der Gruppe der niedrigsten Aufnahme. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei der Analyse anhand der Serumkonzentration. Hier zeigte sich sogar ein 20% geringeres Risiko in der Gruppe mit den hohen Magnesiumwerten im Serum. Die Metaanalyse konnte also eine inverse Korrelation zwischen der Magnesiumaufnahme, dem Magnesiumspiegel und der Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen darstellen. (112)

Ähnliche Ergebnisse erbrachten Fang et. Al bei einer Metaanalyse mit über 400,000 Teilnehmern. Bei einer Follow up Zeit von 5-28 Jahren zeigte sich bei Frauen ein 16% und bei Männern ein 8% geringeres Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität. Verglichen wurden die Gruppen mit der höchsten und die mit der niedrigsten Magnesiumaufnahme. (113)

Auch für die Serumkonzentration konnte eine inverse Korrelation zu der Rate an tödlichen ischämischen Herzerkrankungen festgestellt werden. (104)

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse gibt es auch Studien, die keinen Einfluss eines höheren Magnesiumspiegels oder einer höheren Aufnahme auf die Gesamtinzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen oder die Mortalität zeigen. So kam eine Metaanalyse zum dem Ergebnis, dass eine höhere Magnesiumzufuhr zwar mit einem reduzierten Risiko für Insulte, Herzversagen und All-Cause-Mortality einhergeht, allerdings keinen Einfluss auf die gesamte Inzidenz von CVD hat. (114)

Aufgrund dieser Diskrepanz in der aktuellen Datenlage ist es notwendig, weitere Studien durchzuführen, um eine mögliche Rolle von Magnesium in der Prävention von CVD und kardiovaskulärer Mortalität festzulegen. (105)

In Abbildung 4 ist eine Zusammenfassung abgebildet, wie Magnesium auf verschiedene Erkrankungen die kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen, wirken kann.

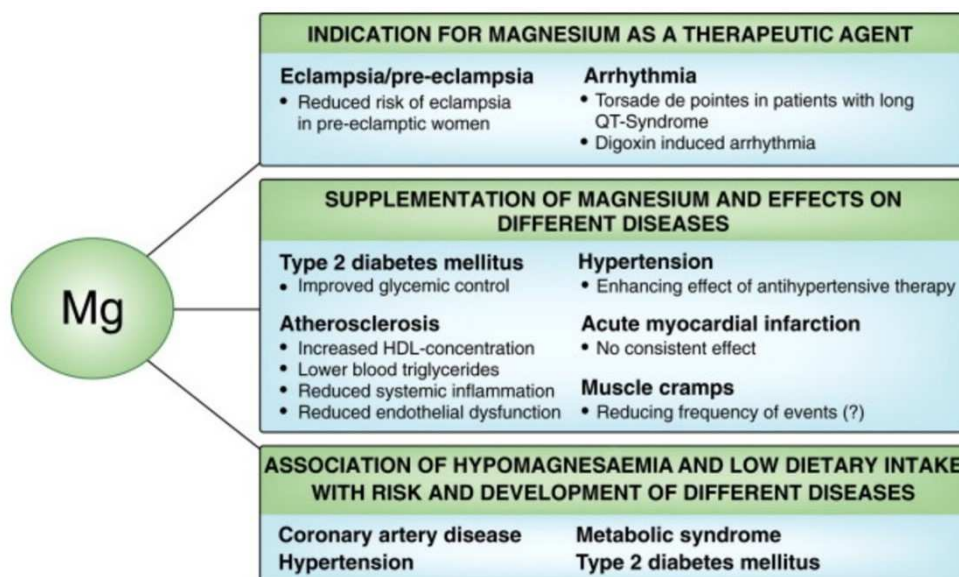


Abbildung 4: Die Wirkung von Magnesium auf verschiedene Erkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren; aus Geiger et Wanner 2012 (103) CC BY-NC 4.0

1.8.3 Magnesium bei chronischer Niereninsuffizienz

Bei Personen mit CKD ist die häufigste Todesursache eine CVD. Bei Hämodialysepatienten sind sie sogar für 40% der Todesfälle verantwortlich. (115,

116) Das hohe CVD Risiko dieser Personengruppe ist auf einige kardiovaskuläre Risikofaktoren zurückzuführen, die bei einer CKD häufig vorkommen. Dazu zählen Hypertonus, Insulinresistenz, Dyslipidämie, Inflammation und oxidativer Stress.

(116) Ein weiterer wichtiger Punkt ist das häufigere Auftreten von Gefäßverkalkungen in dieser Population. So zeigt sich etwa bei DialysepatientInnen zwei bis fünfmal so häufig eine koronare Herzkrankheit als in der Vergleichspopulation. Weiters zeigte sich eine Häufung von Intima- und Mediaverkalkung, vor allem im CKD Stadium 3-5. (115)

Die Pathogenese der Gefäßverkalkung bei CKD ist multifaktoriell bedingt. Eine wichtige Rolle haben Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts, vor allem die Phosphatretention ist maßgeblich an deren Entstehung beteiligt. (115)

Bei der Gefäßverkalkung kommt auch das Magnesium ins Spiel. In In-Vitro Studien konnte gezeigt werden, dass Magnesium das Potential besitzt, präventiv auf die Entstehung von Phosphat-induzierter Verkalkung in glatten Gefäßmuskelzellen zu wirken und sogar deren Rückbildung unterstützen kann.

(117) Und tatsächlich zeigte sich in einer Studie, dass eine höhere Magnesiumaufnahme mit einem niedrigeren Calcium-Score der Koronararterien einhergeht. Weiters zeigte sich bei einer höheren Magnesiumkonzentration im Serum eine geringere Prävalenz der Mitralklappensklerose und der Kalzifizierung der peripheren Arterien. Magnesium scheint also neben den im Kapitel „Magnesium und das kardiovaskuläre System“ angeführten positiven Effekten auf die Gefäßgesundheit, zusätzlich eine antikalzifizierende Eigenschaft zu besitzen. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass ein niedriger Magnesiumspiegel mit einem höheren CVD Risiko bei PatientInnen mit CKD und Hämodialyse assoziiert ist. (116)

Der Prozess, der bei CKD zu vermehrter Gefäßverkalkung führt, ist sehr kompliziert und noch nicht vollständig verstanden. Störungen im Mineralhaushalt, insbesondere eine Hyperphosphatämie, führen zu der vermehrten Bildung von Calciumphosphat Nanokristallen, die von den glatten Gefäßmuskelzellen (VSMCs) aufgenommen werden. In diesen Zellen werden die Kristalle abgebaut und dies führt zu einem Anstieg des intrazellulären Calcium- und Phosphatgehalts. Dieser gesteigerte Gehalt induziert die Apoptose der VSMCs und es entstehen

apoptotische Körper mit Calciumphosphat, welche einen positiven Feedbackmechanismus auslösen und die Kalzifizierung beschleunigen. Weiters induzieren die Calciumphosphat Nanokristalle die Expression von Genen, die den Kalzifizierungsprozess beschleunigen. Zusätzlich hemmen sie Gene, die die Kalzifizierung inhibieren würden. Diese Mechanismen führen dazu, dass VSMCs zu osteoblastenähnlichen Zellen differenzieren – und dies führt schlussendlich zur Gefäßverkalkung. (117)

Magnesium kann an 3 Stellen in diesen Mechanismus eingreifen. Es inhibiert die Transformation von amorphem (gestaltlosen) Calciumphosphat zu Apatiten und formt stattdessen ein löslicheres Mg-substituiertes Tricalcium (Whitlockit). Das zieht kleinere und besser lösliche Ablagerungen nach sich. Als zweiter wichtiger Punkt agiert Magnesium, wie bereits mehrfach erwähnt, als Calciumkanal-Antagonist und verringert dadurch den Einstrom von Calcium in die Zelle. Was eine verringerte Apoptose nach sich zieht. Und schlussendlich in der Zelle erzeugt Magnesium wieder eine Balance zwischen der Expression von Promotoren und Inhibitoren der Kalzifizierung, die durch die Calciumphosphat Nanokristalle gestört wurde. Dadurch wird Differenzierung von VSMCs zu osteoblastenähnlichen Zellen verringert. (117)

Sakaguchi et al. führten eine Studie durch, in der sie die Auswirkungen von der Magnesiumkonzentration im Serum auf den Zusammenhang des Phosphatspiegels und der kardiovaskulären Mortalität bei HämodialysepatientInnen untersuchten. Sie schlossen dafür 142,069 Patienten, die eine Hämodialyse in einem Dialysezentrum erhalten, in die Studie ein.

Zusammenfassend lässt sich über diese Studie sagen, dass der Magnesiumspiegel das Mortalitätsrisiko bei HämodialysepatientInnen mit Hyperphosphatämie signifikant beeinträchtigen kann. Der Erhalt eines ausreichend hohen Magnesiumspiegels könnte neben den konventionellen Therapien die kardiovaskuläre Prognose dieser PatientInnen verbessern. (116)

Weitere Studien brachten immer mehr Evidenz dafür, dass ein niedriger Magnesiumspiegel mit einer verstärkten Gefäßverkalkung assoziiert ist. Ebenfalls zeigte sich, dass eine höhere Magnesiumkonzentration das Überleben bei Langzeit-DialysepatientInnen verbessert. Trotz dieser vielversprechenden

Ergebnisse sind noch einige Fragen ungeklärt und um den möglichen Nutzen, aber auch die möglichen Nebenwirkungen, einer längeren Magnesiumsupplementation bei CKD zu klären, sind weitere Studien und vor allem RCTs notwendig. (115)

1.8.4 Magnesium nach einer Nierentransplantation

Personen nach einer Nierentransplantation leiden häufig unter einer Hypomagnesiämie. Schon in den ersten Wochen nach der Transplantation entwickelt sich ein niedriger Magnesiumspiegel, welcher dann nach etwa 2 Monaten seinen Tiefpunkt erreicht. (118) Aber auch mehrere Jahre nach der Transplantation ist eine Hypomagnesiämie noch weit verbreitet. So zeigte eine Studie, dass auch 6 Jahre nach der Transplantation noch 22,4% der PatientInnen einen zu niedrigen Magnesiumspiegel hatten. (119)

Ein Grund für die häufig beobachtete Hypomagnesiämie ist die weit verbreitet Verwendung von CNI als immunsuppressives Medikament. Calcineurininhibitoren, insbesondere Tacrolimus, hemmen die Expression von EGF und TRMP6 im distalen Tubulus. Das führt zu einer verringert Reabsorption von Magnesium und einer erhöhten Ausscheidung durch den Harn. (120) Weitere Ursachen für einen niedrigen Magnesiumspiegel nach Nierentransplantation sind eine metabolische Azidose, Volumenexpansion, verringerte gastrointestinale Absorption und andere Medikamente (Diuretika, Protonenpumpenhemmer). (118)

Eine Hypomagnesiämie wurde in einer retrospektiven Studie von Van Laecke et al. als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines PTDM festgestellt. Sie konnten zeigen, dass PatientInnen, die einen PTDM entwickelten, einen signifikant niedrigeren Magnesiumspiegel aufwiesen. Auch unter Berücksichtigung der klassischen Risikofaktoren für eine Diabeteserkrankung blieb diese Signifikanz aufrecht. In dieser Studie bestätigten die Autoren auch, dass die Verwendung von CNI (insbesondere Tacrolimus) mit der Entwicklung eines PTDM assoziiert ist. Die Autoren sind allerdings der Meinung, dass dieser Effekt scheinbar Großteils auf die Induktion einer Hypomagnesiämie zurückzuführen ist. (121) Trotz der vielversprechenden Ergebnisse dieser Studie, konnte in einer danach durchgeführten RCT kein positiver Einfluss einer Magnesiumsupplementation auf

die Entwicklung eines PTDM festgestellt werden. Allerdings zeigte sich auch, dass die Magnesiumsupplementation nur einen Anstieg des Magnesiumspiegels um 0,13 mg/dl nach sich zog, welcher nicht statistisch signifikant war. Eine mögliche Erklärung der Autoren ist, dass für die Supplementation Magnesiumoxid verwendet wurde, welches möglicherweise eine schlechtere Bioverfügbarkeit als organische Magnesiumsalz hat. Daher sind weitere Studien unter der Verwendung von Magnesiumsupplementation mit höherer Bioverfügbarkeit nötig. (111) Diese Studie wurde im Kapitel „Magnesium und das kardiovaskuläre System“ unter dem Punkt „Typ 2 Diabetes und metabolisches Syndrom“ bereits näher beschrieben.

Die Assoziation von einem niedrigen Magnesiumspiegel und dem kardiovaskulären Risiko nach Nierentransplantation ist bisher nur von wenigen Studien untersucht worden. (118) Eine Studie konnte zeigen, dass ein niedriger Magnesiumspiegel bei nierentransplantierten Personen mit einer höheren Versteifung der arteriellen Gefäße assoziiert ist. (122) In einer anderen Studie wurden 15 nierentransplantierte Personen zunächst 6 Wochen lang mit Placebo oder 2 Gramm Magnesiumoxid täglich behandelt, nach einer 2-wöchigen Wash-Out-Phase wurden die Personen in die andere Gruppe zugeteilt und wurden wieder 6 Wochen behandelt. Am Ende zeigte sich keine Veränderung im metabolischen Profil (Blutdruck, Cholesterinwerte, Triglyceridwerte). (118) Aber um evidente Aussagen treffen zu können, sind große RCTs mit festgelegten kardiovaskulären Endpunkten nötig. (120)

1.8.5 Magnesium und Vitamin D

Die Krankheiten, mit denen ein Magnesium- und Vitamin D-Mangel in einigen Studien in Verbindungen gebracht wurden, sind oft sehr ähnlich. So sind beide Mangelzustände mit einem erhöhten Risiko für CVD, Typ 2 Diabetes und All-Cause-Mortality assoziiert worden. Aber wie bereits erwähnt, gibt es auch Studien, die dies nicht zeigen können, deshalb bleibt die Datenlage noch unklar. (123, 124)

Dass Magnesium den Vitamin D-Spiegel beeinflussen könnte, ist schon längere Zeit bekannt. Maßgeblich zu dieser Annahme tragen die *Magnesium-dependent Vitamin-D-resistant rickets* bei. Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um Rachitis bei Patienten mit einer Hypomagnesiämie, die auf die intramuskuläre

Gabe von 600.000 IE Vitamin D nicht mit dem erwarteten Anstieg des 25(OH)D-Spiegels reagierten. Erst nachdem Magnesium supplementiert wurde, erholte sich auch der Vitamin D-Spiegel. (125)

Die mögliche Erklärung für einen Einfluss von Magnesium auf den Vitamin D-Spiegel, sind 3 wichtige Enzyme im Metabolismus des Vitamin D. Die genauen Stoffwechselfvorgänge sind im Kapitel „Metabolismus von Vitamin D“ erklärt. An dieser Stellen seien nur noch mal 3 Enzyme erwähnt. Die 25-Hydroxylase in der Leber, die 1 α -Hydroxylase in den Nieren und die 24-Hydroxylase, die schlussendlich das Calcitriol in inaktive Metaboliten umwandelt. Alle 3 Enzyme wurden in In-Vitro-Studien untersucht und es wurde gezeigt, dass deren Aktivität abhängig von Magnesium ist. Zusätzlich zu diesen 3 Enzymen ist auch das wichtige Transportprotein VDBP von Magnesium abhängig. Weiters ist Magnesium wichtig für die Regulation der PTH-Produktion, welches wiederum die 1 α -Hydroxylase aktiviert. Magnesium könnte also das Potential besitzen die Bildung, den Transport und die Inaktivierung der aktive Form des Vitamin D zu beeinflussen. Diese Erkenntnisse lassen eine wichtige Rolle von Magnesium im Vitamin D-Metabolismus vermuten und somit auch einen möglichen Einfluss auf den Vitamin D-Spiegel. (123)

Um der Frage nachzugehen, ob Magnesium allein oder zusammen mit der Einnahme von Vitamin D, den 25(OH)D-Spiegel positiv beeinflussen kann führten Deng et al. im Jahr 2013 eine Studie durch. Sie untersuchten zusätzlich, ob sich die Assoziation zwischen 25(OH)D-Spiegel und der Mortalität abhängig von der Magnesiumaufnahme verändert. Dafür nutzten sie Daten aus der *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2006* und aus der *NHANES III-Kohorte*.

Sie teilten die Teilnehmer anhand ihres Vitamin D-Spiegels in 3 Gruppen ein (deficiency: <12ng/ml; insufficiency: 12-<20ng/ml; normal: >20ng/ml). Die tägliche Magnesiumaufnahme entnahmen sie aus Fragebögen und anhand dieser wurde die Studienpopulation in Quartile eingeteilt.

Die statistische Analyse brachte verschiedene Ergebnisse zu Tage. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine Vitamin D-Insuffizienz und einen Mangel in der Gruppe mit der höchsten Magnesiumzufuhr signifikant geringer war als in

der Gruppe mit der niedrigsten Zufuhr (OR 0,62 bzw. 0,34). Diese Risikoreduzierung für einen Mangel konnte allerdings nur in jenen TeilnehmerInnen gezeigt werden, die älter als 50 Jahre waren oder besonders hohe oder niedrige PTH-Spiegel hatte. Während das Risiko für eine Insuffizienz nur in jener Gruppe signifikant gesenkt werden konnte, welche ein höheres Risiko für eine Vitamin-D-Insuffizienz aufwies.

Bei der Analyse der Mortalität, kamen sie zu dem Ergebnis, dass die Assoziation zwischen hohem 25(OH)D-Spiegel und geringerem All-Cause-Mortality-Risiko und CV-Mortalitätsrisiko nur in jener Gruppe statistisch signifikant war, die überdurchschnittlich viel Magnesium zu sich nahm. Ein Test auf eine Korrelation zwischen Magnesium und dem reduzierten Risiko war nur bei der CV-Mortalität statistisch signifikant. (123)

Zusammenfassend lässt sich über die Studie sagen, dass es Hinweise darauf gibt, dass die aufgenommene Menge allein oder in Interaktion mit der Einnahme von Vitamin-D den 25(OH)D-Spiegel erhöhen kann. Weiters könnte Magnesium die Assoziation zwischen dem Vitamin D-Spiegel und dem Mortalitätsrisiko beeinflussen. Um diese Erkenntnisse zu bestätigen sind weitere Studien notwendig. (123)

Eine kleine RCT aus dem Jahr 2018 von Dai et al. untersuchte die Auswirkungen einer 12-wöchigen zusätzlichen Gabe von Magnesium auf den Vitamin D-Metabolismus. Dazu bekam jeder Teilnehmer, der nicht in der Placebogruppe war, täglich eine gewisse Menge an Magnesium. Nach den 12 Wochen zeigte sich, dass die Magnesiumeinnahme den 25(OH)D-Spiegel steigerte, wenn der Ausgangswert bei etwa 30ng/ml lag. Bei Ausgangswerten von etwa 50ng/ml wurde der Spiegel aber gesenkt. Beide Veränderungen waren statistisch signifikant ($p=0,03$ bzw. $p=0,002$). Bei anderen Ausgangswerten konnte keine statistisch signifikante Änderung festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung der Autoren ist die bereits beschriebene Wirkung von Magnesium auf Vitamin D synthetisierende, als auch auf inaktivierende Enzyme. Sie vermuten, dass bei Werten unter 30ng/ml die Wirkung von Magnesium auf die synthetisierenden Enzyme überwiegt und bei Werten über 30ng/ml die Aktivität der deaktivierenden Enzyme höher ist und zusätzlich durch Magnesium unterstützt wird. (125)

Die Ergebnisse der Studie lassen vermuten, dass ein guter Magnesiumstatus wichtig sein könnte, um einen optimalen Vitamin-D-Spiegel zu erreichen. Aber um die genauen Auswirkungen und auch die richtigen Dosierungen von Magnesium bestimmen zu können, sind weitere Studien notwendig. (125)

1.9 Fragestellung und Hypothesen der Arbeit

Das Primärziel dieser Arbeit war es durch eine retrospektive Analyse darzustellen, ob die Höhe des Vitamin D- und Magnesiumspiegels von nierentransplantierten Personen einen Einfluss auf das Überleben und die Häufigkeit von *Major Adverse Cardiac Events (MACE)* hat, was die Bedeutung eines ausreichend hohen Spiegels dieser beiden Parameter in Bezug auf die kardiovaskuläre Gesundheit und das Überleben in dieser Population unterstreichen würde. Weiters wurde erhoben, ob der Magnesiumspiegel mit dem Vitamin D-Spiegel korreliert.

Ein weiterer Punkt, der beleuchtet wurde, ist, ob sich der Vitamin D-Spiegel auf die Häufigkeit der Transplantatverluste auswirkt.

Die Fragestellungen, die vor der Arbeit festgelegt wurden, lauten:

- Wirken sich ein höhere Vitamin-D- und Magnesiumspiegel positiv auf das Überleben, die Häufigkeit von MACE und die Häufigkeit von Transplantatverlusten bei nierentransplantierten Personen aus?
- Korreliert der Magnesiumspiegel mit dem Vitamin-D-Spiegel?

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, bei der Daten im Zeitraum zwischen 2005 und 2015 analysiert wurden. Alle erhobenen Daten wurden mittels Studiencode pseudoanonymisiert. Aufgrund des Studiendesigns war keine Einwilligung der PatientInnen notwendig. Vorab wurde ein Ethikantrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt und dieser erhielt ein positives Votum.

Ethikantragsnummer: 31-226 ex 18/19

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden jene Personen in die Studie eingeschlossen, welche im Zeitraum zwischen 2005 und 2015 am LKH-Universitätsklinikum Graz nierentransplantiert wurden und zum Zeitpunkt der Transplantation ein Alter ≥ 18 Jahre hatten. PatientInnen, die in diesem Zeitraum mehrere Nierentransplantationen hatten, wurden anhand des Datums der letzten Transplantation in die Studie aufgenommen.

Zum Ausschluss aus der Studie führte ein Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Transplantation, eine Mehrorgantransplantation (Pankreas-, Herz- und Lebertransplantation) sowie fehlende 25(OH)Vitamin D- und Magnesiummessungen innerhalb von 3 Monaten nach der Transplantation.

2.3 Datenerfassung

Die PatientInnenliste wurde uns von der klinischen Abteilung für Nephrologie des LKH-Universitätsklinikums Graz zur Verfügung gestellt und anschließend von uns in ein digitales Microsoft-Excel-Dokument (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika) übertragen. Die Daten der PatientInnen wurden über das Krankenhausinformationssystem OpenMedocs (SAP SE, Walldorf, Deutschland), den Dialyse-Manager (iSYMED, Butzbach, Deutschland) und über das Österreichische Dialyse- und Transplantationsregister

(ÖDTR) erhoben. Die Sterbedaten erhielten wir aus dem ÖDTR und von den Versicherungsträgern.

Im Rahmen der Studie wurden folgende demographische und klinischen Merkmale erfasst:

- Alter (zum Zeitpunkt der Transplantation)
- Geschlecht
- Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI)
- Raucheranamnese
- Daten zur Nierenersatztherapie: Art der Dialyse (HD oder PD), Dialysedauer
- Daten zur Transplantation: Grunderkrankung der Niere, Zeit auf der Warteliste präemptive Nierentransplantation, Lebendspende, Anzahl der vorangegangenen Nierentransplantationen;
- Komorbiditäten: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, zentrale arterielle Verschlusskrankheit (zAVK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), anamnestisch bestehende KHK und vorangegangenes akutes Coronarsyndrom (ACS)
- 25(OH)Vitamin-D-Spiegel und Magnesiumspiegel innerhalb von 3 Monaten nach der Transplantation
- Laborparameter zum Zeitpunkt der 25(OH)D- und Magnesiummessung: Parathormon, Calcium (frei und gesamt), Phosphat, Bicarbonat, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, GFR und Albumin;

2.4 Definitionen und Endpunkte

Um die Assoziation zwischen Vitamin D, Magnesium und dem CV-Outcome nach Nierentransplantation zu evaluieren wurde das Auftreten von Major Adverse Cardiac Events (MACE) in der Studienpopulation erhoben. Als MACE zählen in der Analyse folgende Ereignisse:

- Auftreten eines ST-Hebungsinfarktes (STEMI) oder eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI); Zusammengefasst als Akutes Coronarsyndrom (ACS)

- Auftreten eines Insultes oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)
- Hospitalisierung aufgrund einer kardialen Dekompensation

Folgende primären und sekundären Endpunkte wurden festgelegt:

- Primärer Endpunkt: MACE
- Sekundäre Endpunkte
 - Gesamtmortalität
 - Transplantatverlust (Graft Loss)
 - Vorab definiert als (Wieder)Beginn eines Nierenersatzverfahrens oder als eine präemptive erneute Nierentransplantation

2.5 Gruppeneinteilung

Für die statistische Analyse wurde das Studienkollektiv in insgesamt 6 Gruppen eingeteilt. Die Gruppeneinteilung dient dazu, die Auswirkungen von niedrigen Vitamin D- und Magnesiumspiegel auf die Gesamtmortalität und das CV-Outcome nach Nierentransplantation zu untersuchen. Für die Einteilung des 25(OH) Vitamin D-Spiegels orientierten wir uns an den Guidelines der ES, die einen Wert von $<20\text{ng/ml}$ als Vitamin D-Insuffizienz oder Vitamin D-Mangel bezeichnen. (89) Somit wurde jeder Person mit eine 25(OH) Vitamin D-Spiegel $<20\text{ng/ml}$ ein Vitamin D-Mangel zugeordnet. Personen mit Werten $>20\text{ng/ml}$ wurden in unserer Analyse als Vitamin D-suffizient angesehen. Bei der Einteilung des Magnesiumspiegels orientierten wir uns an der häufig verwendeten Definition eines Mangels bei Werte $<0,7\text{mmol/L}$. (99) Jeder Person mit einem Magnesiumwert $<0,7\text{mmol/L}$ wurde ein Magnesiummangel zugeordnet und Personen mit einem Wert $>0,7\text{mmol/L}$ wurde ein normaler Magnesiumspiegel zugeordnet.

Anhand dieser Werte wurde das Studienkollektiv in 6 Gruppen eingeteilt, um die Auswirkungen eines Mangels bestmöglich untersuchen zu können.

- Gruppe 1: 25(OH) Vitamin D $>20\text{ng/ml}$ und Magnesium $>0,7\text{mmol/L}$
- Gruppe 2: 25(OH) Vitamin D $<20\text{ng/ml}$ und Magnesium $<0,7\text{mmol/L}$

- Gruppe 3: 25(OH) Vitamin D >20ng/ml
- Gruppe 4: 25(OH) Vitamin D <20ng/ml
- Gruppe 5: Magnesium >0,7mmol/L
- Gruppe 6: Magnesium <0,7mmol/L

Bei der Datenanalyse wurde folgende Gruppen auf Unterschiede im Überleben, dem CV-Outcome und der Häufigkeit von Transplantatverlusten verglichen:

- Gruppe 1 und 2: Mit diesem Vergleich untersuchten wir, ob die Kombination von suffizientem Vitamin D- und Magnesiumspiegel einen Einfluss auf die primären und sekundären Endpunkte hat.
- Gruppe 3 und 4: Dieser Vergleich diente zur Evaluierung der Frage, ob ein suffizienter Vitamin D-Spiegel einen Vorteil gegenüber einem Vitamin D-Mangel hat.
- Gruppe 5 und 6: Mit diesem Vergleich untersuchten wir, ob ein suffizienter Magnesiumspiegel mit einem Vorteil gegenüber einem niedrigen Magnesiumspiegel assoziiert ist.

2.6 Datenanalyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 26 (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika) durchgeführt. Der Zugang zu diesem Programm wird jeder Studentin und jedem Studenten an der Medizinischen Universität Graz kostenlos zur Verfügung gestellt.

Zur Charakterisierung des gesamten Studienkollektivs und der einzelnen Gruppen wurden die einzelnen Parameter zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Bei einem p-Wert >0,05 wurde eine Normalverteilung angenommen. Bei diesen Parametern wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) ermittelt. Bei Parametern, die keine Normalverteilung aufwiesen, wurden stattdessen der Median und der Interquartilabstand (IQR) zwischen dem 1. Quartil und dem 3. Quartil bestimmt. Normalverteilte Parameter sind daher bei den Ergebnissen immer mit Mittelwert (\pm SD) angegeben und nicht normalverteilte Parameter mit Median (IQR). Kategoriale Variablen werden in absoluten Zahlen inklusive den Prozentanteilen in Klammer angegeben. Um

festzustellen, ob bei einigen Parametern ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht, wurden normalverteilte Parameter mit dem t-Test und nicht normalverteilte Parameter mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Wurde bei diesen Test ein p-Wert < 0,05 festgestellt, so wurde der Unterschied als signifikant angesehen. Bei Kategorialen Variablen wurde mittels dem Chi-Quadrat-Test untersucht, ob ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit besteht. Auch hier war das angewendete Signifikanzniveau $p < 0,05$.

Die Überlebensraten der einzelnen Gruppen wurden mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und mit einem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz ($p < 0,05$) untersucht. Als Follow-Up-Datum für diese Analyse wurde der 15.08.2019 gewählt. Dies war der Tag, bis zu dem wir die Sterbedaten vom ÖDTR und den Versicherungsträgern erhielten.

Die MACE- und Transplantatverlust-Daten wurden mittels eines Chi-Quadrat-Tests verglichen und auf signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede der Häufigkeit getestet. Bei der Erhebung der MACE diente der 04.05.2019 als Follow-Up-Datum. Nach dem Auftreten eines Transplantatverlusts wurden keine MACE mehr erhoben.

Bei den Transplantatverlust-Daten gilt ebenfalls der 04.05.2019 als Follow-Up-Datum.

Ob eine Korrelation zwischen dem Magnesium- und dem Vitamin D-Spiegel besteht, wurde mit einem Korrelationstest nach Pearson untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Demographie und klinische Charakteristik

Es wurden zunächst 471 PatientInnen, welche im Zeitraum von 2005 bis 2015 im LKH-Universitätsklinikum Graz nierentransplantiert wurden, in die Studie mitaufgenommen. Davon wurden 155 Personen aufgrund fehlender Vitamin D- oder Magnesiumwerte ausgeschlossen, somit blieb ein Studienkollektiv von 316 (n=316) Personen übrig. Es wurden 69 (21,8%) Frauen in die Studie eingeschlossen. Die häufigste Komorbidität war eine arterielle Hypertonie (n=301; 95,3%) gefolgt von Dyslipidämie (n=167; 52,8%), zAVK (n=49; 15,5%), pAVK (n=47; 14,9%), Diabetes (n=46; 14,6%) und einer anamnestisch vorbestehenden KHK/einem vorangegangenen ACS (n=29; 9,2%). 144 (45,6%) Personen waren RaucherInnen. (Tabelle 4)

	Anzahl	Prozent
Gesamtkollektiv	316	
Weiblich	69	21,8%
Nikotinabusus	144	45,6%
Diabetes	46	14,6%
Arterielle Hypertonie	301	95,3%
Dyslipidämie	167	52,8%
pAVK	47	14,9%
zAVK	49	15,5%
Anamnestisch bestehende KHK/ACS	29	9,2%

Tabelle 4: Größe des Gesamtkollektivs, weiblicher Anteil und Verteilung der Komorbiditäten

Das mediane Alter der PatientInnen zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 52 Jahre. Der mediane BMI lag bei 25,3. Der mediane 25(OH) Vitamin D-Spiegel betrug 23,55ng/ml und wurde im Median 29,5 Tage nach der Nierentransplantation gemessen. Insgesamt hatten 127 (40,19%) Personen einen Vitamin D-Mangel. Ein Magnesiummangel wurde bei 190 (60,13%) Personen festgestellt. Der mediane Magnesiumspiegel lag bei 0,67mmol/L. (Tabelle 5)

	Median/Anzahl	IQR/Prozent
Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (NTX)	52	42 – 63
BMI kg/m ²	25,3	21,2 – 29,4
25(OH) Vitamin D3 in ng/ml	23,55	14,3 – 31,4
Zeitpunkt VitD-Messung nach NTX (Tage)	29,5	21 – 4,5
PatientInnen (Pat.) mit Vitamin D-Mangel	127	40,19%
Mg+ in mmol/dL	0,67	0,61 – 0,75
Pat. mit Magnesiummangel	190	60,13%

Tabelle 5: Baselinecharakteristik des gesamten Studienkollektivs

37 (11,7%) Personen erhielten ein Nierentransplantat durch eine Lebendspende. 62 (19,6%) PatientInnen hatten bereits eine vorherige Nierentransplantation. Insgesamt wurden 20 (6,3%) präemptive Nierentransplantationen durchgeführt. Die mediane Zeit auf der Warteliste betrug 15 Monate und die mediane Dialysedauer vor der Transplantation 38 Monate. (Tabelle 6)

	Median/Anzahl	IQR/Prozent
Lebendspende	37	11,7%
Vorangegangene NTX	62	19,6%
Präemptive NTX	20	6,3%
Zeit auf der Warteliste (nachfolgend in Monaten)	15	(5 – 37)
Dauer der Dialyse (nachfolgend in Monaten)	38	(21 – 69,5)

Tabelle 6: Transplantationsdaten des gesamten Studienkollektivs

Es kam zu 57 (18%) Todesfällen. Insgesamt kam es zu 34 MACE bei 31 (9,8%) PatientInnen, 3 (0,94%) von ihnen erlitten 2. Es gab 10 (3,2%) Personen mit einem ACS, 8 (2,5%) mit einem Insult/TIA und 14 (4,4%) mit einer kardialen Dekompensation. Zu einem Transplantatverlust kam es bei 34 (4,5%) Personen. (Tabelle 7)

	Anzahl	Prozent
Tod	57	18%
MACE insgesamt	34	
Pat. mit mind. 1 MACE	31	9,8%
Pat. mit 2 MACE	3	0,94%
Pat. mit ACS	10	3,2%
Pat. mit Insult/TIA	8	2,5%
Pat. mit kardialer Dekompensation	14	4,4%
Pat. mit Transplantatverlust	34	4,5%

Tabelle 7: Mortalitäts- und MACE-Daten des Studienkollektivs

Einteilung nach 25(OH)D- und Magnesiumspiegel

In der Gruppe 1 (25(OH)D>20ng/ml und Mg>0,7mmol/L) befanden sich 65 Personen (30,8% weiblich) und in der Gruppe 2 (25(OH)D<20ng/ml und Mg<0,7mmol/L) 66 Personen (36,4% weiblich). Die häufigste Komorbidität in der Gruppe 1 war die arterielle Hypertonie (n=61; 93,8%) gefolgt von Dyslipidämie (n=35; 53,8%), zAVK (n=14; 21,5%), Diabetes (n=10; 15,4%), pAVK (n=8; 12,3%) und einer anamnestisch vorbestehenden KHK/einem vorangegangenen ACS (n=7; 10,8%). 36 (55,4%) Personen waren RaucherInnen. In der Gruppe 2 war die häufigste Komorbidität die arterielle Hypertonie (n=64; 97%) gefolgt von Dyslipidämie (n=28; 42,4%), Diabetes (n=13; 19,7%), pAVK (n=11; 16,7%), zAVK (n=9; 13,6%), und einer anamnestisch vorbestehenden KHK/einem vorangegangenen ACS (n=3; 4,5%). 34 (51,5%) Personen waren RaucherInnen. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (Tabelle 8)

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Personen	65	66	
Weiblich	20 (30,8%)	24 (36,4%)	0,498
Nikotinabusus	36 (55,4%)	34 (51,5%)	0,657
Diabetes	10 (15,4%)	13 (19,7%)	0,517
Arterielle Hypertonie	61 (93,8%)	64 (97,0%)	0,393
Dyslipidämie	35 (53,8%)	28 (42,4%)	0,191
pAVK	8 (12,3%)	11 (16,7%)	0,479
zAVK	14 (21,5%)	9 (13,6%)	0,235
Anamnestisch bestehende KHK/ACS	7 (10,8%)	3 (4,5%)	0,180

Tabelle 8: Gruppengröße, weiblicher Anteil, Verteilung der Komorbiditäten der Gruppen 1 und 2; auf signifikante Unterschiede getestet mit Chi-Quadrat-Test; Gruppe 1: 25(OH)D>20ng/ml und Mg>0,7mmol/L; Gruppe 2: 25(OH)D<20ng/ml und Mg<0,7mmol/L

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Transplantation der Gruppe 1 betrug 51 Jahre und das der Gruppe 2 50 Jahre. Der mittlere BMI der Gruppe 1 war 25,1, jener der Gruppe 2 25,4. Der mediane 25(OH)D-Spiegel in der Gruppe 1 war 28,4ng/ml und in der Gruppe 2 13,65ng/ml. In der Gruppe 1 lag der mediane Mg-Spiegel bei 0,75 und in der Gruppe 2 lag er bei 0,63. Bei den Tests auf Signifikanz ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim 25(OH)D-Spiegel und dem Mg-Spiegel. (Tabelle 9)

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Alter zum Zeitpunkt der NTX	51 (±13)	50 (±13)	0,746
BMI in kg/m ²	25,1 (±3,9)	25,4 (±4,1)	0,658
25(OH) Vitamin D3 in ng/ml	28,4 (23,8 – 37,95)	13,65 (±3,74)	<0,001
Mg ⁺ in mmol/dL	0,75 (0,72 – 0,80)	0,63 (0,59 – 0,66)	<0,001

Tabelle 9: Baselinecharakteristik der Gruppen 1 und 2; Test auf Signifikanz mittels t-Test und Mann-Whitney-U-Test; Gruppe 1: 25(OH)D>20ng/ml und Mg>0,7mmol/L; Gruppe 2: 25(OH)D<20ng/ml und Mg<0,7mmol/L

In der Gruppe 1 wurden 7 (10,8%) Lebendspenden durchgeführt und in der Gruppe 2 waren es 5 (7,6%). 12 (18,5%) Personen aus der Gruppe 1 hatten eine vorangegangene NTX, in der Gruppe 2 hatten dies 11 (16,7%). In der Gruppe 1 wurden 3 (4,6%) präemptive Transplantationen durchgeführt und in der Gruppe 2 auch 3 (4,5%). Die mediane Dauer auf der Warteliste in der Gruppe 1 waren 18

Monate und in der Gruppe 2 12 Monate. Die mediane Dialysedauer in der Gruppe 1 betrug 33 Monate und in der Gruppe 2 38,5 Monate. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. (Tabelle 10)

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Lebendspende	7 (10,8%)	5 (7,6%)	0,526
Vorangegangene NTX	12 (18,5%)	11(16,7%)	0,787
Präemptive NTX	3 (4,6%)	3 (4,5%)	0,985
Zeit auf der Warteliste	18 (5 – 42,5)	12 (4 – 31,5)	0,353
Dauer der Dialyse	33 (15,5 – 55,5)	38,5 (21 – 77,5)	0,248

Tabelle 10: Transplantationsdaten der Gruppen 1 und 2; Gruppe 1 25(OH)D>20ng/ml und Mg>0,7mmol/L; Gruppe 2 25(OH)D<20ng/ml und Mg<0,7mmol/L; Test auf Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test

Einteilung nach 25(OH)D-Spiegel

In der Gruppe 3 (25(OH)D>20ng/ml) befanden sich 189 Personen (30,8% weiblich) und in der Gruppe 4 (25(OH)D<20ng/ml) 127 Personen (36,4% weiblich). Die häufigste Komorbidität in der Gruppe 3 war die arterielle Hypertonie (n=180; 95,2%) gefolgt von Dyslipidämie (n=109; 57,7%), zAVK (n=33; 17,5%), pAVK (n=26; 13,8%), Diabetes (n=25; 13,2%) und einer anamnestisch vorbestehenden KHK/einem vorangegangenen ACS (n=22; 11,6%). 84 (44,4%) Personen waren RaucherInnen. In der Gruppe 4 war die häufigste Komorbidität die arterielle Hypertonie (n=121; 95,3%) gefolgt von Dyslipidämie (n=58; 45,7%), pAVK (n=21; 16,5%), Diabetes (n=21; 16,5%), zAVK (n=16; 12,6%) und einer anamnestisch vorbestehenden KHK/einem vorangegangenen ACS (n=7; 5,5%). 60 (47,2%) Personen waren RaucherInnen. Beim Vergleich der Häufigkeiten konnte bei der Anzahl der Personen mit Dyslipidämie ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (Tabelle 11)

	Gruppe 3	Gruppe 4	p-Wert
Personen	189	127	
Weiblich	55 (29,1%)	41 (32,3%)	0,546
Nikotinabusus	84 (44,4%)	60 (47,2%)	0,624
Diabetes	25 (13,2%)	21 (16,5%)	0,414
Arterielle Hypertonie	180 (95,2%)	121 (95,3%)	0,988
Dyslipidämie	109 (57,7%)	58 (45,7%)	0,036
pAVK	26 (13,8%)	21 (16,5%)	0,496
zAVK	33 (17,5%)	16 (12,6%)	0,242
Anamnestisch bestehende KHK/ACS	22 (11,6%)	7 (5,5%)	0,064

Tabelle 11: Gruppengröße, weiblicher Anteil, Verteilung der Komorbiditäten der Gruppen 3 und 4; auf signifikante Unterschiede getestet mit Chi-Quadrat-Test; Gruppe 3: 25(OH)D>20ng/ml; Gruppe 4: 25(OH)D<20ng/ml

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Transplantation der Gruppe 3 betrug 53 Jahre und das mittlere Alter der Gruppe 4 48 Jahre. Der mittlere BMI der Gruppe 3 war 25,5, jener der Gruppe 2 25,1. Der mediane 25(OH)D-Spiegel in der Gruppe 3 war 29,0ng/ml und der mittlere Spiegel in der Gruppe 4 13,55ng/ml. In der Gruppe 3 lag der mediane Mg-Spiegel bei 0,66 und in der Gruppe 4 lag er bei 0,69. Bei den Tests auf Signifikanz ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim 25(OH)D-Spiegel und der Mg-Spiegel, sowie beim Alter zum Zeitpunkt der Transplantation. (Tabelle 12)

	Gruppe 3	Gruppe 4	p-Wert
Alter zum Zeitpunkt der NTX	53 (43 – 65)	48 (±14)	0,009
BMI in kg/m ²	25,5 (±3,89)	25,1 (±4,4)	0,359
25(OH) Vitamin D3 in ng/ml	29,0 (25,2 – 38,4)	13,55 (±3,84)	<0,001
Mg ⁺ in mmol/dL	0,66 (0,6 – 0,72)	0,69 (0,63 – 0,79)	0,002

Tabelle 12: Baselinecharakteristik der Gruppen 3 und 4; Test auf Signifikanz mittels t-Test und Mann-Whitney-U-Test; Gruppe 3: 25(OH)D>20ng/ml Gruppe 4: 25(OH)D<20ng/ml

In der Gruppe 3 wurden 25 (13,2%) Lebendspenden durchgeführt und in der Gruppe 4 waren es 12 (9,4%). 40 (21,2%) Personen aus der Gruppe 3 hatten eine vorangegangene NTX, in der Gruppe 4 hatten dies 22 (17,3%). In der Gruppe 3 wurden 13 (6,9%) präemptive Transplantationen durchgeführt und in der Gruppe 4

waren es 7 (5,5%). Die mediane Dauer auf der Warteliste in der Gruppe 3 waren 19 Monate und in der Gruppe 4 13 Monate. Die mediane Dialysedauer in der Gruppe 3 betrug 39 Monate und in der Gruppe 2 37 Monate. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. (Tabelle 13)

	Gruppe 3	Gruppe 4	p-Wert
Lebendspende	25 (13,2%)	12 (9,4%)	0,306
Vorangegangene NTX	40 (21,2%)	22 (17,3%)	0,399
Zeit auf der Warteliste	19 (4,5 – 39,5)	13 (5 – 31)	0,230
Präemptive NTX	13 (6,9%)	7 (5,5%)	0,625
Dauer der Dialyse	39 (20 – 66,5)	37 (21 – 75)	0,776

Tabelle 13: Transplantationsdaten der Gruppen 3 und 4; Gruppe 1: 25(OH)D>20ng/ml; Gruppe 4: 25(OH)D<20ng/ml; Test auf Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test

Einteilung nach Magnesiumspiegel

In der Gruppe 5 (Mg>0,7mmol/L) befanden sich 126 Personen (29,4% weiblich) und in der Gruppe 6 (Mg<0,7mmol/L) 190 Personen (31,1% weiblich). Die häufigste Komorbidität in der Gruppe 5 war die arterielle Hypertonie (n=118; 93,7%) gefolgt von Dyslipidämie (n=65; 51,6%), zAVK (n=21; 16,7%), pAVK (n=18; 14,3%), Diabetes (n=18; 14,3%) und einer anamnestisch vorbestehenden KHK/einem vorangegangenen ACS (n=11; 8,7%). 62 (49,2%) Personen waren RaucherInnen. In der Gruppe 6 war die häufigste Komorbidität die arterielle Hypertonie (n=183; 96,3%) gefolgt von Dyslipidämie (n=102; 53,7%), pAVK (n=29; 15,3%), Diabetes (n=28; 14,7%), zAVK (n=28; 14,7%) und einer anamnestisch vorbestehenden KHK/einem vorangegangenen ACS (n=18; 9,5%). 82 (43,2%) Personen waren RaucherInnen. Beim Vergleich der Häufigkeiten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (Tabelle 14)

	Gruppe 5	Gruppe 6	p-Wert
Personen	126	190	
Weiblich	37 (29,4%)	59 (31,1%)	0,749
Nikotinabusus	62 (49,2%)	82 (43,2%)	0,290
Diabetes	18 (14,3%)	28 (14,7%)	0,911
Arterielle Hypertonie	118 (93,7%)	183 (96,3%)	0,275
Dyslipidämie	65 (51,6%)	102 (53,7%)	0,715
pAVK	18 (14,3%)	29 (15,3%)	0,811
zAVK	21 (16,7%)	28 (14,7%)	0,643
Anamnestisch bestehende KHK/ACS	11 (8,7%)	18 (9,5%)	0,823

Tabelle 14: Gruppengröße, weiblicher Anteil, Verteilung der Komorbiditäten der Gruppen 5 und 6; auf signifikante Unterschiede getestet mit Chi-Quadrat-Test; Gruppe 5: Mg>0,7mmol/L; Gruppe 6: Mg<0,7mmol/L

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Transplantation der Gruppe 5 betrug 48 Jahre und das der Gruppe 6 52 Jahre. Der mittlere BMI der Gruppe 5 war 24,9, der mediane der Gruppe 6 25,6. Der mediane 25(OH)D-Spiegel in der Gruppe 5 war 20,75ng/ml und jener der Gruppe 6 25,2ng/ml. In der Gruppe 5 lag der mediane Mg-Spiegel bei 0,77 und in der Gruppe 6 lag er bei 0,63. Bei den Tests auf Signifikanz ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim 25(OH)D-Spiegel und dem Mg-Spiegel, sowie beim Alter zum Zeitpunkt der Transplantation. (Tabelle 15)

	Gruppe 5	Gruppe 6	p-Wert
Alter zum Zeitpunkt der NTX	48 (±14)	52 (±13)	0,012
BMI in kg/m ²	24,9 (±4,34)	25,6 (21,7 – 29,6)	0,132
25(OH) Vitamin D3 in ng/ml	20,75 (13,98 – 28,7)	25,2 (16,7 – 32,58)	0,016
Mg ⁺ in mmol/dL	0,77 (0,72 – 0,82)	0,63 (0,58 – 0,66)	<0,001

Tabelle 15: Baselinecharakteristik der Gruppen 5 und 6; Test auf Signifikanz mittels t-Test und Mann-Whitney-U-Test; Gruppe 5: Mg>0,7mmol/L; Gruppe 2: Mg<0,7mmol/L

In der Gruppe 5 wurden 14 (11,1%) Lebendspenden durchgeführt und in der Gruppe 6 waren es 23 (12,1%). 23 (18,3%) Personen aus der Gruppe 5 hatten eine vorangegangene NTX, in der Gruppe 6 hatten dies 39 (20,5%). In der Gruppe

5 wurden 7 (5,6%) präemptive Transplantationen durchgeführt und in der Gruppe 6 waren es 13 (6,8%). Die mediane Dauer auf der Warteliste in der Gruppe 5 waren 14,5 Monate und in der Gruppe 6 16 Monate. Die mediane Dialysedauer in der Gruppe 5 betrug 34 Monate und in der Gruppe 6 42 Monate. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. (Tabelle 16)

	Gruppe 5	Gruppe 6	p-Wert
Lebendspende	14 (11,1%)	23 (12,1%)	0,788
Vorangegangene NTX	23 (18,3%)	39 (20,5%)	0,618
Präemptive NTX	7 (5,6%)	13 (6,8%)	0,646
Zeit auf der Warteliste	14,5 (6 – 36,25)	16 (4 – 37,25)	0,885
Dauer der Dialyse	34 (18 – 58,25)	42 (21,75 – 75)	0,224

Tabelle 16: Transplantationsdaten der Gruppen 5 und 6; Gruppe 1: Mg>0,7mmol/L; Gruppe 6: Mg<0,7mmol/L; Test auf Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test

3.2 Major Adverse Cardiac Events

In der Gruppe 1 (25(OH)D>20ng/ml und Mg>0,7mmol/L) kam es insgesamt zu 4 MACE bei 4 (6,2%) Personen. Die meisten PatientInnen hatten ein ACS (n=2; 3,1%) gefolgt von Insult/TIA (n=1; 1,5%) und kardialer Dekompensation (n=1; 1,5%). In der Gruppe 2 (25(OH)D<20ng/ml und Mg<0,7mmol/L) kam es zu 13 MACE bei 12 (18,2%) Personen, 1 (1,5%) von ihnen hatte 2 MACE. Die meisten PatientInnen hatten eine kardiale Dekompensation (n=7; 10,6%) gefolgt von Insult/TIA (n=4; 6,1%) und einem ACS (n=1; 1,5%). Beim Vergleich der Gruppen ergab sich eine signifikant geringere Anzahl der PatientInnen mit einem MACE sowie der PatientInnen mit einer kardialen Dekompensation in der Gruppe 1. (Tabelle 17)

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
MACE insgesamt	4	13	
Pat. mit MACE	4 (6,2%)	12 (18,2%)	0,036
Pat. mit 2 MACE	0 (0,0%)	1 (1,5%)	
Pat. mit ACS	2 (3,1%)	1 (1,5%)	0,550
Pat. mit Insult/TIA	1 (1,5%)	4 (6,1%)	0,177
Pat. mit kardialer Dekompensation	1 (1,5%)	7 (10,6%)	0,030
Follow Up Dauer in Jahren	6,3 (4,9 – 8,9)	5,3 (4,1 – 8,4)	0,122

Tabelle 17: Verteilung der MACE und Follow Up Dauer in den Gruppen 1 und 2; Test auf Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test; Gruppe 1: 25(OH)D>20ng/ml und Mg>0,7mmol/L; Gruppe 2: 25(OH)D<20ng/ml und Mg<0,7mmol/L;

In der Gruppe 3 (25(OH)D>20ng/ml) kam es insgesamt zu 18 MACE bei 16 (8,5%) Personen, 2 (1,1%) von ihnen hatten 2 MACE. Die meisten PatientInnen hatten ein ACS (n=9; 4,8%) gefolgt von kardialer Dekompensation (n=6; 3,2%) und Insult/TIA (n=2; 1,1%). In der Gruppe 4 (25(OH)D<20ng/ml) kam es zu 16 MACE bei 15 (11,8%) Personen, 1 (0,8%) von ihnen hatte 2 MACE. Die meisten PatientInnen hatten eine kardiale Dekompensation (n=8; 6,3%) gefolgt von Insult/TIA (n=6; 4,7%) und einem ACS (n=1; 0,8%). Beim Vergleich der Gruppen ergab sich eine signifikant geringere Anzahl der PatientInnen mit ACS in der Gruppe 4, sowie eine signifikant geringere Anzahl der PatientInnen mit Insult/TIA in der Gruppe 3. Ein Unterschied in der gesamten Anzahl von PatientInnen mit einem MACE konnte nicht festgestellt werden. (Tabelle 18)

	Gruppe 3	Gruppe 4	p-Wert
MACE insgesamt	18	16	
Pat. mit MACE	16 (8,5%)	15 (11,8%)	0,327
Pat. mit 2 MACE	2 (1,1%)	1 (0,8%)	
Pat. mit ACS	9 (4,8%)	1 (0,8%)	0,048
Pat. mit Insult	2 (1,1%)	6 (4,7%)	0,042
Pat. mit kardialer Dekompensation	6 (3,2%)	8 (6,3%)	0,186
Follow Up Dauer in Jahren	6 (4,5 – 8,3)	5,6 (4,1 – 9,9)	0,749

Tabelle 18: Verteilung der MACE und Follow Up Dauer in den Gruppen 3 und 4; Test auf Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test; Gruppe 3: 25(OH)D>20ng/ml; Gruppe 4: 25(OH)D<20ng/ml;

In der Gruppe 5 (Mg>0,7mmol/L) kam es insgesamt zu 7 MACE bei 7 (5,6%) Personen. Die meisten PatientInnen hatten einen Insult/TIA (n=3; 2,4%) gefolgt von kardialer Dekompensation (n=2; 1,6%) und ACS (n=2; 1,6%). In der Gruppe 6 (Mg<0,7mmol/L) kam es zu 27 MACE bei 24 (12,6%) Personen, 3 (1,58%) von ihnen hatten 2 MACE. Die meisten PatientInnen hatten eine kardiale Dekompensation (n=12; 6,3%) gefolgt von einem ACS (n=8; 4,2%) und Insult/TIA (n=5; 2,6%). Beim Vergleich der Gruppen ergab sich eine signifikant geringere Anzahl der PatientInnen mit einem MACE in der Gruppe 5, sowie eine signifikant geringere Anzahl der PatientInnen mit kardialer Dekompensation in der Gruppe 5. (Tabelle 19)

	Gruppe 5	Gruppe 6	p-Wert
MACE insgesamt	7	27	
Pat. mit MACE	7 (5,6%)	24 (12,6%)	0,028
Pat. mit 2 MACE	0 (0,0%)	3 (1,58%)	
Pat. mit ACS	2 (1,6%)	8 (4,2%)	0,192
Pat. mit Insult	3 (2,4%)	5 (2,6%)	0,890
Pat. mit kardialer Dekompensation	2 (1,6%)	12 (6,3%)	0,045
Follow Up Dauer in Jahren	6,2 (4,4 – 9,6)	5,7 (4,3 – 8,1)	0,103

Tabelle 19: Verteilung der MACE und Follow Up Dauer in den Gruppen 5 und 6; Test auf Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test; Gruppe 5: Mg>0,7mmol/L; Gruppe 6: Mg<0,7mmol/L;

3.3 Transplantatverlust

In der Gruppe 1 (25(OH)D>20ng/ml und Mg>0,7mmol/L) kam es bei 3 (4,6%) Personen zu einem Transplantatverlust. In der Gruppe 2 (25(OH)D<20ng/ml und Mg<0,7mmol/L) kam es bei 9 (13,6%) Personen dazu. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. (Tabelle 20)

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Pat. mit Graft Loss	3 (4,6%)	9 (13,6%)	0,074
Follow Up Dauer in Jahren	6,3 (4,9 – 8,9)	5,3 (4,1 – 8,4)	0,122

Tabelle 20: Anzahl der Transplantatverluste und Follow Up Dauer in den Gruppen 1 und 2; Test auf Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test; Gruppe 1: 25(OH)D>20ng/ml und Mg>0,7mmol/L; Gruppe 2: 25(OH)D<20ng/ml und Mg<0,7mmol/L

In der Gruppe 3 (25(OH)D>20ng/ml) kam es bei 16 (8,5%) Personen zu einem Transplantatverlust. In der Gruppe 4 (25(OH)D<20ng/ml) kam es bei 18 (14,2%) Personen dazu. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. (Tabelle 21)

	Gruppe 3	Gruppe 4	p-Wert
Pat. mit Graft Loss	16 (8,5%)	18 (14,2%)	0,108
Follow Up Dauer in Jahren	6 (4,5 – 8,8)	5,6 (4,1 – 9,9)	0,749

Tabelle 21: Anzahl der Transplantatverluste und Follow Up Dauer in den Gruppen 3 und 4; Test auf Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test; Gruppe 3: 25(OH)D>20ng/ml; Gruppe 4: 25(OH)D<20ng/ml

In der Gruppe 5 (Mg>0,7mmol/L) kam es bei 12 (9,5%) Personen zu einem Transplantatverlust. In der Gruppe 6 (Mg<0,7mmol/L) kam es bei 18 (14,2%) Personen dazu. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. (Tabelle 22)

	Gruppe 5	Gruppe 6	p-Wert
Pat. mit Graf Loss	12 (9,5%)	22 (11,6%)	0,564
Follow Up Dauer in Jahren	6,2 (4,4 – 9,6)	5,7 (4,3 – 8,1)	0,103

Tabelle 22: Anzahl der Transplantatverluste und Follow Up Dauer in den Gruppen 5 und 6; Test auf Signifikanz mit Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test; Gruppe 5: Mg>0,7mmol/L; Gruppe 6: Mg<0,7mmol/L;

3.4 Überleben

In der Gruppe 1 (25(OH)D>20ng/ml und Mg>0,7mmol/L) kam es zu 9 (13,8%) Todesfällen und in der Gruppe 2 (25(OH)D<20ng/ml und Mg<0,7mmol/L) zu 17 (25,8%). Die mediane Follow Up Dauer der Gruppe 1 betrug 6,7 (5,3 – 9,7) Jahre und die der Gruppe 2 6,2 (4,5 – 10,2) Jahre. Es gab dabei keinen signifikanten Unterschied ($p=0,342$)

Im Vergleich des Überlebens mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. (Abbildung 5)

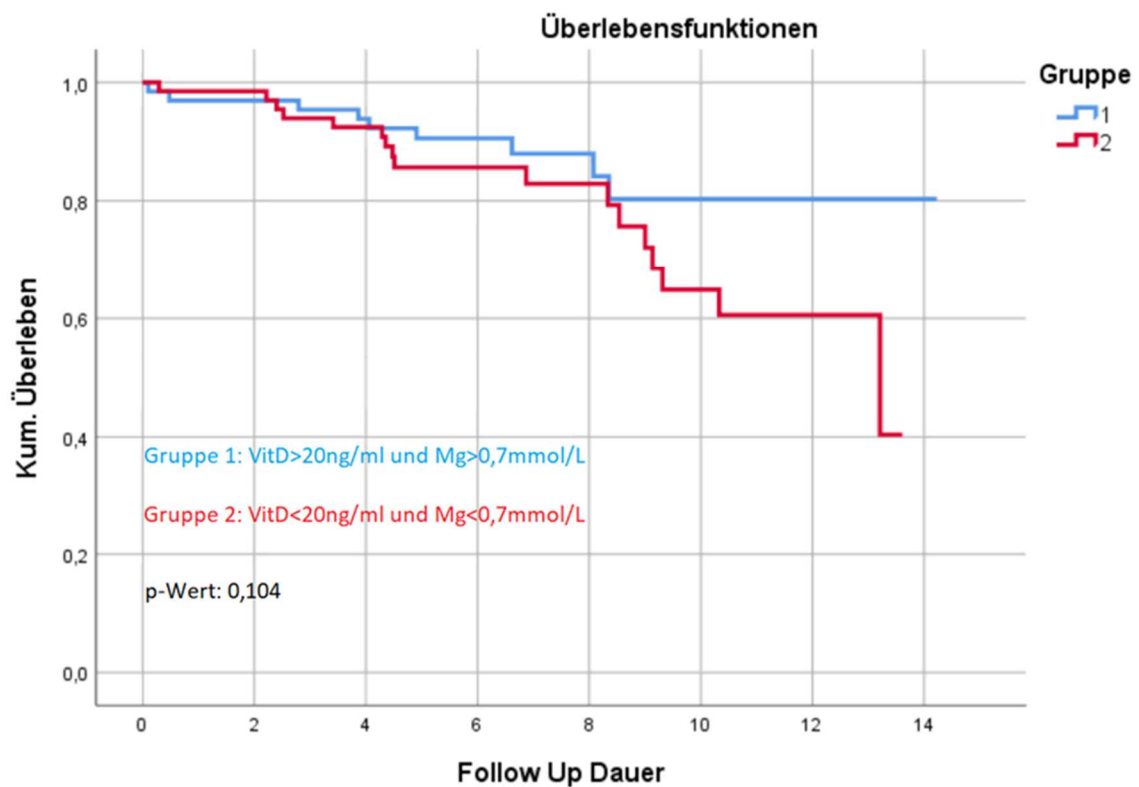


Abbildung 5: Überlebensanalyse der Gruppen 1 und 2; Follow Up Dauer in Jahren

In der Gruppe 3 (25(OH)D>20ng/ml) kam es zu 29 (15,3%) Todesfällen und in der Gruppe 4 (25(OH)D<20ng/ml) zu 28 (22%). Die mediane Follow Up Dauer der Gruppe 3 betrug 6,4 (5,1 – 8,8) Jahre und die der Gruppe 4 7,1 (4,6 – 10,4) Jahre. Es gab dabei keinen signifikanten Unterschied (p=0,390).

Im Vergleich des Überlebens mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. (Abbildung 6)

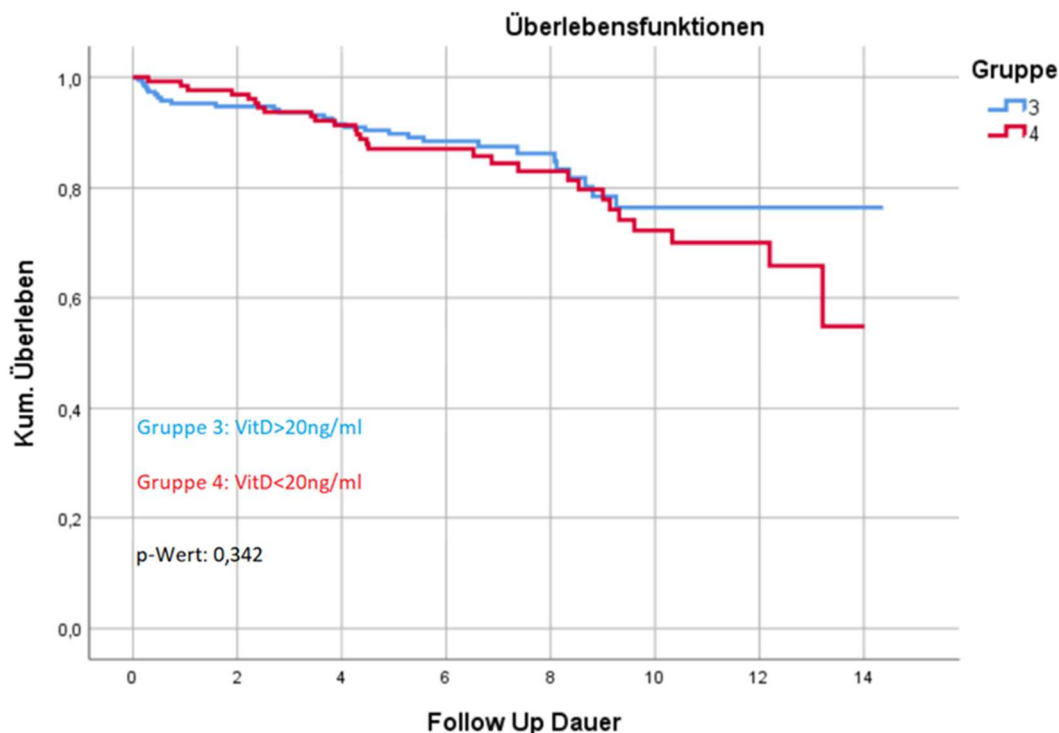


Abbildung 6: Überlebensanalyse der Gruppen 3 und 4; Follow Up Dauer in Jahren

In der Gruppe 5 (Mg>0,7mmol/L) kam es zu 20 (15,9%) Todesfällen und in der Gruppe 6 (Mg<0,7mmol/L) zu 37 (22%). Die mediane Follow Up Dauer in der Gruppe 5 betrug 7,1 (5,2 – 10,4) Jahre und die der Gruppe 6 6,2 (4,7 – 8,8) Jahre. Es konnte dabei ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p=0,036).

Im Vergleich des Überlebens mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. (Abbildung 7)

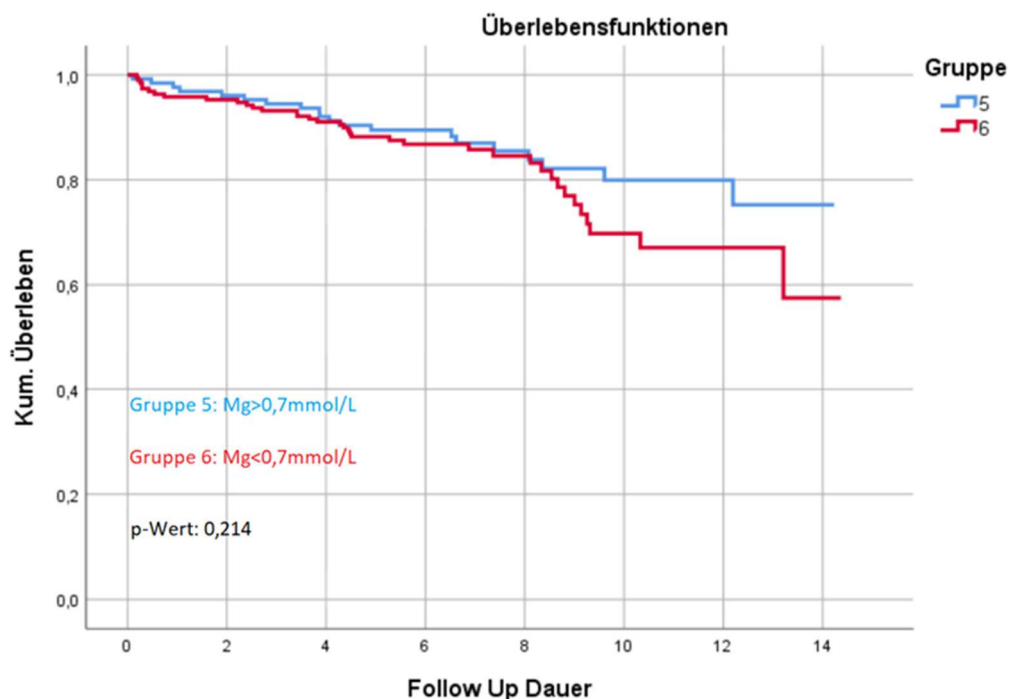


Abbildung 7: Überlebensanalyse der Gruppen 5 und 6; Follow Up Dauer in Jahren

3.5 Korrelation von Magnesium- und Vitamin D-Spiegel

Um eine mögliche Korrelation zwischen dem Magnesium- und Vitamin D-Spiegel zu untersuchen, wurde nach Überprüfung der Voraussetzungen eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Diese ergab einen Korrelationskoeffizienten $r = -0,204$ mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ und somit eine signifikante schwach negative Korrelation von Magnesium- und Vitamin-D-Spiegel.

Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass die Korrelation zwischen Magnesium- und Vitamin-D-Spiegel nur bei jenen Personen signifikant und auch stärker ($r = -0,288$) ist, die einen 25(OH)D-Spiegel von $< 20 \text{ ng/ml}$ aufweisen. Bei jenen Personen mit suffizienten Vitamin-D-Status konnte keine signifikante Korrelation beobachtet werden.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Hypothesen untersucht, dass ein höherer Vitamin-D- und Magnesiumspiegel bei Personen nach einer Nierentransplantation mit einem Vorteil im Überleben und einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Graft -Verlust assoziiert ist. Dazu wurden die Daten von 316 Personen, die zwischen 2005 und 2015 am LKH-Universitätsklinikum nierentransplantiert wurden, statistisch ausgewertet. Weiters wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen dem Magnesium- und Vitamin-D-Spiegel gibt.

Nach der statistischen Analyse der erarbeiteten Daten dieses Studienkollektivs, konnte kein signifikanter Effekt eines höheren Vitamin-D- oder Magnesiumspiegels auf das Überleben und die Häufigkeit von Transplantatverlusten gezeigt werden. Bei der Analyse des CV-Outcomes zeigte sich, dass in der Gruppe mit einem 25(OH)D-Spiegel $>20\text{ng/ml}$ und einem Magnesiumspiegel $>0,7\text{mmol/L}$ bei einer signifikant geringeren Anzahl an Personen ein MACE auftrat als in jener Gruppe mit einem Vitamin D- und Magnesiummangel. Dieser Unterschied zeigte sich vor allem bei der Anzahl an kardialen Dekompensationen, allerdings waren die Fallzahlen hier sehr gering. Bei der Anzahl an ACS und Insulten/TIA konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte der Vergleich von Personen mit einem Magnesiumspiegel $>0,7\text{mmol/L}$ und jenen mit einem Spiegel $<0,7\text{mmol/L}$. Hier trat in jener Gruppe mit einem Wert $>0,7\text{mmol/L}$ bei einer signifikant geringeren Anzahl an Personen ein MACE auf. Auch hier war der Unterschied vor allem bei der Anzahl der Personen mit kardialer Dekompensation sichtbar. Bei ACS und Insult/TIA zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Ein 25(OH)D-Spiegel $>20\text{ng/ml}$ brachte im Vergleich zu einem Wert $<20\text{ng/ml}$ keinen klaren Vorteil in der Anzahl der Personen mit einem MACE. Allerdings zeigte sich, dass in der Gruppe mit 25(OH)D-Werten $>20\text{ng/ml}$ signifikant weniger PatientInnen einen Insult/TIA erlitten als in der Gruppe mit Werten $<20\text{ng/ml}$. Jedoch kam es bei signifikant mehr Personen zu einem ACS als bei jener Gruppe mit Werten $<20\text{ng/ml}$. Bei Betrachtung der gesamten MACE ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Bei einer Korrelationsanalyse zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Magnesiumspiegel und dem 25(OH)D-Spiegel. Bei einer Subgruppenanalyse ergab sich, dass diese Korrelation vor allem bei jenen Personen besteht, die bei der Messung einen 25(OH)D-Spiegel <20ng/ml aufwiesen. Bei den Personen mit einem Wert von >20ng/ml war die Korrelation nicht mehr signifikant.

Bisher wurden viele Querschnitt-Studien publiziert, die den Einfluss vom Vitamin D-Spiegel auf das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität beleuchtet haben. Die Ergebnisse waren sehr unterschiedlich. Einige Studien konnten signifikante Vorteile eines höheren Vitamin-D-Spiegels zeigen. Zuletzt zeigte aber eine große Metaanalyse von 21 RCTs mit über 83000 Personen aus dem Jahr 2019 keinen Vorteil einer Vitamin-D-Supplementation. (54)

Studien mit längerer Beobachtungszeit über einen möglichen Zusammenhang des Vitamin-D-Spiegels und dem CV-Risiko in einer Population von nierentransplantierten Personen sind hingegen, unseres Wissens nach, bisher selten publiziert worden. Es gibt zwar Studien, die die Auswirkungen eines niedrigen Vitamin D-Spiegels bei nierentransplantierten PatientInnen auf die Gesamtmortalität und die CV-Mortalität untersuchen, aber Studien über die Auswirkungen auf das Risiko für MACE sind uns bisher nicht bekannt. (84, 126) Die Studien, die einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin D-Spiegel und der Gesamtmortalität untersuchten, brachten widersprüchliche Ergebnisse. In einer Studie von Bienaimé et al. konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. (126) In einer Studie von Keyzer et al. konnte allerdings sehr wohl eine höhere Mortalität bei niedrigem 25(OH)D-Spiegel festgestellt werden. (84) Derzeit findet eine große multizentrische RCT mit insgesamt 640 nierentransplantierten Personen statt. (127) In dieser Studie werden PatientInnen mit einem 25(OH)D-Spiegel <30ng/ml 12 bis 48 Monate nach der Transplantation randomisiert und in 2 Gruppen aufgeteilt. Anschließend erhält eine Gruppe 100.000IE Cholecalciferol in regelmäßigen Abständen und die andere Gruppe 12.000IE. Ein Endpunkt der Studie ist unter anderem das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen. Die Ergebnisse werden nach 24 Monaten analysiert. Derzeit sind noch keine Ergebnisse bekannt, sie können aber Hinweise

dafür liefern, ob ein höherer Vitamin D-Spiegel bzw. eine Vitamin D-Supplementation Auswirkungen auf das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bei nierentransplantierten Personen haben. Unsere Arbeit zeigt, dass zwischen einer Gruppe mit 25(OH)D-Werten $>20\text{ng/ml}$ und einer Gruppe mit Werten $<20\text{ng/ml}$ kein signifikanter Unterschied in der Gesamthäufigkeit von MACE besteht. Allerdings zeigte sich bei einer Analyse der einzelnen Arten von MACE, dass bei einem 25(OH)D-Spiegel $>20\text{ng/ml}$ weniger Insulte/TIA auftreten, aber auch mehr ACS. Dieses widersprüchlich Ergebnis lässt darauf schließen, dass die Unterschiede bei der Anzahl an Insulten/TIAs und ACS Zufall sind und keinen Rückschluss zu lassen.

Bei den Auswirkungen des Magnesiums auf das CV-Risiko bei Personen nach einer Nierentransplantation verhält es sich ähnlich wie bei Vitamin D. Viele Studien wurden publiziert, die zeigten, dass ein höherer Magnesiumspiegel mit einem geringerem CV-Risiko bei einer gesunden Population assoziiert ist. (112, 113)

Studien, die diesen Zusammenhang in einer Population von nierentransplantierten PatientInnen untersuchten, wurden, unseres Wissen nach, bisher kaum veröffentlicht. Es gibt nur kleine Studien mit beispielsweise 15 Personen. (118) In dieser Studie wurden 15 nierentransplantierte Personen zunächst 6 Wochen lang mit Placebo oder 2 Gramm Magnesiumoxid täglich behandelt, nach einer 2-wöchigen Wash-Out-Phase wurden die Personen in die andere Gruppe zugeteilt und wurden wieder 6 Wochen behandelt. Am Ende zeigte sich keine Veränderung im Blutdruck und den Cholesterinwerten oder Triglyceridwerten. (118) Eine andere Studie über nierentransplantierte PatientInnen zeigte, dass ein niedrigerer Magnesiumspiegel mit einer erhöhten Steifigkeit der arteriellen Gefäße assoziiert ist. (122)

Unsere Arbeit liefert zu dieser Fragestellung einen wichtigen Beitrag. Sie zeigt, dass ein höherer Magnesiumspiegel bei nierentransplantierten PatientInnen mit einem besseren CV-Outcome assoziiert ist. Bei einem höheren Magnesiumspiegel ($>0,7\text{mmol/L}$) kommt es bei signifikant weniger PatientInnen zu einem MACE als bei einem niedrigeren ($<0,7\text{mmol/L}$) Magnesiumspiegel. Dieser Unterschied ist vor allem bei der Anzahl von kardialen Dekompensationen deutlich.

Unsere Arbeit liefert weiters das Ergebnis, dass ein höherer Vitamin D-Spiegel ($>20\text{ng/ml}$) zusammen mit einem höheren Magnesiumspiegel ($>0,7\text{mmol/L}$) einen Vorteil im CV-Outcome hat. In der Gruppe mit suffizienten 25(OH)D- und Magnesiumspiegel kam es bei signifikant weniger Personen zu einem MACE als bei der Gruppe mit einem Vitamin D- bzw. Magnesiummangel ($<20\text{ng/ml}$ bzw. $<0,7\text{mmol/L}$). Auch hier ist der Unterschied vor allem bei der Anzahl an kardialen Dekompensationen zu sehen. Wir nahmen diesen Vergleich in die Statistik mit auf, da zuletzt eine große Metaanalyse mit über 83.000 PatientInnen keine Reduktion im Risiko für MACE oder CV-Mortalität durch eine Vitamin D-Supplementation zeigte. (54) In publizierten Studien zeigte sich, dass ein höherer Magnesiumspiegel einen höheren Vitamin D-Spiegel bewirken kann. (123, 125) Daher wollten wir überprüfen, ob ein hoher Magnesiumspiegel zusammen mit einem hohem Vitamin D-Spiegel einen Vorteil im CV-Outcome bewirken kann. Unseres Wissens nach, wurden bisher keine Studien veröffentlicht, die sich derselben Fragestellung widmeten.

Die Überlegungen, dass höhere Vitamin-D- und Magnesiumspiegel Auswirkungen auf die Häufigkeit von Transplantatverlusten haben, beruht vor allem auf der beschriebenen Wirkung von Vitamin-D auf das Immunsystem. Hinzu kommt, dass CVD die häufigste Ursache für einen vorzeitigen Transplantatverlust sind und beiden, Vitamin D und Magnesium, ein positiver Einfluss auf die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen attestiert wird. Um diese Annahme zu überprüfen finden derzeit mehrere Studien statt. (20) Unsere Arbeit kann zu diesem Thema einen Beitrag leisten, indem sie zeigt, dass ein höherer Vitamin-D- und Magnesiumspiegel keinen signifikanten Vorteil im Risiko für einen Transplantatverlust hat.

Die Assoziation von Gesamtmortalität und niedrigem 25(OH)D-Spiegel bei nierentransplantierten PatientInnen wurde in einer Studie von Keyzer et al. behandelt. (84) In diese Studie wurden 435 PatientInnen nach einer Nierentransplantation eingeschlossen. Bei den PatientInnen wurde der 25(OH)D-Spiegel gemessen ($21,6\text{ng/ml} \pm 9,1\text{ng/ml}$). Die mediane Zeit nach der Transplantation, zu der der 25(OH)D-Spiegel gemessen wurde, waren 6 Jahre. Als Endpunkte war die Gesamtmortalität festgelegt. Nach einer medianen Follow-

Up-Zeit von 7 Jahren, zeigte sich, dass ein niedriger 25(OH)D-Spiegel mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist. (84)

Bei unserer Arbeit kamen wir zu dem Ergebnis, dass ein höher 25(OH)D-Spiegel (>20ng/ml) gegenüber Werten von <20ng/ml keinen Vorteil im Überleben hat. Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass der mediane 25(OH)D-Spiegel bei unseren Studienkollektiv etwas höher war (23,55ng/ml) oder, dass der 25(OH)D-Spiegel von uns bereits nach 29,5 Tagen gemessen wurde. Die Follow-Up-Dauer war bei unserer Arbeit mit 6,5 Jahren nur gering kürzer.

Eine Studie, die die Ergebnisse unserer Arbeit unterstützt, stammt von Bienaimé et al. (126) In dieser prospektiven Studie an 634 nierentransplantierten PatientInnen konnte keine Assoziation zwischen einem niedrigen 25(OH)D-Spiegel und einer höheren Gesamtmortalität nachgewiesen werden. Der 25(OH)D-Spiegel wurde 3 Monate nach der Transplantation gemessen. (126)

Die Auswirkungen von einem niedrigen Magnesiumspiegel auf die Gesamtmortalität bei nierentransplantierten PatientInnen wurden bisher, unseres Wissens nach, kaum untersucht. (118) Ebenso verhält es sich bei den Auswirkungen eines niedrigen Magnesiumspiegels zusammen mit einem niedrigen Vitamin D-Spiegel.

In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass ein höherer Magnesiumspiegel (>0,7mmol/L) alleine und auch zusammen mit einem hohen Vitamin D-Spiegel (>20ng/ml) verglichen mit niedrigen Werten (<0,7mmol/L bzw. <20ng/ml) keinen Vorteil im Überleben bringt.

Eine Querschnitt-Studie von Deng et al. aus dem Jahr 2013 erbrachte als Ergebnis, dass eine adäquate Magnesiumzufuhr das Potential besitzt, den 25(OH)D-Spiegel positiv zu beeinflussen und die Assoziation zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und der Mortalität zu modifizieren. (123) In einer RCT konnte gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von Magnesium im Vergleich zu einem Placebo einen Baseline 25(OH)D-Wert von 30ng/ml steigert und einen Wert von 50ng/ml senkt. (125)

Bei unserer Analyse konnten wir eine negative Korrelation zwischen dem Magnesiumwert und dem Vitamin-D-Spiegel feststellen. Das bedeutet, dass ein

höherer Magnesiumspiegel mit einem niedrigeren Vitamin D-Spiegel korreliert und umgekehrt. Sobald man die Population anhand ihres Vitamin-D-Spiegels in zwei Gruppen teilte, war diese Korrelation nur noch bei den Personen mit einem Wert von $<20\text{ng/ml}$ statistisch signifikant. Die Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen und den publizierten Studien könnten durch die Tatsache erklärt werden, dass in den Studien die Ernährungsgewohnheiten berücksichtigt wurden und bei unserer Arbeit nur die Serumkonzentration von Magnesium.

Stärken und Limitationen

Eine Stärke unserer Arbeit liegt sicherlich an der vergleichsweise großen Studienpopulation von insgesamt 316 Personen, die in die statistische Analyse miteinbezogen wurden. Eine weitere Stärke liegt in der langen Follow-up-Dauer von 6,5 Jahren und der Vollständigkeit der Sterbedaten durch das ÖDTR und die Versicherungsträger. Dadurch konnte das Überleben gut analysiert werden.

Trotz seiner Stärken weist die Studie auch Limitationen auf. Ein wichtiger Limitationsfaktor ist das retrospektive Design der Studie. Durch die retrospektive Datenanalyse kann nicht vermieden werden, dass Daten über Ereignisse und PatientInnen verloren gehen bzw. nicht erfasst werden. Weiters standen uns für die Sterbedaten nur die Daten für die Gesamtmortalität zur Verfügung. Somit konnten wir die CV-Mortalität nicht untersuchen, da wir nicht von allen Personen die Todesursache erfassen konnten. Ein weiterer möglicher Schwachpunkt ist die Festlegung des Magnesiumspiegels. In publizierten Studien, die sich mit den Auswirkungen eines niedrigen oder hohen Magnesiumspiegels befassen, wird sehr häufig die Magnesiumzufuhr durch einen Fragebogen über die Ernährungsgewohnheiten der Teilnehmerinnen und Teilnehmer miteinbezogen. Dies hat den Grund, dass die Serumkonzentration, wie im Kapitel „Magnesium“ beschrieben, keine guten Überblick über die gesamte Menge an Magnesium im Körper gibt. Eine weitere Limitation könnten die unterschiedliche Größe der Gruppen sein, die verglichen wurden. Vor allem beim Vergleich zwischen den Gruppen 3 und 4 und zwischen den Gruppen 5 und 6 könnte dies zutreffen.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir in dieser Arbeit zeigen konnten, dass ein höherer Vitamin D-Spiegel bei nierentransplantierten Personen keinen klaren positiven Effekt auf das Auftreten von MACE hat.

Weiters wurde gezeigt, dass ein höherer Magnesiumspiegel ($>0,7\text{mmol/L}$) sowohl alleine, als auch zusammen mit einem höheren 25(OH)D-Wert ($>20\text{ng/ml}$), im Vergleich mit niedrigeren Werten ($<0,7\text{mmol/L}$ bzw. $<20\text{ng/ml}$) mit einer geringeren Anzahl an MACE assoziiert ist. Dieser Unterschied ist vor allem bei der Anzahl an kardialen Dekompensationen signifikant

Außerdem konnten wir eine negative Korrelation des Magnesiumspiegels mit dem Vitamin-D-Spiegel feststellen, insbesondere in jener Gruppe, die einen 25(OH)D-Wert von $<20\text{ng/ml}$ hat.

Bei der Überlebensanalyse konnten wir keinen Vorteil von höheren Magnesium- oder Vitamin D- Werten ($>0,7\text{mmol/L}$ bzw. $>20\text{ng/ml}$) gegenüber niedrigeren Werten ($<0,7\text{mmol/L}$ bzw. $<20\text{ng/ml}$) feststellen.

Um diese Ergebnisse zu bestätigen und konkrete Aussagen über die Auswirkungen von Magnesium und Vitamin-D bei nierentransplantierten Patientinnen und Patienten treffen zu können, sind weitere Studien nötig. Besonders über Auswirkungen von niedrigen Magnesiumspiegeln nach Nierentransplantation gibt es nur eine geringe Datenlage von RCTs. Deshalb sind vor allem in dieser Fragestellung weitere große, eventuell multizentrische, RCTs notwendig.

Literatur

1. Waldeyer A. Waldeyer Anatomie des Menschen: Anatomie des Menschen : Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Berlin: De Gruyter; 2012. (De Gruyter Studium).
2. Behrends JC, Bischofsberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S et al. Physiologie. 2., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).
3. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care* 2008; 35(2):329-44, vii. doi: 10.1016/j.pop.2008.01.008.
4. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet* 2018; 392(10159):2052–90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
5. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 2018; 94(3):567–81. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011.
6. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17(4):302–7.
7. Herold G, Hrsg. Innere Medizin 2017: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2017.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; **3**: 1-150
9. Sourij H, Edlinger R, Prischl FC, Auinger M, Kaser S, Horn S et al. Diabetische Nierenerkrankung (Update 2019) : Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131(Suppl 1):151–63.

10. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet* 2010; 375(9731):2073–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
11. Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? *Curr Cardiol Rev* 2019; 15(1):55–63. doi: 10.2174/1573403X14666180711124825.
12. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA* 2019; 322(13):1294–304. doi: 10.1001/jama.2019.14745.
13. Breyer MD, Susztak K. The next generation of therapeutics for chronic kidney disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(8):568–88. doi: 10.1038/nrd.2016.67.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Kidney Transplant Candidate Work Group.: KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation* 2020:1–103.
15. Kitamura M, Mochizuki Y, Miyata Y, Obata Y, Mitsunari K, Matsuo T et al. Pathological Characteristics of Periodontal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation. *Int J Mol Sci* 2019; 20(14). doi: 10.3390/ijms20143413.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Transplant Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; (9):S1-S157.
17. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019; 73(6):866–79. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.031.
18. Gesundheit Österreich GmbH. *Transplant-Jahresbericht 2019*.
19. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int* 2015; 28(1):10–21.
20. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and

- management strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(5):760–73. doi: 10.1093/ndt/gfz053.
21. Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Death within the first year after kidney transplantation--an observational cohort study. *Transpl Int* 2014; 27(3):262–70. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24138318/>.
 22. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(1 Suppl):A7. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.001.
 23. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J Transplant* 2009; 9(5):1115–23.
 24. Taber DJ, Gebregziabher M, Payne EH, Srinivas T, Baliga PK, Egede LE. Overall Graft Loss Versus Death-Censored Graft Loss: Unmasking the Magnitude of Racial Disparities in Outcomes Among US Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2017; 101(2):402–10. doi: 10.1097/TP.0000000000001119.
 25. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ* 2019; 366:14923. doi: 10.1136/bmj.14923.
 26. Perl J. Kidney transplant failure: failing kidneys, failing care? *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(7):1153–5. doi: 10.2215/CJN.04670514.
 27. Perl J, Zhang J, Gillespie B, Wikstrom B, Fort J, Hasegawa T et al. Reduced survival and quality of life following return to dialysis after transplant failure: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27(12):4464–72. doi: 10.1093/ndt/gfs386.
 28. Mourad G, Minguet J, Pernin V, Garrigue V, Peraldi M-N, Kessler M et al. Similar patient survival following kidney allograft failure compared with non-transplanted patients. *Kidney Int* 2014; 86(1):191–8. doi: 10.1038/ki.2014.6.
 29. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaitte L et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2016; 374(4):333–43. doi: 10.1056/NEJMoa1506027.

30. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab* 2018; 72(2):87–95.
31. AN Experimental Investigation ON RICKETS. *The Lancet* 1919; 193(4985):407–12. doi: 10.1016/S0140-6736(01)25465-8.
32. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. STUDIES ON EXPERIMENTAL RICKETS: XXI. AN EXPERIMENTAL DEMONSTRATION OF THE EXISTENCE OF A VITAMIN WHICH PROMOTES CALCIUM DEPOSITION. *Journal of Biological Chemistry* 1922; 53(2):293–312. Verfügbar unter: <http://www.jbc.org/content/53/2/293.short>.
33. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep* 2014; 3:479.
34. Esvelt RP, Schnoes HK, DeLuca HF. Vitamin D3 from rat skins irradiated in vitro with ultraviolet light. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1978; 188(2):282–6. doi: 10.1016/S0003-9861(78)80010-1.
35. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci* 2018; 19(6). doi: 10.3390/ijms19061618.
36. Horn F, Moc I. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 5., korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012.
37. Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Front Plant Sci* 2013; 4:136.
38. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007; 22 Suppl 2:V28-33. doi: 10.1359/jbmr.07s211.
39. Horn F, Armbruster M, Berghold S, Blaeschke F, Grillhösl C, Harrasser S et al. *Biochemie des Menschen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
40. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289(1):F8-28. doi: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
41. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2):243-53, table of contents.

42. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29(6):726–76. doi: 10.1210/er.2008-0004.
43. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr* 2004; 134(11):3137–9.
44. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 453:36–45.
45. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of intestinal calcium absorption. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2012; 523(1):73–6. doi: 10.1016/j.abb.2011.12.020.
46. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347(1-2):25–9.
47. Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *Bonekey Rep* 2014; 3:497. doi: 10.1038/bonekey.2013.231.
48. Kumar R, Tebben PJ, Thompson JR. Vitamin D and the kidney. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2012; 523(1):77–86. doi: 10.1016/j.abb.2012.03.003.
49. Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res* 2016; 4:16041.
50. Bikle DD. Vitamin D and bone. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10(2):151–9.
51. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019; 40(4):1109–51.
52. Paschou SA, Kosmopoulos M, Nikas IP, Spartalis M, Kassi E, Goulis DG et al. The Impact of Obesity on the Association between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Disease. *Nutrients* 2019; 11(10).
53. Jeong HY, Park KM, Lee MJ, Yang DH, Kim SH, Lee S-Y. Vitamin D and Hypertension. *Electrolyte Blood Press* 2017; 15(1):1–11. doi: 10.5049/EBP.2017.15.1.1.

54. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019; 4(8):765–76.
55. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75(5):575–84.
56. Li YC. Molecular mechanism of vitamin D in the cardiovascular system. *J Investig Med* 2011; 59(6):868–71.
57. Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M et al. Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension* 2008; 52(6):1106–12.
58. Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46(4):1039–59.
59. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168(12):1340–9. doi: 10.1001/archinte.168.12.1340.
60. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10):3927–35. doi: 10.1210/jc.2008-0784.
61. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117(4):503–11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127.
62. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(9):1515–22.
63. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4):1633–7. doi: 10.1210/jcem.86.4.7393.

64. Danik JS, Manson JE. Vitamin d and cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012; 14(4):414–24. doi: 10.1007/s11936-012-0183-8.
65. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J* 2010; 103(8):729–37. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181e6d389.
66. Qi D, Nie X, Cai J. The effect of vitamin D supplementation on hypertension in non-CKD populations: A systemic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 227:177–86. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.040.
67. Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A, Philippou A, Koutsilieris M. Vitamin D in Cardiovascular Disease. *In Vivo* 2018; 32(5):977–81.
68. Agarwal R, Georgianos PI. Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(5):706–13.
69. Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP, Svinarov D. Relationship between vitamin D status and immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients. *Biotechnol Biotechnol Equip* 2015; 29(2):331–5.
70. Ngai M, Lin V, Wong HC, Vathsala A, How P. Vitamin D status and its association with mineral and bone disorder in a multi-ethnic chronic kidney disease population. *Clin Nephrol* 2014; 82(4):231–9. doi: 10.5414/CN108182.
71. Cardoso MP, Pereira LAL. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia* 2019; 39(1):18–28. doi: 10.1016/j.nefro.2018.07.004.
72. Kim SM, Choi HJ, Lee JP, Kim DK, Oh YK, Kim YS et al. Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2014; 24(1):20–5. doi: 10.1053/j.jrn.2013.07.003.
73. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients* 2017; 9(4). doi: 10.3390/nu9040328.
74. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(8).
75. Martin KJ, González EA. Vitamin D and the kidney. *Mo Med* 2012; 109(2):124–6.

76. Jacob AI, Sallman A, Santiz Z, Hollis BW. Defective photoproduction of cholecalciferol in normal and uremic humans. *J Nutr* 1984; 114(7):1313–9. doi: 10.1093/jn/114.7.1313.
77. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A, Olszewski R, Rysz J. Impact of Vitamin D on the Cardiovascular System in Advanced Chronic Kidney Disease (CKD) and Dialysis Patients. *Nutrients* 2018; 10(6). doi: 10.3390/nu10060709.
78. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58(1):396–9.
79. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75(1):88–95. doi: 10.1038/ki.2008.501.
80. Namir Y, Cohen MJ, Haviv YS, Slotki I, Shavit L. Vitamin D levels, vitamin D supplementation, and prognosis in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2016; 86(10):165–74. doi: 10.5414/CN108796.
81. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1):50–62.
82. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl (2011)* 2017; 7(1):1–59.
83. Sarno G, Daniele G, Tirabassi G, Chavez AO, Ojo OO, Orio F et al. The impact of vitamin D deficiency on patients undergoing kidney transplantation: focus on cardiovascular, metabolic, and endocrine outcomes. *Endocrine* 2015; 50(3):568–74. doi: 10.1007/s12020-015-0632-8.
84. Keyzer CA, Riphagen IJ, Joosten MM, Navis G, Muller Kobold AC, Kema IP et al. Associations of 25(OH) and 1,25(OH)₂ vitamin D with long-term outcomes in stable renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(1):81–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25361179/>.

85. Messa P, Regalia A, Alfieri CM. Nutritional Vitamin D in Renal Transplant Patients: Speculations and Reality. *Nutrients* 2017; 9(6). doi: 10.3390/nu9060550.
86. Thorsen IS, Bleskestad IH, Åsberg A, Hartmann A, Skadberg Ø, Brede C et al. Vitamin D as a risk factor for patient survival after kidney transplantation: A prospective observational cohort study. *Clin Transplant* 2019; 33(5):e13517. doi: 10.1111/ctr.13517.
87. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, Henauw S de et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103(4):1033–44.
88. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020.
89. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
90. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1):53–8. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
91. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, Chen TC, Holm IA, Kolodny JM et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med* 1992; 326(18):1173–7. doi: 10.1056/NEJM199204303261801.
92. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3):690–3.
93. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266–81. doi: 10.1056/NEJMra070553.
94. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(1):33–44.

95. Oege. Neue D-A-CH-Referenzwerte für Vitamin D; 2020 [Stand: 08.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.oege.at/index.php/wissenschaft-forschung/referenzwerte/2-uncategorised/1935-neue-d-a-ch-referenzwerte-fuer-vitamin-d>.
96. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015; 7(9):8199–226. doi: 10.3390/nu7095388.
97. Baaij JHF de, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95(1):1–46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
98. Baaij JHF de, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 2012; 5(Suppl 1):i15-i24. doi: 10.1093/ndtplus/sfr164.
99. Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int J Endocrinol* 2018; 2018:9041694. doi: 10.1155/2018/9041694.
100. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24(2):47–66.
101. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012; 5(Suppl 1):i3-i14. doi: 10.1093/ndtplus/sfr163.
102. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium-An Update. *Curr Nutr Food Sci* 2017; 13(4):260–78. doi: 10.2174/1573401313666170427162740.
103. Geiger H, Wanner C. Magnesium in disease. *Clin Kidney J* 2012; 5(Suppl 1):i25-i38. doi: 10.1093/ndtplus/sfr165.
104. Rosique-Esteban N, Guasch-Ferré M, Hernández-Alonso P, Salas-Salvadó J. Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease: A Review with Emphasis in Epidemiological Studies. *Nutrients* 2018; 10(2). doi: 10.3390/nu10020168.
105. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JHY, Oliveira Otto MC de, Chiuve SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(1):160–73. doi: 10.3945/ajcn.112.053132.

106. Dibaba DT, Xun P, Song Y, Rosanoff A, Shechter M, He K. The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2017; 106(3):921–9. doi: 10.3945/ajcn.117.155291.
107. Hashimoto T, Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Metoki H et al. Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and carotid artery alteration: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2010; 23(12):1292–8. doi: 10.1038/ajh.2010.168.
108. Fang X, Han H, Li M, Liang C, Fan Z, Aaseth J et al. Dose-Response Relationship between Dietary Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients* 2016; 8(11). doi: 10.3390/nu8110739.
109. Hruby A, Guasch-Ferré M, Bhupathiraju SN, Manson JE, Willett WC, McKeown NM et al. Magnesium Intake, Quality of Carbohydrates, and Risk of Type 2 Diabetes: Results From Three U.S. Cohorts. *Diabetes Care* 2017; 40(12):1695–702. doi: 10.2337/dc17-1143.
110. Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med* 2006; 23(10):1050–6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01852.x.
111. van Laecke S, Nagler EV, Taes Y, van Biesen W, Peeters P, Vanholder R. The effect of magnesium supplements on early post-transplantation glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Transpl Int* 2014; 27(9):895–902. doi: 10.1111/tri.12287.
112. Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H et al. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE* 2013; 8(3):e57720. doi: 10.1371/journal.pone.0057720.
113. Fang X, Liang C, Li M, Montgomery S, Fall K, Aaseth J et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake and cardiovascular mortality: A systematic review and dose-based meta-regression analysis of prospective studies. *J Trace Elem Med Biol* 2016; 38:64–73. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.03.014.

114. Fang X, Wang K, Han D, He X, Wei J, Zhao L et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med* 2016; 14(1):210. doi: 10.1186/s12916-016-0742-z.
115. Massy ZA, Drüeke TB. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J* 2012; 5(Suppl 1):i52-i61. doi: 10.1093/ndtplus/sfr167.
116. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Iseki K et al. Magnesium modifies the cardiovascular mortality risk associated with hyperphosphatemia in patients undergoing hemodialysis: a cohort study. *PLoS ONE* 2014; 9(12):e116273. doi: 10.1371/journal.pone.0116273.
117. Louvet L, Büchel J, Steppan S, Passlick-Deetjen J, Massy ZA. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(4):869–78. doi: 10.1093/ndt/gfs520.
118. Garnier A-S, Duveau A, Planchais M, Subra J-F, Sayegh J, Augusto J-F. Serum Magnesium after Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Nutrients* 2018; 10(6). doi: 10.3390/nu10060729.
119. van de Cauter J, Sennesael J, Haentjens P. Long-term evolution of the mineral metabolism after renal transplantation: a prospective, single-center cohort study. *Transplant Proc* 2011; 43(9):3470–5. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.09.030.
120. van Laecke S, van Biesen W. Hypomagnesaemia in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2015; 29(3):154–60. doi: 10.1016/j.trre.2015.05.002.
121. van Laecke S, van Biesen W, Verbeke F, Bacquer D de, Peeters P, Vanholder R. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9(9):2140–9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02752.x.
122. van Laecke S, Maréchal C, Verbeke F, Peeters P, van Biesen W, Devuyst O et al. The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; 26(7):2362–9. doi: 10.1093/ndt/gfq728.

123. Deng X, Song Y, Manson JE, Signorello LB, Zhang SM, Shrubsole MJ et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med* 2013; 11(1):187. doi: 10.1186/1741-7015-11-187.
124. Rosanoff A, Dai Q, Shapses SA. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Advances in Nutrition* 2016; 7(1):25–43. doi: 10.3945/an.115.008631.
125. Dai Q, Zhu X, Manson JE, Song Y, Li X, Franke AA et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2018; 108(6):1249–58. doi: 10.1093/ajcn/nqy274.
126. Bienaimé F, Girard D, Anglicheau D, Canaud G, Souberbielle JC, Kreis H et al. Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(5):831–41. doi: 10.1681/ASN.2012060614.
127. Courbebaisse M, Alberti C, Colas S, Prié D, Souberbielle J-C, Treluyer J-M et al. VITamin D supplementation in renAL transplant recipients (VITALE): a prospective, multicentre, double-blind, randomized trial of vitamin D estimating the benefit and safety of vitamin D3 treatment at a dose of 100,000 UI compared with a dose of 12,000 UI in renal transplant recipients: study protocol for a double-blind, randomized, controlled trial. *Trials* 2014; 15:430.