

**Diplomarbeit**

**Vitamin D und Nierenfunktion: Eine randomisierte  
kontrollierte Studie**

eingereicht von

**Anna-Lena Dreyßig**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der  
Universitätsklinik für Innere Medizin Graz**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Stefan Pilz, PhD.**

und

**Dr. med. univ. Martin Grübler, BSc.**

Berlin, 26.09.2019

## *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.*

*Berlin, am 26.09.2019*

*Anna-Lena Dreyßig e.h.*

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Stefan Pilz, PhD bedanken, der mir die Bearbeitung dieser Thematik ermöglichte und sich als sehr engagierter, hoch kompetenter und unglaublich geduldiger Erstbetreuer für meine Diplomarbeit zur Verfügung stellte. Ich konnte mich mit meinen Fragen jederzeit vertrauensvoll an ihn wenden.

Außerdem gilt ein außerordentlicher Dank Herrn Dr. med. univ. Martin Grübler, BSc, der mir mit seiner langjährigen Erfahrung im wissenschaftlichen Arbeiten als Zweitbetreuer stets mit Rat und Tat beiseite stand.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Eltern für die immerwährende Unterstützung und den großen Rückhalt, die sie mir im Leben und im Studium gewährten und gewähren. Ohne sie wäre ich niemals so weit gekommen.

Und natürlich geht auch ein großer Dank an all meine Freunde, die mich durch das Studium begleiteten, mir in diesem Prozess zur Seite standen und mich unterstützten. Tausend Dank für die Gespräche, das Korrekturlesen und noch so Vieles mehr.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Der Vitamin D-Mangel tritt in Mitteleuropa häufig auf und ist mit vielen chronischen Krankheiten, wie zum Beispiel arteriellem Hypertonus, Übergewicht und chronischem Nierenversagen assoziiert. Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass ein suffizienter Vitamin D-Spiegel mit einem besseren Langzeit-Outcome bzw. einer geringeren Morbidität sowie Mortalität vergesellschaftet ist. Darüber hinaus zeigen sich in neueren Forschungsergebnissen renoprotektive Eigenschaften, unter anderem aufgrund der Vitamin D-vermittelten Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und antiinflammatorischer Wirkungen. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Effekte einer Vitamin D-Supplementation auf die Nierenfunktion in einem an arterieller Hypertonie erkrankten und größtenteils nierengesunden Patientenkollektiv untersucht und somit auch der präventiv-therapeutische Einsatz von Vitamin D evaluiert.

**Methoden:** Es handelt sich um eine Post-hoc Analyse der Daten der monozentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten *Styrian Vitamin D Hypertension Study* an der Medizinischen Universität Graz. Die 185 Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen mit arterieller Hypertonie und niedrigem Vitamin D-Spiegel wurden über einen Zeitraum von  $54 \pm 10$  Tagen in 2 Gruppen randomisiert und erhielten entweder eine tägliche orale Administration von 2800 IU Vitamin D oder Placebo. Die primären Outcome-Parameter waren die eGFR CKD-EPI in  $[\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2]$  und die Serumkonzentration von SDMA in  $[\mu\text{mol}/\text{L}]$ .

**Ergebnisse:** Die Vitamin D-Supplementation hatte keinen signifikanten Effekt auf eGFR oder SDMA-Spiegel ( $P > 0,05$  für beide Outcome-Parameter).

**Diskussion:** Die Ergebnisse dieser Untersuchung stimmen mit den Resultaten aktueller Forschung überein. Bisher konnte kein Einfluss einer Vitamin D-Supplementation auf eGFR oder SDMA-Spiegel nachgewiesen werden. Andere Parameter wie die Proteinurie zeigen jedoch in manchen Studien eine Verbesserung durch die Vitamin D-Supplementation, was mit einer langsameren Krankheitsprogression und einem besseren Langzeit-Outcome für chronische Erkrankungen der Niere assoziiert ist. Eine Überprüfung der Ergebnisse mithilfe einer langfristig angelegten, multizentrischen Studie in einem Patientenkollektiv

mit deutlich erniedrigten Vitamin D-Spiegeln und Messung der Nierenfunktion mithilfe sensitiverer Parameter könnte weiterführende Ergebnisse liefern.

**Schlagnorte:** Vitamin D, Cholecalciferol, Nierenfunktion, SDMA, eGFR

## Abstract

**Introduction:** Vitamin D deficiency is a widespread phenomenon in Central Europe. Low vitamin D status is associated with many chronic diseases, such as arterial hypertension, obesity, and chronic renal failure. Obtaining a sufficient vitamin D level is associated with a better long-term outcome and less morbidity and mortality. Previous studies suggest renoprotective properties of vitamin D due to e.g. vitamin D mediated inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system as well as anti-inflammatory effects. The aim of this study is to investigate the effects of vitamin D supplementation on renal function in a patient group with arterial hypertension and largely normal kidney function, and thus also the preventive therapeutic use of vitamin D.

**Methods:** This is a post-hoc analysis of data from the monocentric, double-blind, placebo-controlled *Styrian Vitamin D Hypertension Study* at the Medical University of Graz. The 185 participants with arterial hypertension and low 25-hydroxyvitamin D concentrations were randomized into 2 groups and received either daily oral administration of 2800 IU vitamin D or placebo over a period of  $54 \pm 10$  days. The primary outcome parameters were the eGFR CKD-EPI in [mL/min/1.73m<sup>2</sup>] and the serum concentration of SDMA in [umol/L].

**Results:** Vitamin D supplementation had no significant effect on eGFR or SDMA levels ( $p > 0.05$  for both outcome parameters).

**Discussion:** The results of this study are largely consistent with the results of current research. So far, no significant effect of vitamin D supplementation on eGFR or SDMA levels has been demonstrated. However, other studies documented that other parameters, such as proteinuria, could be improved by vitamin D supplementation, suggesting that vitamin D might improve long-term outcome for chronic kidney disease patients. Further long-term, multi-centered randomized controlled trials on vitamin D supplementation in a population with significantly decreased vitamin D concentrations and assessment of renal function using more sensitive parameters are warranted.

**Key words:** vitamin D, cholecalciferol, renal function, SDMA, eGFR

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>V</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VI</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>VIII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>XI</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>XII</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 VITAMIN D.....	2
1.1.1 Struktur und Metabolismus.....	3
1.1.2 Vitamin D-Rezeptor (VDR) .....	7
1.1.3 Wirkungen .....	8
1.1.3.1 Calcium-Homöostase und Mineralstoffwechsel .....	8
1.1.3.2 Extraskellettale Wirkungen .....	10
1.1.3.2.1 Vitamin D und das Immunsystem .....	10
1.1.3.2.2 Vitamin D und Krebserkrankungen .....	12
1.1.3.2.3 Vitamin D und das kardiovaskuläre System.....	13
1.1.3.2.4 Vitamin D und die Nierenfunktion.....	15
1.1.4 Vitamin D – Minimum, Maximum und Optimum .....	17
1.2 NIERE.....	22
1.2.1 Physiologie .....	22
1.2.2 Messung der Nierenfunktion.....	23
1.2.2.1 Berechnung der eGFR.....	24
1.2.2.2 Alternativen zum Kreatinin: Symmetrisches Dimethylarginin.....	26
1.2.3 Niereninsuffizienz .....	27
1.2.3.1 Chronische Niereninsuffizienz (CKD).....	28
1.3 ARTERIELLE HYPERTONIE .....	32
1.3.1 Definition.....	32
1.3.2 Krankheitsursachen.....	33
1.3.3 Komplikationen .....	34
1.3.3.1 Herz.....	35
1.3.3.2 Gefäßsystem.....	35

1.3.3.3	Gehirn .....	35
1.3.3.4	Maligne Hypertonie .....	36
1.3.3.5	Niere.....	36
<b>2</b>	<b>METHODIK .....</b>	<b>38</b>
2.1	STUDIENDESIGN .....	38
2.2	STUDIEN TEILNEHMER UND STUDIEN TEILNEHMERINNEN.....	39
2.2.1	Einschlusskriterien.....	39
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	40
2.3	INTERVENTION.....	40
2.4	MESSUNGEN .....	41
2.5	HYPOTHESE .....	41
2.6	STATISTISCHE ANALYSEN.....	42
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>42</b>
3.1	DESKRIPTIVE STATISTIK.....	42
3.2	EFFEKT DER VITAMIN D-SUPPLEMENTATION AUF DIE NIERENFUNKTIONSPARAMETER .....	44
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>50</b>

## Glossar und Abkürzungen

1,25(OH)D	1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> )
25(OH)D	25-Hydroxy-Cholecalciferol (25(OH)D <sub>3</sub> )
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACR	Albumine Creatinine Ratio (Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin)
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
AER	Albumin-Exkretions-Rate
AT I	Angiotensin I
AT II	Angiotensin II
BMI	Body-Mass-Index
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular Disease (Herz-Kreislauf-Erkrankung)
CYP 24 A1	24-Hydroxylase
CYP 27 B1	25(OH)D-1 $\alpha$ -Hydroxylase
CYP 450 2R1	Vitamin D 25(OH)D-Hydroxylase
DBP	Diastolic Blood Pressure (Diastolischer Blutdruck)
DDAH	Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase
dL	Deziliter
eGFR	estimated GFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ESC	European Society of Cardiology
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HMOD	Hypertension-mediated organ damage
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
HZV	Herzzeitvolumen
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IL-6	Interleukin-6
IU	International Units (Internationale Einheiten: 1 $\mu$ g = 40 IU)

KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes Foundation
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektales Karzinom
L	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MED	Minimale Erythemdosis
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
PRMT5	Protein-Arginin-Methyltransferase 5
PRMT7	Protein-Arginin-Methyltransferase 7
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
RR	Blutdruck, gemessen nach der Riva-Rocci-Methode
RXR	Retinoid-Rezeptor
SBP	Systolic Blood Pressure (Systolischer Blutdruck)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
SKr	Serumkreatinin
TLR	Toll Like Rezeptor
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-α
TRPV5	Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 5
TRPV6	Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 6

uACR	urinary Albumin-to-Creatinine-Ratio (Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin)
UV	Ultraviolettstrahlung
VDBP	Vitamin D-bindendes Protein
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VDR Null Mäuse	genetisch veränderte Mäuse, welche keine VDRs exprimieren
VDRE	Vitamin D-Response-Element
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vitamin D-Metabolismus und -Katabolismus adaptiert nach Kramer/Diehl/Lehnert in (20).....	6
Abbildung 2: saisonale Schwankungen des 25(OH)D-Spiegels in nmol/L von Januar [1] bis Dezember [12] nach Hintzpeter et al. in (70).....	19

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vitamin D-Gehalt einiger Nahrungsmittel adaptiert nach Souci/Fachmann Kraut in (8) und nach Holick/Binkley in (7) .....	3
Tabelle 2: Empfehlung UV-Exposition nach Hauttypen zusammengefasst nach den Richtlinien der German Nutrition Society in (72) .....	20
Tabelle 3: Einteilung der CKD nach GFR adaptiert nach KDIGO Work Group in (79).....	29
Tabelle 4: Einteilung der Albuminurie adaptiert nach KDIGO Work Group in (79)	29
Tabelle 5: Blutdruck-Klassen adaptiert nach ESC Guideline in (97).....	33
Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation bei der Baseline-Visite.....	43
Tabelle 7: Primäre Outcome-Parameter zur Basis- und Abschlussvisite sowie Behandlungseffekte.....	44

# 1 Einleitung

Vitamin D ist weithin für seine Bedeutung innerhalb des Mineral- und Knochenstoffwechsels bekannt, aber auch jenseits der klassisch geläufigen Wirkungen übernimmt es eine wichtige physiologische Rolle. In fast jeder Zelle des menschlichen Körpers sind Vitamin D-Rezeptoren nachzuweisen, weshalb davon auszugehen ist, dass Vitamin D in zahlreiche Prozesse und Reaktionen der verschiedensten Organfunktionen involviert ist. Gerade die Erörterung des extraossären Wirkspektrums liegt deshalb im Fokus der aktuellen Forschung.

Das Auftreten eines schwerwiegenden Vitamin D-Mangels mit seinen strukturellen Veränderungen am Knochen- und Muskelsystem ist zwar heutzutage eher zur Seltenheit geworden, ein erniedrigter Vitamin D-Spiegel im Serum ist aufgrund des westlichen Lebensstils mit wenig Bewegung und geringem Aufenthalt im Freien hingegen sehr weit verbreitet. Mit einer Prävalenz von bis zu 50% sind besonders ältere und bewegungseingeschränkte Personen oft von einem Vitamin D-Mangel betroffen (1). Der Vitamin D-Mangel ist außerdem häufig mit chronischen Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz assoziiert. Die zugrunde liegende Kausalität dieser Assoziationen ist zwar Gegenstand aktueller Forschungen, jedoch meist nicht eindeutig festzustellen.

Mit seiner langfristig schädigenden Wirkung auf die Nieren ist der arterielle Hypertonus in unseren Breitengraden eine der häufigsten Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit sowie für die Mortalität (1).

Neuere Erkenntnisse zeigen eine klare Assoziation von niedrigem Vitamin D-Spiegel und arterieller Hypertonie sowie chronischer Niereninsuffizienz. Studien zum Einfluss einer Vitamin D-Supplementation auf den Blutdruck und die Nierenfunktion können bisher allerdings keine eindeutigen Ergebnisse aufweisen.

Im Rahmen der *Styrian Vitamin D Hypertension Study* (2) konnte in einer Untersuchung von 200 Personen mit niedrigem Vitamin D-Spiegel und Bluthochdruck ebenfalls kein signifikant blutdrucksenkender Effekt der Vitamin D-Supplementation nachgewiesen werden.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird innerhalb derselben Studienpopulation in einer post-hoc Analyse überprüft, ob durch die Supplementation von Vitamin D ein signifikanter Einfluss auf die Nierenfunktion erzielt werden kann.

Diese wird anhand von eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) und SDMA-Spiegel (symmetrisches Dimethylarginin) im Serum gemessen und beurteilt.

Die zentralen Themen dieser Diplomarbeit sind der Vitamin D-Stoffwechsel, die Nierenfunktion, die arterielle Hypertonie und ihre Verbindungen bzw. Interaktionen miteinander, welche vorab theoretisch gemäß der derzeitigen Literatur dargestellt werden. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf den aktuellen Forschungsstand bezüglich der extraossären Wirkungen von Vitamin D gelegt.

## 1.1 Vitamin D

Die wichtige physiologische Rolle von Vitamin D<sub>3</sub> zur Regulation des Mineralhaushaltes rückt erstmals im Jahre 1920 durch die Forschung des Arztes und Wissenschaftlers Sir Edward Mellanby in den Fokus der Wissenschaft. Mellanby untersucht zu seiner Zeit die Entstehung und Behandlung der Krankheit Rachitis an Hunden. Dabei werden die Tiere im Rahmen der Untersuchung ausschließlich mit Haferbrei ernährt, woraufhin sich schon nach kurzer Zeit das Krankheitsbild der Rachitis bei ihnen entwickelt. Mellanby führt dies damals auf eine Unterversorgung mit dem fettlöslichen Vitamin A zurück und findet schließlich heraus, dass die Rachitis der Hunde durch Gabe von Lebertran geheilt werden kann (3).

Mellanbys Theorie kann allerdings 1922 durch den Arzt und Forscher Edward Mc Collum widerlegt werden, welcher mithilfe von verschiedenen Kochvorgängen das Vitamin A im Lebertran eliminieren kann (4). Der so behandelte Lebertran erzielt immer noch den gleichen therapeutischen Effekt, weshalb Mc Collum die Hypothese aufstellt, dass das bisher unbekannte Vitamin D Ursache für das Krankheitsbild der Rachitis sei (5).

Die Forschungsgemeinschaft um Goldblatt und Soames erkennt daraufhin im Jahre 1923, dass Vitamin D auch durch UV-Bestrahlung von Haut und Lebensmitteln erzeugt werden kann (6).

Vitamin D<sub>3</sub> kann schließlich erstmals 1935 von *Windaus et al.* isoliert werden, die endgültige Isolation und Bestimmung durch Anwendung eines massenspektrometrischen Verfahrens erfolgte jedoch erst im Jahre 1978 durch *Elsvelt et al.* (5).

### 1.1.1 Struktur und Metabolismus

Per definitionem ist das sogenannte Vitamin D genau genommen kein Vitamin, da es im Körper vorwiegend (zu ca. 80 bis 90 %) selbst produziert und somit nicht ausschließlich über die Nahrung aufgenommen wird, zumal nur wenige Nahrungsmittel Vitamin D enthalten. Einen besonders hohen Vitamin D-Gehalt weisen dabei vor allem fettreiche Fischarten auf; außerdem ist es noch in einigen Pilzarten und anderen tierischen Eiweißen enthalten (7).

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über den Vitamin D-Gehalt einiger ausgewählter Lebensmittel sowie den Vergleich zur endogenen Synthese über die Haut.

**Tabelle 1: Vitamin D-Gehalt einiger Nahrungsmittel adaptiert nach Souci/Fachmann Kraut in (8) und nach Holick/Binkley in (7)**

<b>Produkt (100 Gramm)</b>	<b>Vitamin D-Gehalt in IU</b>
Lebertran, pro Teelöffel	400-1 000
Wildlachs, frisch	600-1 000
Zuchtlachs, frisch	100-250
Sardinen, Dose	300
Makrele, Dose	250
Shiitake-Pilze, frisch	100
Shiitake-Pilze, getrocknet	1600
Champignons	76
Eidotter, pro Stück	20
Rinderleber	68
Goudakäse, 45% F. i. Tr.	52
Sonnenlicht, MED, Badeanzug	20 000
Sonnenlicht, 0,5 MED, Arme und Beine	3 000

*MED= minimale Erythemdosis*

Vitamin D lässt sich in zwei Hauptformen unterteilen: Vitamin D<sub>3</sub>, welches endogen in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol hergestellt wird und Vitamin D<sub>2</sub>

(Ergocalciferol), welches eine untergeordnete Rolle spielt und in kleinen Mengen ausschließlich über die Nahrung (z.B. Pilze) aufgenommen wird (9,10).

Da die weitere Metabolisierung auf ähnlichem Wege erfolgt, wird zwischen diesen beiden Formen meist nicht unterschieden. Allerdings gibt es zunehmend Evidenz, dass eine Supplementation mittels D<sub>3</sub> den aktiven Vitamin D-Spiegel effektiver anheben kann, als eine Supplementation mit D<sub>2</sub> (11).

Die Synthese des aktiven Vitamin D-Metaboliten erfolgt in mehreren Schritten. Zuerst wird aus dem mit der Nahrung aufgenommenen Cholesterin durch die Cholesterin-Dehydrogenase in der Leber 7-Dehydrochelosteron hergestellt, welches daraufhin in die Haut transportiert wird (9).

Sofern es dort auf UV<sub>B</sub>-Strahlen mit einer Wellenlänge von rund 300 nm trifft, kommt es zu einer photolytischen Spaltung, bei der das Prävitamin D entsteht, welches spontan zu Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) isomerisiert (9,12).

Cholecalciferol selbst ist allerdings nur schwach bzw. kaum biologisch wirksam und muss zur weiteren Transformation zurück zur Leber transportiert werden. Dies geschieht im Blut vor allem gebunden an das Vitamin D-bindende Protein (VDBP). In der Leber erfolgt an der Stelle C<sup>25</sup> eine Hydroxylierung durch die Vitamin D 25-Hydroxylase (CYP450 2R1) zu 25-Hydroxy-Cholecalciferol (25(OH)D), früher auch Calcidiol genannt (10,13).

Dieser Schritt unterliegt keiner wesentlichen Regulation und ist weitestgehend durch das Substratangebot von Vitamin D<sub>3</sub> selbst sowie durch die Konzentration des Produktes 25(OH)D in Form eines negativen Feedback-Mechanismus reguliert (14). 25(OH)D hat eine Halbwertszeit von ca. drei Wochen und ist damit länger haltbar als Cholecalciferol (15).

25(OH)D selbst besitzt bereits eine Affinität zum Vitamin D-Rezeptor (VDR), verglichen mit dem aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (1,25(OH)D), auch Calcitriol genannt, ist diese jedoch relativ gering (14).

Das im Blut zirkulierende 1,25(OH)D wird hauptsächlich in den Nieren produziert. 25(OH)D wird gebunden an VDBP aus der Leber zur Niere transportiert, wo dann eine weitere Hydroxylierung stattfindet. Dieser Schritt erfolgt durch das Enzym 25OHD-1 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP27B1) aus den Mitochondrien des proximalen Tubulus. Die Produktion des biologisch aktivsten Metaboliten 1,25(OH)D ist streng durch Parameter des Mineralhaushaltes reguliert. Die 25OHD-1 $\alpha$ -Hydroxylase wird durch Calcium, Parathormon (PTH), Calcitonin, Somatotropin und IGF-1 (Insulin

like Growth Factor 1) stimuliert, durch Phosphat, Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) und durch 1,25(OH)D selbst gehemmt (9,10,13).

Die 25OHD-1 $\alpha$ -Hydroxylase ist jedoch nicht ausschließlich im Nierengewebe zu finden. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass viele verschiedene Gewebearten des menschlichen Körpers eine Variante dieses Enzymes exprimieren und so auch zur auto- und parakrinen 1,25(OH)D-Sekretion in der Lage sind (13).

Außerhalb der Niere unterliegt die Enzymregulation jedoch nicht der strikten Regulation durch Parameter des Mineralstoffwechsels, sondern wird vielmehr von der Serumkonzentration an 25(OH)D und immunologischen Faktoren wie z.B. Entzündungsmediatoren beeinflusst (13,14).

Bei 25OHD-1 $\alpha$ -Hydroxylase Knockout Mäusen zeigen sich kaum nachweisbare Plasmaspiegel von 1,25(OH)D und infolgedessen eine Hypocalcämie sowie ein damit einhergehender sekundärer Hyperparathyreoidismus. Der Phänotyp dieser Mäuse ist identisch mit dem einer Vitamin D-abhängigen Rachitis Typ 1, bei der eine genetische Mutation zugrunde liegt (16).

Der Katabolismus von Vitamin D wird von einer weiteren Unterform des Cytochrom P450 maßgeblich bestimmt. Das verantwortliche Enzym 24-Hydroxylase (CYP24A1) kann erstmals durch *Holick et al.* im Jahre 1972 aus mitochondrialen Zellen der Niere isoliert werden (17). Zuvor galt die Annahme, dass dieses Enzym ausschließlich in der Niere zu finden und dabei lediglich für den Abbau von 25(OH)D zuständig sei. Mittlerweile ist bekannt, dass es in fast allen Zellen des menschlichen Körpers anzufinden ist. Außerdem dient nicht nur 25(OH)D als Substrat, CYP24A1 besitzt sogar eine höhere Affinität zu 1,25(OH)D und kann damit auch relativ kurzfristig den aktiven Vitamin D-Spiegel regulieren (12,14,16).

Dieser wird auf zwei Wegen beeinflusst: durch Abbau des bereits zirkulierenden 1,25(OH)D und gleichzeitig durch Regulation der Produktion von 1,25(OH)D durch die Reduktion der Menge an Substrat für das Enzym 25OHD-1 $\alpha$ -Hydroxylase (14). CYP24A1 katalysiert hierbei die ersten Schritte im 1,25(OH)D- und 25(OH)D-Abbau, die zusammengefasst als C<sup>24</sup>-Oxidationspfad bezeichnet werden. Dieser beginnt mit C<sup>24</sup>-Hydroxilierung und resultiert hauptsächlich im Endprodukt Calcitronsäure, welches biliär und renal ausgeschieden wird (10,12).

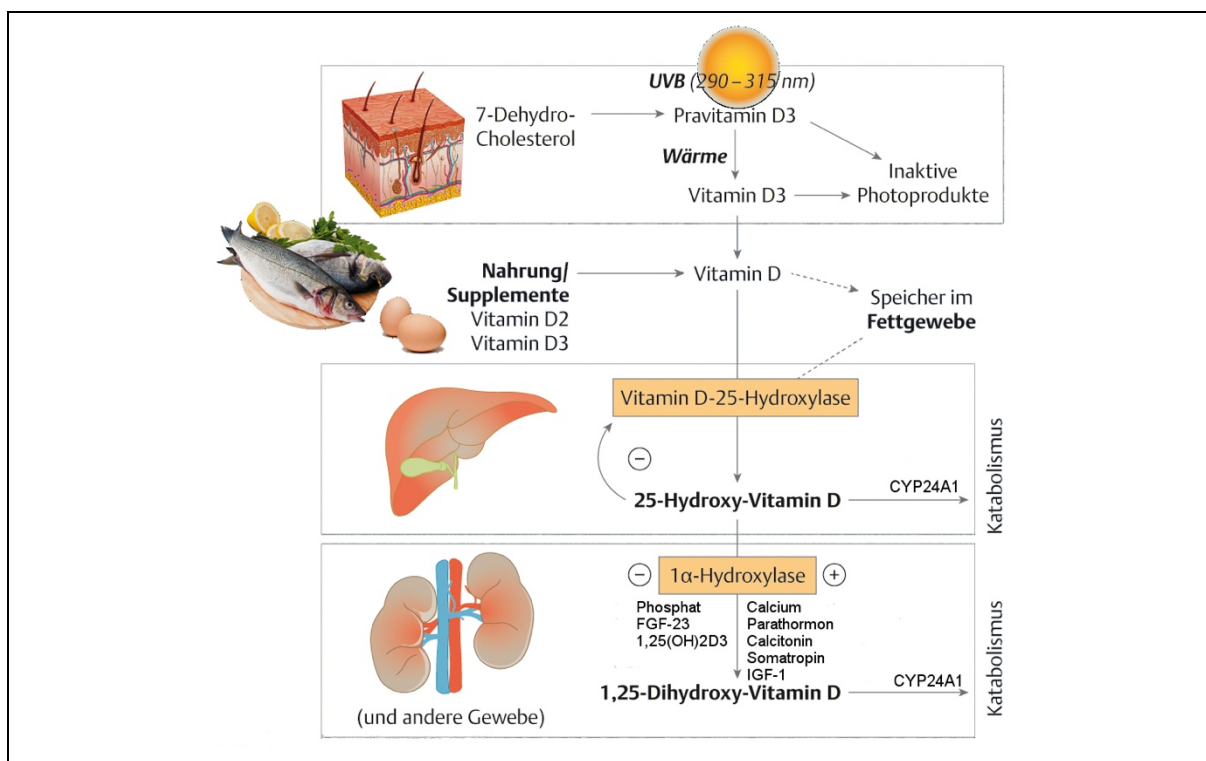
In einer Studie an CYP24A1 Null Mäusen zeigt sich eine Mortalität von 50% innerhalb der ersten 3 Lebenswochen. Die überlebenden Mäuse bilden kurze Zeit nach dem Abstillen Deformitäten der Knochen aus; Ursache hierfür ist der erhöhte 1,25(OH)D Spiegel (18).

Beim Menschen kann eine Mutation im CYP24A1 Gen mit dem Auftreten von idiopathischer infantiler Hypercalcämie in Verbindung gebracht werden (19).

Die Aktivität von CYP24A1 ist strikt reguliert: stimulierend wirken 1,25(OH)D und FGF-23, hemmend hingegen Hypocalcämie und Parathormon (12,14,16).

Die folgende Abbildung zeigt eine Übersicht des Vitamin D-Metabolismus und -Katabolismus.

**Abbildung 1: Vitamin D-Metabolismus und -Katabolismus adaptiert nach Kramer/Diehl/Lehnert in (20)**



### 1.1.2 Vitamin D-Rezeptor (VDR)

Der Vitamin D-Rezeptor gehört zur Familie der Steroid-Rezeptoren. Weitere bekannte Vertreter dieser Gruppe sind unter anderem Rezeptoren für Retinsäuren, Schilddrüsenhormone, Sexualhormone und adrenale Steroide (21).

Bindung von 1,25(OH)D an den VDR führt zu einer Strukturänderung, welche die Bindung an den Retinoid-Rezeptor (RXR) möglich macht (14).

Gemeinsam mit dem RXR funktioniert das VDR-Protein als Heterodimer, welches in den Zellkern diffundiert und dort an sogenannte Vitamin D-Response-Elemente (VDRE) der DNA bindet. Diese Bindung resultiert schließlich in der Induktion oder Repression der Transkription von Zielgenen, wie zum Beispiel denen von Osteocalcin, Osteopontin und CYP24A (12,22,23).

Die Vitamin D-resistente Rachitis Typ 1 ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Krankheit. Durch heterogene Mutationen kommt es zu einem Funktionsverlust des VDRs. Klinisch charakterisiert ist die Erkrankung durch Hypocalcämie, sekundären Hyperparathyreoidismus, Hypophosphatämie, früh einsetzende Rachitis und eine Resistenz der Organe bezüglich 1,25(OH)D. Manche der betroffenen Personen zeigen zudem Alopezie. Die intravenöse oder orale Calcium-Supplementation kann die Knochenstruktur und die Konstellation des Mineralstoffwechsels normalisieren. Die Interaktion von VDR und 1,25(OH)D scheint dabei essentiell für die intestinale Calciumresorption zu sein (24).

Aktuelle Forschungen legen jedoch nahe, dass der VDR auch unabhängig von 1,25(OH)D an DNA binden kann (23).

In einer Studie an VDR Null Mäusen zeigt sich ein ähnlicher Phänotyp wie bei der Vitamin D-resistenten Rachitis Typ 1, inklusive des Auftretens von Alopezie bei den Tieren. Im Vergleich weisen die Tiere mit einer Mutation im Gen CYP27B1 einen normalen Haarwuchs auf. Diese Tiere sind nicht in der Lage 1,25(OH)D zu produzieren, besitzen allerdings intakte VDRs. Die Kontrolle des Haarwachstums könnte also hier auf eine 1,25(OH)D-unabhängige Funktion des VDRs hindeuten (13,23).

Bei einer Studie an VDR Null Mäusen ohne Alopezie zeigt sich sogar, dass die 1,25(OH)D-unabhängige Aktion des VDRs die Expression von Genen unterdrückt, die sonst bei 1,25(OH)D Bindung durch den VDR aktiviert würden (25).

Der VDR wurde in der Vergangenheit ausschließlich mit dem Mineralstoffwechsel und Knochenhaushalt in Verbindung gebracht – neuere Forschungsergebnisse ergeben wiederum, dass der VDR in fast allen kernhaltigen Zellen des menschlichen Körpers enthalten ist und bis zu 0,5-8% des menschlichen Genoms regulieren könnte. Der VDR ist hierbei vermutlich in Wachstumsregulierung, DNA-Reparatur, Zelldifferenzierung, Apoptose, Membrantransport, Zelladhäsion und Immunmodulation involviert (13).

Auch wenn Vieles bereits bekannt ist, so sind die genauen Mechanismen und Wirkungen des VDRs bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt.

### **1.1.3 Wirkungen**

#### **1.1.3.1 Calcium-Homöostase und Mineralstoffwechsel**

Calcium spielt eine wichtige physiologische Rolle bei vielen Funktionen des Körpers, wie z.B. Muskelkontraktion, Nervenleitung, Adhäsion der Zellen, exokriner Sekretion und Blutgerinnung. Die Calcium-Konzentration ist deshalb sehr streng innerhalb eines engen physiologischen Bereiches reguliert (12).

Vitamin D und Parathormon (PTH) sind maßgeblich für die Regulierung des Calcium-Stoffwechsels verantwortlich. Die Nebenschilddrüse exprimiert Calcium-sensitive Rezeptoren, die beständig die zirkulierenden Calcium-Konzentrationen des Serums messen. Fällt die Serumkonzentration, produziert die Nebenschilddrüse PTH, welches innerhalb von Sekunden zu den Zellen des proximalen Tubulus der Nieren gelangt, wo es die 25OHD-1 $\alpha$ -Hydroxylase zur Produktion von 1,25(OH)D anregt (16).

1,25(OH)D führt auf mehreren Wegen zu einer Erhöhung der Calcium-Konzentration:

##### *1. Steigerung der intestinalen Calcium-Resorption*

1,25(OH)D erhöht die intestinale Calcium-Absorption durch gesteigerte Expression von TRPV6 Calcium Kanälen und Calbindin-D<sub>9k</sub>, welches als Calcium-bindendes Protein fungiert. TRPV6 und Calbindin-D<sub>9k</sub> zusammen gewährleisten die transzelluläre Calcium-Resorption. Lange Zeit wurde angenommen, dass dies hauptsächlich im Duodenum geschehe, in neueren Studien kann allerdings gezeigt werden, dass auch große Teile

von Ileum, Caecum und Colon zur 1,25(OH)D-vermittelten Calciumaufnahme befähigt sind (14,16).

## 2. *Steigerung der renalen Calcium-Resorption*

In der Niere werden bis zu 99% des Calciums rückresorbiert. Der Großteil (ca. 65%) folgt im proximalen Tubulus einem passiven Transport entlang des Natrium-Gradienten. Im distalen Tubulus ist der aktive Transport jedoch durch 1,25(OH)D und PTH reguliert, welche TRPV5 Calcium-Kanäle und Calbindin-D<sub>9k</sub> induzieren, was wiederum die Calcium-Resorption steigert. Mittels Cotransport wird hierbei die Phosphatausscheidung gesteigert (14,16).

## 3. *Calcium-Mobilisation aus der Knochenmasse*

1,25(OH)D stimuliert die Osteoblasten zur Produktion von RANKL (Receptor Activator of NF-κB Ligand), welches wiederum die Osteoklastendifferenzierung und infolgedessen die Knochenresorption und damit die Mobilisierung von Calcium aus der Knochenmasse induziert (16). *In vivo* sind für diesen Vorgang sowohl 1,25(OH)D als auch Parathormon notwendig. Die Knochenresorption beginnt erst dann, wenn die Hypocalcämie durch alleinige Steigerung der renalen und intestinalen Calcium-Resorption nicht länger ausgeglichen werden kann. Bei physiologischen Konzentrationen von 1,25(OH)D scheint die katalytische Wirkung von PTH auf den Knochen gehemmt, intermittierende PTH-Gaben stimulieren überdies den Knochenaufbau (26,27).

1,25(OH)D bindet an die VDR der Nebenschilddrüse, wo es die Sekretion von PTH hemmt, die Calciumsensitivität steigert und die Proliferation der Nebenschilddrüse im Sinne eines negativen Rückkopplungsmechanismus reguliert (27).

Kommt es bei einer überschießenden Wirkung von 1,25(OH)D und PTH zu einer Hypercalcämie, produzieren die C-Zellen der Schilddrüse das Hormon Calcitonin. Calcitonin stoppt die Mobilisation von Calcium aus dem Knochen durch Hemmung der Osteoklastenaktivität (16,27).

### **1.1.3.2 Extraskelettale Wirkungen**

Wie neuere Forschungsergebnisse zeigen, ist der VDR in fast jedem Gewebe des menschlichen Körpers zu finden (22).

Extraskelettale Wirkungen von Vitamin D liegen deshalb im Fokus aktueller Untersuchungen, worüber im folgenden Abschnitt ein kurzer Überblick verschafft wird.

#### **1.1.3.2.1 Vitamin D und das Immunsystem**

Anfang des 20. Jahrhunderts zeigte der Dermatologe Niels Finsen, dass kutane Tuberkulose erfolgreich mittels UV-Bestrahlung und respektive durch Vitamin D behandelt werden kann. In den 1980er Jahren wird erstmals nachgewiesen, dass 1,25(OH)D das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* in Kulturen humaner Makrophagen hemmen kann (28).

Inzwischen ist bekannt, dass beinahe alle Zellen des menschlichen Immunsystems Vitamin D-Rezeptoren besitzen, hierbei insbesondere Granulozyten, aber auch Antigen-präsentierende Zellen wie Makrophagen und Dendritische Zellen sowie T- und B-Lymphozyten. Die VDRs sind sowohl in Zellreihen des angeborenen, als auch des erworbenen Immunsystems aufzufinden (28).

Nicht nur besitzen diese Zellen VDRs, sondern sie sind auch zur Expression von CYP27B1 in der Lage und können damit selbstständig 25(OH)D in die aktive Form 1,25(OH)D umwandeln. Die Regulation von CYP27B1 ist anders als in der Niere abhängig von immunologischen Faktoren – die Sekretion erfolgt hier auto- und/oder parakrin. Die CYP27B1-Expression in Makrophagen und Dendritischen Zellen bleibt bei Anwesenheit von 1,25(OH)D ungehemmt und ist somit unabhängig von systemischen Vitamin D-Spiegeln (29).

Als negativer Feedback-Mechanismus agiert hier eher die vermehrte Expression von CYP24A1 (30,31).

Bei der Immunantwort des angeborenen Immunsystems kommt es zu einer Aktivierung sogenannter Toll Like Rezeptoren (TLR) in Makrophagen und Dendritischen Zellen. Die Aktivierung der TLRs führt zur Upregulation von VDRs und zur Induktion von antimikrobiellen Peptiden und reaktiven Sauerstoffspezies, welche zur Elimination des pathogenen Keims dienen (32,33).

1,25(OH)D induziert nachweislich die Expression des antimikrobiellen Enzyms Cathelicidin, außerdem finden sich VDREs benachbart zum Transkriptionsstartpunkt zweier für antimikrobielle Peptide kodierender Gene (34). Eine Mangelversorgung mit Vitamin D führt hier zu einer Verminderung der Immunantwort – Vitamin D hat also allgemein eine aktivierende Wirkung auf das angeborene Immunsystem (35).

Auch die T- und B-Lymphozyten des erworbenen Immunsystems sind zur Expression von CYP27B1 in der Lage, welche vor allem während der Aktivierung dieser Zellen gesteigert wird (36). Hier hat Vitamin D allerdings eine eher hemmende Wirkung: eine 1,25(OH)D Exposition von B-Zellen führt zu Inhibition der Proliferation, Plasmazelldifferenzierung, Immunglobulinsekretion und Gedächtniszellentwicklung sowie einer Induktion der B-Zell-Apoptose (31).

1,25(OH)D unterdrückt die T<sub>H1</sub>-Helferzellen-Antwort und induziert regulierende T-Zellen, was hemmend auf eine überschießende Immunantwort wirkt (37).

Dadurch erklärt sich der inverse Zusammenhang von Vitamin D-Spiegel und T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1, systematischem Lupus erythematodes, Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis und entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (31,38).

Oft sind auch bei Patienten und Patientinnen mit Autoimmunerkrankungen niedrigere Vitamin D-Spiegel als bei der Normalbevölkerung zu beobachten. Eine hochdosierte Vitamin D-Gabe zeigt bei *in vitro* Versuchen einen positiven Effekt auf Autoimmunerkrankungen, jedoch ist diese *in vivo* aufgrund möglicherweise toxischer Wirkungen nicht anwendbar (31).

Topische Anwendung von Vitamin D-Präparaten erzielt nachweislich einen positiven Effekt auf Psoriasis-Effloreszenzen (39). Ebenso kann 1,25(OH)D bereits erfolgreich in der Therapie von Multipler Sklerose und Rheumatoider Arthritis zur Verlangsamung der Krankheitsprogression eingesetzt werden (40,41).

Es zeigt sich somit, dass Vitamin D auch bei Erkrankungen des Immunsystems vielseitig einsetzbar ist. Noch fehlt es allerdings an genaueren Studienergebnissen, um die *in vivo*-Wirksamkeit besser einschätzen zu können.

### 1.1.3.2.2 Vitamin D und Krebserkrankungen

Die Liste maligner Tumorzellen, die den VDR exprimieren, ist lang. Viele von ihnen sind zudem noch zur Expression von CYP27B1 fähig. Vitamin D ist daher vor allem aufgrund seiner antiproliferativen und prodifferenzierenden Wirkungen auf die meisten Zelltypen bereits seit einigen Jahren im Fokus der Krebsforschung.

Viele Studien zeigen, dass Vitamin D das Tumorwachstum signifikant reduzieren kann, indem es die Zellen in der G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> Phase fixiert und die weitere Differenzierung oder eine Apoptose induziert. Außerdem hat 1,25(OH)D einen Einfluss auf die Angiogenese, fördert Zelladhäsion und -migration und reduziert die Invasivität von Tumorzellen (14). Genauer stimuliert 1,25(OH)D die Expression der Zellzyklus-Inhibitoren p27 und p21 sowie des Adhäsionsfaktors E-Cadherin. Zudem inhibiert 1,25(OH)D die Transkriptionsaktivität des Proto-Onkoproteins  $\beta$ -Catenin (35). Diese Effekte sind insbesondere bei Tumoren der Brust und des Kolons zu verzeichnen (35,42). Auch bei VDR Null Mäusen treten vermehrt Tumore innerhalb dieser Gewebetypen auf, sobald man sie kanzerogenen Substanzen aussetzt (13).

Des Weiteren weisen eine Vielzahl an Studien eine inverse Beziehung von Vitamin D-Spiegel und Progredienz des Tumorwachstums, der Metastasierung und der tumorassoziierten Mortalität auf, wobei oftmals kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel und Tumorinzidenz auszumachen ist (14). *Madden et al.* zeigten in einer prospektiven Studie aus dem Jahre 2018, dass eine De Novo-Gabe von Vitamin D die Karzinom-assoziierte Mortalität bei Patientinnen mit Mamma-Karzinom um 20% senkt. Erfolgt die Substitution weniger als sechs Monate nach Diagnosestellung, kann sogar eine Reduktion von 49% erzielt werden (43). Auch in einer 2015 durchgeführten Studie von *Jeffreys et al.* zeigte sich eine geringere Mortalität von Patientinnen mit Mamma-Karzinom bei einer Einnahme von Vitamin D jeglicher Art (44).

Ähnliches gilt für das kolorektale Karzinom (KRK). Beim KRK scheint ein höherer Vitamin D-Spiegel im Blut mit einem besseren Outcome und einer geringeren tumorbedingten Mortalität assoziiert zu sein (45–49).

Ergebnisse der Erforschung eines Zusammenhanges zwischen Inzidenz des KRK und Vitamin D-Spiegel sind bislang widersprüchlich. In einigen Studien zeigt sich

ein inverser Zusammenhang (50,51), welcher sich in anderen Studien wiederum nicht bestätigt (48,49). Eine Reduktion des Tumorwachstums scheint beim KRK durch Vitamin D-Supplementierung möglich zu sein, allerdings ist dies häufig durch die auftretende Hypercalcämie limitiert. Vitamin D-Analoga, welche den Calciumhaushalt weniger beeinflussen, könnten hier in Zukunft Anwendung finden (42).

Vitamin D zeigt einige onkoprotektive Eigenschaften, allerdings fehlt es noch an genaueren Untersuchungsergebnissen zu langfristigen Resultaten, der korrekten Dosierung sowie möglicherweise einsetzbarer Analoga.

### **1.1.3.2.3 Vitamin D und das kardiovaskuläre System**

Erkenntnisse aus epidemiologischen und klinischen Studien der letzten Jahrzehnte lassen auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel und Blutdruck schließen.

Es zeigt sich, dass ein niedriger Vitamin D-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für Hypertension und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Übergewicht, Diabetes mellitus Typ II, Metabolisches Syndrom und vaskuläre Kalzifikationen vergesellschaftet ist (13,22).

Diese inverse Assoziation von Vitamin D-Spiegel und Blutdruck kann sowohl bei normo- als auch hypertensiven Patienten und Patientinnen dargestellt werden (52).

Wichtige Zellen des kardiovaskulären Systems besitzen VDRs, einschließlich vaskulärer Endothelzellen, Kardiomyozyten, glatter Gefäßmuskulatur, und juxtaglomerulärer Zellen des Nephrons (13).

Die inflammations- und proliferationshemmende Wirkung von Vitamin D auf die glatte Muskulatur der Gefäße könnte Einfluss auf die Pathogenese der Arteriosklerose nehmen und sich somit kardioprotektiv auswirken. *In vivo* Studien liefern bisher jedoch widersprüchliche Ergebnisse (53).

Die blutdrucksenkende Wirkung des Vitamin Ds scheint von einem hemmenden Effekt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) herzurühren (13,53). Vitamin D hemmt hierbei die Renin-Produktion in der Niere, was eine verminderte Konvertierung von Angiotensinogen zu Angiotensin I (AT I) zur Folge hat. Angiotensin I wird in einem weiteren Schritt zu Angiotensin II (AT II) durch das

Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) umgewandelt. AT II beeinflusst schließlich über Bindung an spezifische Rezeptoren die Elektrolyt- und extrazelluläre Volumenbalance sowie den Blutdruck. (13,53)

In Studien an genetisch veränderten Mäusen ohne VDR (VDR Null Mäuse) zeigen sich erhöhte Renin-Plasmawerte, welche auch nach Ausgleich der Hypocalcämie durch eine Rescue-Diät bestehen bleiben. Infolgedessen kommt es zu erhöhten Plasmaspiegeln von AT II und zur Ausbildung von Hypertension und kardialer Hypertrophie. Diese Effekte sind durch eine Gabe von AT II Blockern oder ACE-Hemmern reversibel beeinflussbar und daher offensichtlich durch die vermehrte Stimulierung des RAAS bedingt (13,52).

Eine direkte Inhibition der Plasma-Renin-Werte durch 1,25(OH)D kann sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden, 1,25(OH)D besitzt außerdem antikoagulative Wirkungen in Monozyten-Zellkulturen. Passend dazu zeigen VDR Null Mäuse eine gesteigerte Plättchenaggregation und infolgedessen Multiorganthrombosen (13).

Trotz des epidemiologisch auffallenden inversen Zusammenhangs zwischen Vitamin D-Spiegel und Blutdruck, bringen klinische Studien bisher inkonsistente Ergebnisse hervor.

Kurzzeit-Supplementation von Vitamin D und Calcium führt in einer Studie zur signifikanten Senkung des Blutdruckes bei postmenopausalen Frauen (54). Ebenso zeigt sich in einer post-hoc Analyse von *Larsen et al.* eine signifikante Reduktion der systolischen und auch diastolischen Blutdruck-Werte bei Patienten und Patientinnen, welche bei der Baseline-Visite eine Vitamin D-Insuffizienz aufwiesen (55). Andere Studien belegen jedoch keine signifikante Senkung des Blutdruckes durch Vitamin D-Supplementation (56,57). Auch in der *Styrian Vitamin D Hypertension Study* zeigt sich durch Vitamin D-Supplementation bei Patienten und Patientinnen mit Vitamin D-Insuffizienz zwar eine Erhöhung des Vitamin D-Spiegels, jedoch kein signifikanter Einfluss auf systolische, diastolische oder 24-Stunden-Blutdruckwerte. Es kann lediglich eine signifikante Erhöhung der Serum-Triglyzeride beobachtet werden, was jedoch am ehesten als Zufallsbefund durch multiples Testen zu bewerten ist (2).

Die widersprüchlichen Studienergebnisse können teilweise auf ein suboptimales Studiendesign zurückgeführt werden, außerdem sind noch weitere Studien zum Effekt von VDR-selektiveren Vitamin D-Analoga sowie zur potentiell synergistisch

wirksamen Kombination von Vitamin D und herkömmlicher antihypertensiver Medikation nötig.

#### **1.1.3.2.4 Vitamin D und die Nierenfunktion**

Neuere Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass Erkrankungen der Niere und eine damit einhergehende eingeschränkte Nierenfunktion eng mit niedrigen Vitamin D-Spiegeln assoziiert sind. Die Prävalenz des Vitamin D-Mangels bei Personen mit chronischen renalen Erkrankungen ist sehr hoch, hauptsächlich durch erhöhte FGF-23 Spiegel und den Verlust von funktionellem Nierengewebe und einer damit einhergehenden Aktivitätsminderung der 1,25(OH)D-Synthese und verminderter renaler 1,25(OH)D-Reabsorption bedingt. Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen zudem einen Zusammenhang von Vitamin D-Insuffizienz und der Pathogenese von chronischen Nierenerkrankungen (CKD). So korrelieren niedrige 25(OH)D Spiegel bei an CKD erkrankten Patienten und Patientinnen mit einer erhöhten Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin (uACR), einer niedrigeren eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) und einem gesteigerten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (58–60).

Im Nierengewebe wird der VDR überwiegend von Zellen des proximalen und distalen Tubulus-Epithels, Podozyten und Zellen des Sammelrohr-Epithels exprimiert (61).

Zunehmende Belege aus Tierstudien und klinischen Studien weisen auf eine Beteiligung des VDRs bei verschiedenen Nierenerkrankungen hin. Der genaue Mechanismus der möglichen renoprotektiven Eigenschaften von Vitamin D bleibt ungeklärt, es lassen sich jedoch eine Vielzahl an Wirkmechanismen darstellen. Besonders nennenswert ist hierbei die im vorangegangenen Kapitel bereits erwähnte Hemmung des RAAS durch 1,25(OH)D und seine Analoga. Besonders beim Erkrankungsbild der diabetischen Nephropathie bildet die Hemmung des RAAS eine wichtige Säule der Therapie (1). So konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass die gemeinsame Gabe von Paricalcitol und ACE-Hemmern die Albuminurie und die Inflammation bei Personen mit diabetischer Nephropathie signifikant senken kann (58,59). Auch im Tiermodell unterdrücken Vitamin D-Analoga die Proliferation von Mesangiumzellen, senken die Expression von Fibrosemarkern und reduzieren das Fortschreiten der Glomerulosklerose durch

Erhalt der Struktur der glomerulären Filtrationsbarriere. Außerdem erzeugt eine Gabe von Paricalcitol einen positiven Effekt auf die eGFR der Tiere (58,59).

Im Tiermodell beeinflusst Vitamin D das Fortschreiten einer renalen Fibrose zusätzlich durch die Inhibition der TGF- $\beta$ -SMAD-Transduktion. Eine effektive Dosis von 1,25(OH)D ist allerdings aufgrund der auftretenden Hypercalcämie nicht anwendbar. Selektive Vitamin D-Analoga liefern hingegen vielversprechendere Ergebnisse (62,63).

Bei einseitiger Ureterobstruktion entwickeln Vitamin D Null Mäuse schwerere Nierenschädigungen durch tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose als die Mäuse der Kontrollgruppe. Dieser Effekt kann durch die Gabe des AT1-Blockers Losartan rückgängig gemacht werden und scheint somit durch die Wirkung des RAAS bedingt zu sein (64).

Ein weiterer Wirkmechanismus könnte die Hemmung der Inflammation innerhalb des Nierengewebes sein. So kann die Gabe von Paricalcitol bei Studienteilnehmenden mit CKD Stage 3 und 4 die CRP-Werte (C-reaktives Protein) dauerhaft senken (65).

Diverse Studiendaten zeigen auch Effekte von Vitamin D durch Regulation von Apoptose und Autophagie sowie eine schützende Wirkung auf die Mitochondrien des Nierengewebes (61). Im Langzeit-Outcome profitieren nierenkranke Individuen von einer Vitamin D-Supplementation hinsichtlich der Mortalität und des Voranschreitens der Erkrankung (66).

Auch wenn positive Effekte von Vitamin D auf die Nierenfunktion und die Progression chronischer Nierenerkrankungen zu verzeichnen sind, bedarf es noch weitergehender Erforschung der zugrundeliegenden Wirkmechanismen. Außerdem bleiben optimale Dosierung und eventueller Einsatz von Vitamin D-Analoga weiterhin unklar.

Im Rahmen dieser Arbeit werden die möglichen Effekte auf die Nierenfunktion auch bei einem nierengesunden Patientenkollektiv untersucht.

#### 1.1.4 Vitamin D – Minimum, Maximum und Optimum

Aufgrund der längeren Halbwertszeit und der weitestgehenden Unabhängigkeit von tageszeitlichen Schwankungen hat sich zur klinischen Bestimmung des Vitamin D-Spiegels die Messung von 25(OH)D im Blutplasma etabliert. Die verwendeten Messmethoden können standortabhängig variieren, wodurch ein internationaler Vergleich oftmals erschwert wird.

Auch bei der Definition des optimalen Vitamin D-Spiegels gibt es keinen einheitlichen Konsens, üblicherweise wird er jedoch zwischen 30 ng/mL (75 nmol/L) und 50 ng/mL (125 nmol/L) angesiedelt (67).

Die Definition eines Vitamin D-Mangels muss zudem vom physiologischen Kontext abhängig gemacht werden. So wird eine Serumkonzentration von weniger als 10 ng/mL als unzureichend angesehen, da es zu Abnormitäten im Calcium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsel kommen kann (1). Dabei führt eine durch den Vitamin D-Mangel verursachte Abnahme der Effizienz der intestinalen Calcium- und Phosphatabsorption zu einem Absinken des Calcium-Spiegels im Blut und infolgedessen zu einer erhöhten Ausschüttung von Parathormon – ein sekundärer Hyperparathyreoidismus ist die Folge. Daraus resultiert eine erhöhte Mobilisation von Calcium aus der Knochenmasse, um den physiologischen Calciumspiegel im Blut aufrecht zu erhalten. Die gesteigerte renale Phosphatausscheidung und die daraus entstehende Hypophosphatämie führt zu einem Mineralisationsdefekt der Knochenstruktur. Über einen längeren Zeitraum bestehend, führt der Vitamin D-Mangel so zu einer Verminderung der Knochenmasse und -mineralisierung. Vor Schluss der Epiphysenfugen stellt sich dies bei Kindern im Krankheitsbild der Rachitis dar, bei Erwachsenen kommt es zur Ausbildung einer Osteomalazie. Diese Erkrankungen gehen mit Deformitäten der Knochen sowie Muskel- und Knochenschmerzen und progredienter Muskelschwäche einher. Vor allem bei älteren Menschen kommt es infolgedessen zu einem erhöhten Sturz- und Frakturrisiko (1,7).

In einem Report aus dem Jahre 2011 definiert das *Institute of Medicine* (USA) einen Vitamin D-Mangel als 25(OH)D Serumkonzentration von 20 ng/mL (50 nmol/L) und weniger. Um einen Spiegel oberhalb dieser Grenze zu erreichen, bedarf es einer täglichen Aufnahme oder Synthese von mindestens 600 IU (15 µg) Vitamin D (68).

Diese Definition stimmt nicht mit einer von *Pludoswki et al.* (69) verfassten Richtlinie aus dem Jahre 2013 für den Raum Zentral- und Osteuropa überein. Werte von 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L) gelten hier als Zielbereich – alle Werte unterhalb dieser Grenze werden als suboptimal niedrig gewertet. Werte über 50 ng/mL (125 nmol/L) werden hingegen als suboptimal hoch angesehen und bei einem Spiegel von > 200 ng/mL (500 nmol/L) kann von einer Toxizität ausgegangen werden (69).

Diese Definition entspricht einer Einschätzung der *Endocrine Society* (USA) von 2011, bei der von einer Prävalenz des Vitamin D-Mangels von bis zu 20-100 % bei älteren Menschen in den USA, Kanada und der EU ausgegangen wird (7).

In einer Untersuchung des *Robert-Koch-Institutes* aus dem Jahre 2008 mit 4030 Teilnehmenden zeigt sich eine Prävalenz von 25(OH)D Serumwerten von unter 10 ng/mL (25 nmol/L) bei 17% der untersuchten Frauen und bei 15,6% der untersuchten Männer. Die Prävalenz von Werten unter 20 ng/mL (50 nmol/L) ist hier noch deutlich ausgeprägter: 57,8% der Frauen und 56,8% der Männer innerhalb des Patientenkollektives sind betroffen. Die höchste Prävalenz zeigt sich bei Probandinnen über 65 Jahren (70). Um den Vitamin D-Bedarf zu decken ist in dieser Studie eine tägliche Aufnahme von mindestens 5 µg (ca. 200 IU) Voraussetzung, was von 80,9% der Männer und 88,5% der Frauen nicht erreicht werden kann (70).

Besonders ältere Menschen tragen ein hohes Risiko zur Entwicklung einer Vitamin D-Hypovitaminose, da die Syntheseleistung der Haut mit dem Alter stetig abnimmt. Ab dem 65. Lebensjahr kann diese erwiesenermaßen um bis zu 50 % sinken (71).

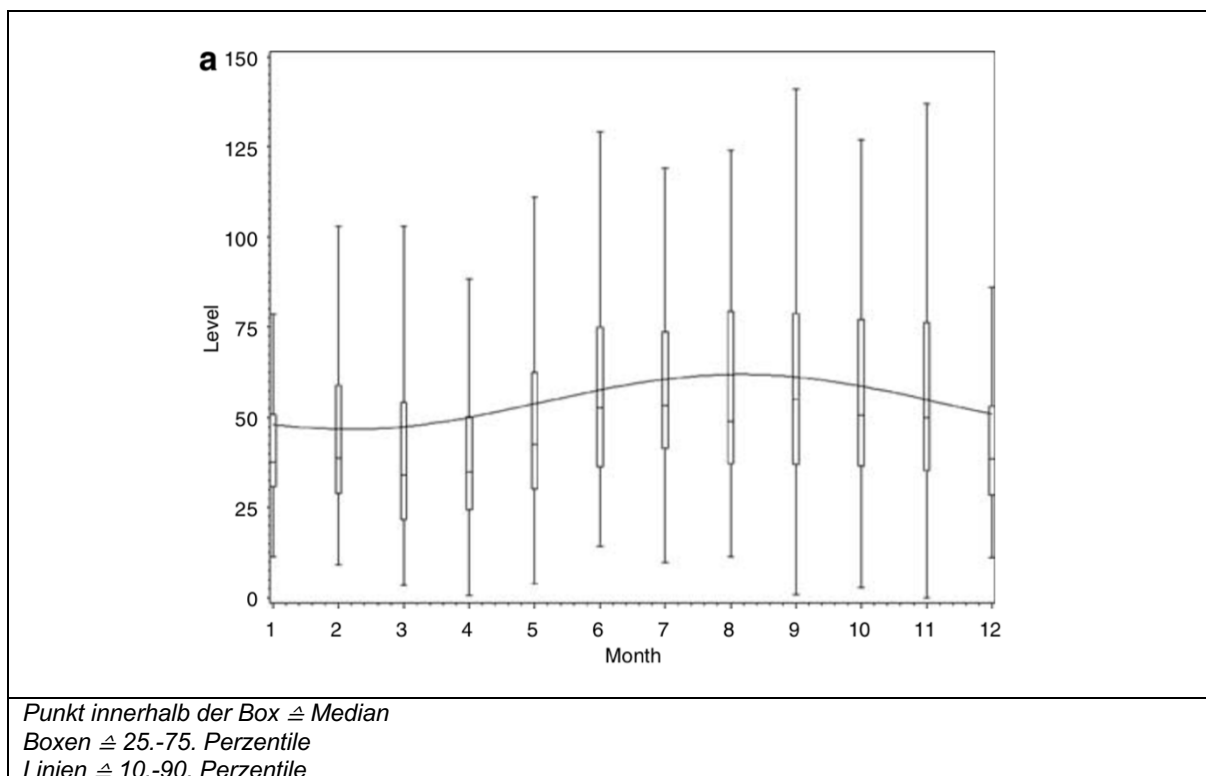
Weitere Risikofaktoren für einen Vitamin D-Mangel sind:

- Verminderte Sonnenlichtexposition, z.B. durch Nachtarbeit oder eingeschränkte Mobilität und Bettlägerigkeit
- Malabsorptionssyndrom (wie z.B. Zöliakie)
- Adipositas mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- Nieren- und Leberfunktionsstörungen
- Einnahme von Medikamenten, welche die Synthese oder Aufnahme beeinflussen (z.B. Phenytoin, Anti-AIDS-Medikation) (1,7)

Westliche Lebensstandards mit reduzierter Aufenthaltsdauer im Freien und zunehmender Verwendung von Sonnenschutzpräparaten tragen zusätzlich zu einer Unterversorgung mit Vitamin D in der Bevölkerung bei. Die Verwendung von Sonnenmilch mit einem Lichtschutzfaktor 30 kann zum Beispiel die Syntheseleistung der Haut um bis zu 95% reduzieren (7).

In Deutschland und Regionen ähnlicher Breitengrade ist der UV Index zumindest 6 Monate im Jahr kleiner als 3, was eine endogene Synthese in diesem Zeitraum fast vollständig verhindert (72). Deshalb ist der Vitamin D-Spiegel saisonalen Schwankungen mit Höchstwerten von Juni-August und Tiefstwerten zum Ende des Winters (März) unterworfen. Die folgende Grafik aus den Untersuchungen des *Robert-Koch-Institutes* (70) zeigt eine Übersicht über die 25(OH)D-Spiegel der Probanden und Probandinnen im saisonalen Verlauf:

**Abbildung 2: saisonale Schwankungen des 25(OH)D-Spiegels in nmol/L von Januar [1] bis Dezember [12] nach Hintzpeter et al. in (70)**



Bei einem Sonnenbad bis zur minimalen Erythemdosis (MED= UV Dosis, die sichtbare leichte Rötung der Haut auslöst) in Schwimmkleidung ohne Verwendung von Sonnencreme kommt es zur Synthese von ca. 500  $\mu$ g Vitamin D (ca. 20 000

IU) (72). Die folgende Tabelle zeigt Empfehlungen für die Dauer der täglichen UV-Exposition mit unbedecktem Gesicht, Unterarmen und Unterschenkeln (ca. ¼ der Körperoberfläche) für die Hauttypen 1 und 2 nach Fitzpatrick von 12-15 Uhr für 50°-75° nördlicher Breite.

**Tabelle 2: Empfehlung UV-Exposition nach Hauttypen zusammengefasst nach den Richtlinien der German Nutrition Society in (72)**

<b>Zeitraum</b>	<b>Hauttyp 1</b>	<b>Hauttyp 2</b>
Juni-August	5-10 Minuten	10-15 Minuten
März-Mai / September-Oktober	10-20 Minuten	15-25 Minuten

Von 10-12 Uhr und von 15-18 Uhr können die Zeiten verdoppelt werden (72).

Generell wird empfohlen, zwei bis drei Mal wöchentlich ¼ der unbedeckten Körperoberfläche ohne Verwendung eines Sonnenschutzmittels der Hälfte der persönlichen minimalen Erythemdosis auszusetzen (73).

Dabei sollte stets zwischen Nutzen und Risiko für die Entwicklung maligner Hauterkrankungen durch die Sonneneinstrahlung abgewogen werden.

Die US-amerikanische *Endocrine Society* empfiehlt eine tägliche Zufuhr oder Synthese von ca. 1500-2000 IU (37,5- 50 µg), um einen Vitamin D-Spiegel von >30 ng/mL (75 mmol/L) erreichen zu können. Für adipöse Menschen erhöht sich diese Empfehlung um den Faktor 3 (7).

Generell erscheint es sinnvoll die Dosierung einer eventuellen Supplementation an die Lebensumstände der betreffenden Person anzupassen. Dabei sollte die Auswahl spezifisch auf Altersgruppe, Körpergewicht und Ethnizität (aufgrund des Melaningehaltes der Haut) angepasst werden. Zusätzlich kann es krankheitsspezifische Abweichungen von der Empfehlung geben: Für Menschen mit Diabetes mellitus und Erkrankungen des kardiovaskulären Systems wird zum Beispiel teilweise ein 25(OH)D-Serumwert von mindestens 32 ng/mL (80 mmol/L) empfohlen, wobei der Richtwert beispielsweise für Erkrankungen des Skelettsystems deutlich tiefer liegen kann (67).

Bei einem Vitamin D-Mangel mit Serumwerten von 20 ng/mL (50 mmol/L) und weniger sollte eine Vitamin D-Supplementierung erfolgen. Für Erwachsene

empfiehlt sich gemäß *Endocrine Society* Richtlinie (7) eine Dosierung von 7 000 bis 10 000 IU (175-250 µg) pro Tag oder eine wöchentliche Gabe von 50 000 IU (1250 µg). Die erste Kontrolle des Spiegels sollte ca. 8-12 Wochen nach Beginn der Therapie erfolgen. Nach drei Monaten kann bei einigen Patienten und Patientinnen eine Weiterbehandlung mit einer Erhaltungsdosis von 1000 IU (25 µg) sinnvoll sein (69). Lediglich bei Menschen mit Leberfunktionsstörung oder chronischen Nierenerkrankungen kann die Behandlung mit aktiven Vitamin D-Metaboliten anstelle von 25(OH)D notwendig sein (69).

Das *Institute of Medicine* (USA) legt die höchste tolerierbare tägliche Dosis von 25(OH)D auf 4000 IU (100 µg) fest (7). Eingenommene Dosierungen in dieser Größenordnung können über einen längeren Zeitraum zu einer Vitamin D-Intoxikation führen. Die Symptomatik mit Verwirrung, Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Erbrechen und Muskelschwäche ist durch die vorliegende Hypercalcämie bedingt. Langfristig kommt es zu einer Ausfällung von Calciumphosphatkristallen und damit einhergehend zu einer Nephrocalcinose und arteriosklerotischen vaskulären Verkalkungen (67).

Bei angemessener Dosierung und Anwendung sind durch eine Supplementation von 25(OH)D jedoch keinerlei Schäden oder negative Auswirkungen zu erwarten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bislang noch an einheitlichen Messmethoden und Normwert-Definitionen fehlt, was einen internationalen Vergleich erschwert. Außerdem erscheint eine Festlegung krankheitsspezifischer Richtlinien sinnvoll.

Der Vitamin D-Mangel innerhalb der westlichen Bevölkerung nimmt pandemische Maße an und ist daher keinesfalls ein Problem einzelner Personengruppen. Gerade bei Kindern, älteren und/oder chronisch erkrankten Menschen kann eine Supplementation durchaus notwendig sein.

## 1.2 Niere

### 1.2.1 Physiologie

Die Nieren erhalten als bestdurchblutete Organe (in Relation zu ihrem Gewicht) ca. 20% des Herz-Zeit-Volumens (ca. 1200 ml).

Sie sind maßgeblich beteiligt an der Stabilisation und Aufrechterhaltung des physiologischen Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basenhaushaltes, was für den Erhalt der Funktionalität der Zellen unerlässlich ist. Dies geschieht einerseits durch die Elimination harnpflichtiger Substanzen wie Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure und andererseits durch die spezifische Anpassung der Exkretion von Wasser und gelösten Stoffen wie Natrium, Phosphat und Wasserstoff.

Auf die Filtration des Blutplasmas in den Glomeruli der Nieren folgt eine weitere Filtration und Anpassung der Zusammensetzung des so entstandenen Primärharns (ca. 180 Liter/Tag). Dieser wird bei Durchlaufen des Tubulussystems der Nephrone durch Sekretion und Rückresorption weiter in seiner Konzentration und Zusammensetzung verändert, bis er schließlich als Urin den Körper verlässt (ca. 1,8 Liter/Tag). Dabei kann die Urinkonzentration dynamisch an die aktuellen Bedürfnisse des Körpers angepasst werden (74).

Zusätzlich sezernieren die Nieren als endokrine Organe die Hormone Renin, Prostaglandin und Bradykinin (systemische und renale Hämodynamik), Erythropoetin (Produktion roter Blutkörperchen) und Calcitriol (Knochen- und Mineralstoffwechsel) (74).

Bei einer chronischen Erkrankung der Nieren können eine oder mehrere der genannten Funktionen beeinträchtigt sein. So mangelt es zum Beispiel beim renalen Diabetes insipidus an der Fähigkeit, den Harn zu konzentrieren, wobei die anderen Funktionen unbeeinträchtigt bleiben. Bei der terminalen Niereninsuffizienz hingegen sind meist alle Funktionen eingeschränkt. Dies führt zu einer Retention urämischer Toxine, Unregelmäßigkeiten im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, Anämie und Knochenerkrankungen.

### 1.2.2 Messung der Nierenfunktion

Die Messung der Nierenparameter ist von besonderem klinischem Wert in der Detektion und Beurteilung der Progression einer Nierenschädigung und damit einhergehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Zur Messung ebendieser hat sich die Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) etabliert. Diese entspricht der Summe der Filtrationsraten aller funktionsfähigen Nephrone und wird gemessen durch die Urin-Clearance eines idealen Filtrationsmarkers (74). Dieser sollte frei filtriert werden und im Körper in konstanter Menge vorhanden sein, zudem sollte er im Tubulus weder sezerniert noch absorbiert werden.

Die Normwerte der GFR sind abhängig von Alter, Geschlecht und Körpergröße und liegen für junge Männer bei 130 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, für junge Frauen bei 120 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Die Messung der GFR erfolgt durch Messung eines Filtrationsmarkers sowohl im 24-Stunden-Urin als auch im Blutplasma. Im klinischen Alltag ist die Sammlung eines 24-Stunden-Urins jedoch oft schwierig und sehr fehleranfällig (75).

Da sich manche endogene Marker, wie zum Beispiel Kreatinin, reziprok zur GFR verhalten, kann man bei stabiler Nierenfunktion mithilfe ihres Serumspiegels einen geschätzten Wert für die GFR ermitteln, die sogenannte eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate).

Kreatinin ist ein Abbauprodukt von Kreatin, welches als Energiespeicher im Muskel dient. Es wird frei filtriert und weder reabsorbiert noch eliminiert, jedoch teilweise tubulär sezerniert. Bei leicht sinkender GFR wird mehr Kreatinin tubulär sezerniert und der Kreatininspiegel im Serum steigt nicht wie erwartet proportional an. Dieses Phänomen bezeichnet man als den kreatininblinden Bereich (76). Daher eignet sich der Kreatininspiegel und die daraus berechnete eGFR nicht sonderlich gut zur Detektion einer beginnenden Nierenfunktionsstörung. Erst wenn der Kreatininspiegel im Serum einen Wert von 1,5-2 mg/dL übersteigt ist keine Steigerung der Sekretion mehr möglich und der Wert korreliert nun invers mit der eGFR (76).

Zudem ist die Höhe des Kreatininspiegels im Serum geschlechtsspezifisch und abhängig von der Muskelmasse sowie der Aufnahme über die Nahrung.

### 1.2.2.1 Berechnung der eGFR

Es gibt bereits verschiedene Formeln zur Berechnung der eGFR. An dieser Stelle sollen die *MDRD-* (Modification of Diet in Renal Disease) und die *CKD-EPI-* (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Formel kurz vorgestellt werden.

Die MDRD-Formel findet bereits seit 1999 klinische Anwendung. Mit ihr lässt sich die eGFR in Bezug zur Körperoberfläche ermitteln. Da sie jedoch auf einer mittleren Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> basiert, ist sie für die Anwendung bei Kindern und Personen, die diesem veranschlagten Maß an Körperoberfläche nicht entsprechen, ungeeignet.

MDRD-Formel, adaptiert nach *Galle et al.* in (77):

$$GFR [ml/min/1,73m^2] = 186 \times SKr^{-1,154} \times A^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen})$$

*SKr* = Serumkreatinin in mg/dl

*A* = Alter in Jahren

Handelt es sich bei der Berechnung um eine Person mit dunklem Hautkolorit, so muss das Ergebnis zusätzlich mit dem Faktor 1,21 multipliziert werden (77).

Die MDRD-Formel geriet im Laufe der Jahre jedoch in Kritik, da sie bei Individuen mit einer tatsächlichen GFR von >60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> die GFR oft unterschätzt und damit gerade zu Beginn einer Nierenfunktionsminderung zu falschen Ergebnissen führen kann. Dieser Umstand ist zu großen Teilen der Charakteristik des Patientenkollektivs zuzuschreiben, welches der Entwicklung der MDRD-Formel zugrunde lag. Dieses bestand hauptsächlich aus chronisch nierenkranken Patienten und Patientinnen, nierengesunde Individuen waren nur vereinzelt vertreten (78).

Um die Überdiagnostik von chronischen Nierenerkrankungen zu vermindern, wurde daher die CKD-EPI-Formel an einem breiteren Patientenkollektiv mit höherer durchschnittlicher GFR entwickelt. Sie funktioniert somit exakter in einem höheren GFR-Bereich und ist daher besser für die Detektion einer beginnenden Nierenfunktionsstörung geeignet. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen

werden, dass auch sie primär an Patienten und Patientinnen mit CKD entwickelt wurde und daher die Anwendung bei gesunden Individuen limitiert ist (78).

CKD-EPI-Formel adaptiert nach den *KDIGO-Richtlinien* in (79):

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{SKr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SKr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{A}}$$

*SKr* = Serumkreatinin [mg/dL]

Geschlechtsabhängiger Faktor  $\kappa = 0,7$  (Frau) bzw.  $0,9$  (Mann)

Geschlechtsabhängiger Faktor  $\alpha = -0,329$  (Frau) bzw.  $-0,411$  (Mann)

*min* = Minimum von  $\text{SKr}/\kappa$  und 1

*max* = Maximum von  $\text{SKr}/\kappa$  und 1

*Alter* = Lebensalter [Jahre]

Ist die Person weiblich, muss das Ergebnis mit dem Faktor 1,018 multipliziert werden. Eine weitere Multiplikation mit dem Faktor 1,159 ist notwendig, wenn es sich bei dem untersuchten Menschen um eine Person mit dunklem Hautkolorit handelt (79).

Vergleichende Studien der beiden Formeln ergeben, dass die CKD-EPI-Formel in einem höheren GFR-Bereich exakter ist, in einem niedrigeren Bereich jedoch die MDRD-Formel näher an den tatsächlichen GFR-Werten liegt (78).

Eine groß angelegte Studie von *Murata et al.* (80) berichtet, dass die CKD-EPI besser zur korrekten Klassifizierung einer CKD geeignet ist. Lediglich bei der CKD Grad 1 liefert die MDRD-Formel bessere Ergebnisse. Trotzdem ist zu beachten, dass bei einer GFR von 45-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (CKD Grad 3a) beide Formeln zu mindestens 50% falsch klassifizieren. Bei einer GFR von 50-70 mL/min/1,73m<sup>2</sup> zeigt die CKD-EPI-Formel eine geringere Unterschätzung der GFR, allerdings gibt es bei Individuen mit CKD und bereits stark eingeschränkter Nierenfunktion respektive häufig Überschätzungen der GFR. Zur Detektion einer tatsächlichen GFR von weniger als 80 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ergeben sich folgende Werte:

	Sensitivität	Spezifität
MDRD	89%	48%
CKD-EPI	71%	76%

Es zeigt sich bei der CKD-EPI-Formel also eine höhere Spezifität zur Detektion einer GFR-Minderung, allerdings auf Kosten einer verminderten Sensitivität ebendieser. Zudem unterscheiden sich auch die Ergebnisse zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Die CKD-EPI-Formel überschätzt die GFR bei jüngeren Menschen häufiger als die MDRD-Formel, bei älteren Menschen verhält es sich konträr (80).

Im klinischen Alltag kommt mittlerweile die CKD-EPI-Formel verbreitet zum Einsatz, die *KDIGO-Richtlinien* (Kidney Disease Improving Global Outcomes Foundation) für chronische Nierenerkrankungen empfehlen ihre Verwendung zur Diagnostik und Progressionsbeurteilung (79).

Es gilt trotzdem zu beachten, dass gerade bei höheren GFR-Werten oder Abweichungen von der Norm der Körperoberfläche weder CKD-EPI noch MDRD akkurat sind und gegebenenfalls durch weitere Diagnostik ergänzt werden sollten.

#### **1.2.2.2 Alternativen zum Kreatinin: Symmetrisches Dimethylarginin**

Für die Bestimmung der Nierenfunktion gilt aktuell die *Inulin-Clearance* als Goldstandard, aufgrund der hohen Kosten findet sie im klinischen Alltag hingegen selten breite Anwendung. Stattdessen kommt oft die Bestimmung von Kreatinin im Blut und im 24-Stunden-Urin zum Einsatz. Diese Methode bringt jedoch einige Schwierigkeiten mit sich: So kann sich die Sammlung des Urins bei manchen Patientinnen und Patienten als aufwändig und schwierig gestalten, insbesondere bei Kindern, älteren Menschen und Personen mit urologischen Erkrankungen.

Außerdem kann die Höhe des Kreatininwertes interindividuell sehr unterschiedlich sein, da sie von Geschlecht, Alter, Muskelmasse und der täglich mit der Nahrung aufgenommenen Proteinmenge abhängig ist.

Daher wäre ein neuer Parameter zur verlässlichen Bestimmung der Nierenfunktion und der glomerulären Filtrationsrate klinisch von hohem Nutzen (81).

Dimethylarginine sind der Wissenschaft schon seit einigen Jahrzehnten bekannt, erstmals konnten sie 1970 aus Hirngewebe isoliert werden (82); ihre mögliche Rolle zur Bestimmung der Nierenfunktion ist Gegenstand aktueller Forschung. Der Fokus lag dabei in der Vergangenheit maßgeblich auf dem asymmetrischen Methylarginin (ADMA), welches oft mit kardiovaskulären Risikofaktoren, als Vorhersageparameter bezüglich Letalität und Eintreten von kardiovaskulären

Ereignissen und mit der Progression eines chronischen Nierenversagens assoziiert wird. Neuere Forschungsergebnisse zeigen allerdings, dass das strukturelle Derivat Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) deutlich signifikanter mit Parametern der Nierenfunktion, wie GFR, Serum-Kreatinin und Inulin-Clearance assoziiert ist (81,83–85).

Symmetrisches Dimethylarginin ist ein methyliertes Derivat der Aminosäure L-Arginin, ein Produkt der Protein-Arginin-Methyltransferasen 5 und 7 (PRMT5 und PRMT7) bei der Proteolyse im Zellkern. Diese Enzyme sind in allen kernhaltigen Zellen des menschlichen Körpers zu finden (86).

Nach Freisetzung ins Cytosol akkumulieren sowohl SDMA als auch ADMA, bis sie schließlich ins Blutplasma freigesetzt werden. Anders als SDMA, wird ADMA nicht ausschließlich über die Niere ausgeschieden, sondern kann zusätzlich auch durch hepatische Metabolisierung und Enzymdegradierung mittels Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) aus dem Plasma entfernt werden. DDAH ist vor allem im Nierenparenchym zu finden, was den Zusammenhang von sinkender Nierenfunktion und steigenden ADMA-Spiegeln erklärt (81,85,87).

In einer an Ratten durchgeführten Studie steigen nach totaler Nephrektomie die SDMA-Spiegel, wohingegen die ADMA-Spiegel konstant bleiben oder sogar sinken, was die extrarenalen Abbaumöglichkeiten von ADMA verdeutlicht (87).

In einer Studie bei Patientinnen und Patienten mit chronischem Nierenversagen werden zudem sinkende SDMA-Spiegel nach erfolgreicher Nierentransplantation beobachtet, wohingegen die ADMA-Spiegel auch nach der Transplantation konstant bleiben (88).

Die ausschließlich renale Elimination deutet darauf hin, dass SDMA als Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion gut geeignet sein könnte. Aus diesem Grund werden in dieser Diplomarbeit zur Beurteilung des Einflusses der Supplementation von Vitamin D auf die Nierenfunktion neben der Bestimmung der eGFR auch der SDMA-Spiegel herangezogen.

### **1.2.3 Niereninsuffizienz**

Eine Einschränkung der Nierenfunktion kann sich als akutes Geschehen präsentieren oder im Verlaufe der Erkrankung chronifizieren.

Daher ist es wichtig, Parameter für die Nierenfunktion wie Kreatinin und GFR mit vorhergehenden Werten zu vergleichen, um den Krankheitsverlauf zeitlich eingrenzen zu können.

Gemäß der Krankheitsdauer kann man die Niereninsuffizienz in 3 Stadien einteilen:

- *Akut*: Funktionsstörung, die sich innerhalb von Stunden bis Tagen entwickelt, im Nierenversagen enden kann, jedoch prinzipiell meist reversibel ist
- *Subakut*: Funktionsstörung länger als 48 Stunden, aber kürzer als 3 Monate
- *Chronisch*: Funktionsstörung länger als 3 Monate

Gemäß der Ätiologie lässt sich die Niereninsuffizienz ebenfalls in drei Gruppen einteilen:

- *Prärenal*: verminderte renale Perfusion (z.B. bei akutem Herzversagen oder Leberzirrhose)
- *Intrarenal*: interstitielle Nephritis, akute Tubulusnekrose (ischämisch, toxisch), akute Glomerulonephritis
- *Postrenal*: Abflussstörungen und Harnsperre (z.B. bei angeborenen Fehlbildungen oder Tumoren) (1)

### **1.2.3.1 Chronische Niereninsuffizienz (CKD)**

Laut der *KDIGO-Richtlinie* (79) aus dem Jahre 2012 wird eine chronische Niereninsuffizienz als eine Funktions- und/oder Strukturveränderung für mehr als drei Monate definiert. Diese zeichnet sich durch eine verminderte GFR und/oder eine Erhöhung von Markern für die Nierenschädigung aus. Dazu zählen Albuminurie, Auffälligkeiten im Urinsediment, Elektrolytstörungen und histologische, radiologische oder strukturelle Abnormitäten.

Die Klassifizierung sollte anhand von Ätiologie, Höhe der GFR und Albuminurie erfolgen.

Die Einteilung anhand der GFR erfolgt laut *KDIGO* in fünf Klassen, ab Grad 3a liegt eine chronische Niereninsuffizienz vor. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Einteilung:

**Tabelle 3: Einteilung der CKD nach GFR adaptiert nach KDIGO Work Group in (79)**

<b>CKD Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>GFR in mL/min/1.73 m<sup>2</sup></b>
<b>G1</b>	Nierenschädigung mit normaler oder gesteigerter GFR	≥90
<b>G2</b>	Nierenschädigung mit leicht verminderter GFR	60-89
<b>G3a</b>	Nierenschädigung mit leicht bis moderat verminderter GFR	45-59
<b>G3b</b>	Nierenschädigung mit moderat bis hochgradig verminderter GFR	30-44
<b>G4</b>	Nierenschädigung mit hochgradig verminderter GFR	15-29
<b>G5</b>	Nierenversagen	<15

Die Schwere der Albuminurie wird wiederum in drei Kategorien eingeteilt, worüber die folgende Tabelle eine Übersicht verschafft.

**Tabelle 4: Einteilung der Albuminurie adaptiert nach KDIGO Work Group in (79)**

<b>Kategorie</b>	<b>AER in mg/24h</b>	<b>ACR in mg/mmol</b>	<b>Beschreibung</b>
A1	<30	<3	normal bis mild erhöht
A2	30-300	3-30	moderat erhöht
A3	>300	>30	hochgradig erhöht

*AER: Albumin-Exkretions-Rate*

*ACR: Albumine Creatinine Ratio (Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin)*

Weiterhin empfiehlt die *KDIGO-Richtlinie* die Evaluation von Dauer und Ursache der Erkrankung. Zur Einschätzung der Nierenfunktion wird die Bestimmung von Serumkreatinin und die Ermittlung der eGFR mithilfe der CKD-EPI-Formel empfohlen. Zudem sollte der Urin mittels Urinstreifen und Mikroskopie untersucht und die Protein- und Albuminausscheidung quantifiziert werden. In Abwesenheit von Parametern der Nierenschädigung ist innerhalb der Klasse 3a nach GFR eine

zusätzliche Erhebung von Cystatin C empfehlenswert, um eine sichere Diagnose stellen zu können. Zudem ist ein bildgebendes Verfahren wie die sonographische Untersuchung der Nieren und des ableitenden Harnsystems indiziert.

Im Verlauf sollte eine Kontrolle der Laborparameter mindestens einmal jährlich erfolgen, bei Verdacht auf eine rapide Progression in entsprechend kürzeren Abschnitten. Als rapid verlaufende Form wird eine Abnahme der eGFR von  $> 5\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{Jahr}$  angesehen (79).

Mit einer schnellen Progression assoziierte Faktoren sind unter anderem Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, hohes Alter, Übergewicht, Proteinurie, Dyslipidämie und Nikotinkonsum. Vor allem die Makroalbuminurie ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (89).

Um eine Progression der CKD zu verzögern, sollten Blutdruck und Blutzucker gut eingestellt und bei vorhandener Albuminurie möglichst niedrig gehalten werden. Wie bereits in einem vorangegangenen Kapitel zu den extraossären Wirkungen von Vitamin D erwähnt, kann die Gabe von RAAS-Inhibitoren in Kombination mit Vitamin D-Präparaten gute therapeutische Ergebnisse erzielen. Zudem sollte eine möglichst protein- und salzarme Diät eingehalten werden. Ein aktiver Lebensstil mit viel Bewegung ist für den Krankheitsverlauf von Vorteil (79,90).

Um eine Aufrechterhaltung der Nierenrestfunktion bei chronischen Nierenerkrankungen zu erreichen, kommt es in den funktionstüchtigen Glomeruli zu einer Hyperfiltration durch Steigerung des intraglomerulären Druckes mithilfe von AT II (Angiotensin II). Eine hypertone Grunderkrankung verstärkt diesen Mechanismus zusätzlich. Infolgedessen kommt es zu einer glomerulären Hypertrophie und Hyperplasie, was das Nierengewebe weiter schädigt. AT II verursacht zudem eine erhöhte glomeruläre Permeabilität, was die Filtrationsfunktion herabsetzt und sich klinisch als Proteinurie manifestiert (1).

Chronische Nierenerkrankungen sind auf Dauer häufig mit Unregelmäßigkeiten im Phosphat-, Calcium-, FGF-23-, PTH- und Vitamin D-Metabolismus assoziiert. Die Unregelmäßigkeiten führen zu Veränderungen des Knochenstoffwechsels und damit einhergehend zu Veränderungen in der Knochendichte und -mineralisation, gemeinhin als *CKD-MBD* (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder) bezeichnet, welche üblicherweise erst ab GFR-Werten von  $40\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  und weniger zu beobachten ist (91).

Durch die FGF-23- und PTH- (Parathormon) vermittelte Senkung der tubulären Reabsorption wird bei zunehmendem Verlust von funktionsfähigen Nephronen die Phosphatausscheidung und damit der Plasmaspiegel aufrechterhalten. Unter anderem auch durch den Verlust von funktionellem Nierengewebe, aber vor allem bedingt durch die erhöhte FGF-23 Konzentration, kommt es zu einer Hemmung der Produktion und Stimulation der Inaktivierung von 1,25(OH)D und in der Folge zu einer Vitamin D-Insuffizienz. Die Insuffizienz tritt zumeist erst bei GFR-Werten unter 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> auf, vereinzelt jedoch bereits auch früher. Diese Veränderungen haben auf lange Sicht einen sekundären Hyperparathyreoidismus zur Folge, wodurch der Phosphatspiegel im Blut auch bei sinkender renaler Funktion stabil gehalten werden kann. Die Gabe von Calcitriol kann den sekundären Hyperparathyreoidismus im weiteren Krankheitsverlauf partiell wieder umkehren und das Langzeit-Outcome verbessern (91).

Bei fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz mit GFR-Werten von unter 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> wird die kompensatorische Erhöhung von PTH und FGF-23 inadäquat, die Entwicklung einer Hyperphosphatämie ist die Folge (92).

Die erhöhten Phosphatspiegel im Blut stimulieren die Zellen der glatten Gefäßmuskulatur und initiieren, in Kombination mit Unregelmäßigkeiten im Calciumstoffwechsel, den Prozess von kardiovaskulärer Kalzifikation und erhöhen damit die kardiovaskuläre Mortalität (93).

Chronische Nierenerkrankungen haben oft eine langsame Progression über mehrere Jahrzehnte und können auf Dauer zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen, welche letzten Endes in einem Nierenersatzverfahren wie Dialyse und/oder Nierentransplantation resultiert.

Die CKD ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und verminderten Lebensqualität, die letztendlich vor allem auch durch die einhergehenden Komplikationen bedingt werden. Ziel der Behandlung ist es, die zu Beginn meist asymptotische Erkrankung zu erkennen und therapeutisch die Progression zu verlangsamen und auftretende Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Urämie, Infektionsanfälligkeit und steigende Morbidität im Alter zu behandeln und/oder zu verhindern.

Mit der arteriellen Hypertonie als Risikofaktor für die Entstehung einer CKD wird auch in dem größtenteils nierengesunden Patientenkollektiv dieser Arbeit der

mögliche positive Einfluss von Vitamin D auf die Nierenfunktion und die damit einhergehenden therapeutischen Möglichkeiten untersucht.

### **1.3 Arterielle Hypertonie**

Obwohl medikamentöse Therapie und Lifestyle-Modifikation einen nachweisbaren Therapieerfolg erzielen, ist der Bluthochdruck eine weit verbreitete Erkrankung im globalen Kontext.

Die Prävalenz weltweit wurde 2015 auf ca. 1,13 Billionen geschätzt und wird bis 2025 mit global steigender Lebenserwartung und Adaptation an einen westlichen Lebensstil, inklusive zunehmender Prävalenz von Übergewicht und Adipositas, schätzungsweise um 15-20% auf fast 1,5 Billionen ansteigen (94,95).

Die Prävalenz liegt für erwachsene Individuen in Europa bei 30-45%, sozialer Status und Lebensumstände haben hier lediglich einen kleinen Einfluss. Mit zunehmendem Alter steigt auch das Erkrankungsrisiko, wobei die Prävalenz für über 60-Jährige bereits bei 60% liegt (96).

Damit ist die arterielle Hypertonie die wichtigste behandelbare Ursache für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der damit einhergehenden Mortalität in Europa und weltweit (97).

#### **1.3.1 Definition**

Die Definition und Festlegung zur Einteilung der einzelnen Hypertonie-Klassen entspringt einer Nutzen-Risiko-Evaluation. Hypertension ist als ein Blutdruck-Wert definiert, ab dem die positiven Effekte einer antihypertensiven Therapie die negativen Effekte ebendieser überwiegen (97).

In der aktuellen Richtlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) aus dem Jahre 2018 (97) wird der Cutoff-Wert auf  $\geq 140$  mmHg systolisch (SBP) und/oder diastolisch (DBP)  $\geq 90$  mmHg festgelegt.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Einteilung und Klassifikation:

**Tabelle 5: Blutdruck-Klassen adaptiert nach ESC Guideline in (97)**

<b>Kategorie</b>	<b>SBP (mmHg)</b>		<b>DBP (mmHg)</b>
Optimal	<120	und	<80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hoch normal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥180	und/oder	≥110
Isolierte systolische Hypertonie	≥140	und	<90

*SBP = Systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)*

*DBP = Diastolischer Blutdruck (diastolic blood pressure)*

Die Werte beziehen sich auf eine Messung im ärztlichen Kontext, für privat durchgeführte Messungen im häuslichen Umfeld gelten niedrigere Werte. Das liegt in der Tatsache begründet, dass die meisten Individuen beim Arztbesuch aufgrund der Exposition und des damit verbundenen psychischen Stresses und der Nervosität höhere Messwerte zeigen. Dieser Umstand ist auch als *White-Coat-Phänomen* bekannt (1).

### **1.3.2 Krankheitsursachen**

Die Höhe des Blutdruckes setzt sich nach dem *Ohm-Gesetz* aus dem Produkt von Herzzeitvolumen (HZV) und Gefäßwiderstand zusammen (1).

$$\text{Blutdruck} = \text{Herzzeitvolumen} \times \text{Gefäßwiderstand}$$

Eine Erhöhung des Blutdruckes kann also aus einer Steigerung des HZV („Volumenhochdruck“), des Gefäßwiderstandes („Widerstandshochdruck“) oder einer Kombination aus beidem entstehen.

Diese Veränderungen können funktionell durch eine gesteigerte Sympathikusaktivität oder durch strukturelle Veränderungen des Gefäßsystems, wie z.B. bei der Arteriosklerose, bedingt sein. Gemäß der Ätiologie kann die Einteilung in zwei Klassen erfolgen. (1)

Die *primäre Hypertonie* ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, bei der die Entwicklung des Hypertonus nicht durch sekundäre Ursachen bedingt ist und die Diagnosestellung somit mittels eines Ausschlussverfahrens erfolgt. Sie tritt meist erst jenseits des 30. Lebensjahres auf und ist mit ca. 90% die am meisten vertretene Hypertonieform. Risikofaktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel, Insulinresistenz, hohe Kochsalzaufnahme über die Nahrung, erhöhter Alkoholkonsum, Stress, Rauchen, niedriger sozioökonomischer Status, familiäre Vorgeschichte und niedrige Kalium- und Calciumaufnahme tragen zur Krankheitsentwicklung bei (1). Eine primäre Hypertonie ist ebenfalls sehr häufig mit einem niedrigen Vitamin D-Spiegel vergesellschaftet (97).

Zu den *sekundären Hypertonieformen* zählen (1):

- Renale Hypertonie
- Endokrine Hypertonie
- Schlafapnoe-Syndrom
- Neurogene Hypertonie
- Psychogene Hypertonie
- Medikamentös-induzierte Hypertonie
- Toxisch-induzierte Hypertonie

### **1.3.3 Komplikationen**

Bei einer akuten Exazerbation des Bluthochdruckes kann es zu einer hypertensiven Entgleisung kommen, welche einen medizinischen Notfall darstellt (1).

Bei länger bestehender Krankheit betrifft die Schädigung durch den erhöhten Druck multiple Organsysteme. Diese Folgeschäden werden im englischen Sprachraum unter dem Begriff *Hypertension-mediated organ damage* (HMOD) zusammengefasst. Die HMOD verläuft zu Beginn oft asymptomatisch. Daher sollte bei der Diagnosestellung einer arteriellen Hypertonie auch eine umfassende Organdiagnostik erfolgen, um eventuell bereits entstandene Schäden aufzudecken.

### **1.3.3.1 Herz**

Durch die vermehrte Volumen- und/oder Druckbelastung und der damit einhergehenden gesteigerten Arbeitsbelastung des linken Ventrikels kommt es im Verlauf der Krankheit langfristig zu einer linksventrikulären Hypertrophie. Sie ist zu Krankheitsbeginn konzentrischer Natur, ab einer bestimmten Größe des Herzens wird sie zunehmend exzentrisch. Die hypertensive Kardiomyopathie geht zuerst mit einer diastolischen linksventrikulären Relaxationsstörung einher, im weiteren Verlauf kommt es auch zu einer systolischen Dysfunktion und in letzter Konsequenz zur linksventrikulären Insuffizienz (1).

Eine weitere Komplikation ist die koronare Makroangiopathie, auch koronare Herzkrankheit (KHK) genannt. Ihre 5 Manifestationsformen sind Angina pectoris, Herzinfarkt, Linksherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod. Zudem entsteht eine Mikroangiopathie der Koronargefäße und Endotheldysfunktion mit Vasokonstriktion durch ATII und Endothelin bei reduzierter Bildung von vasodilatatorisch wirksamem Stickstoffmonoxid (1,97).

### **1.3.3.2 Gefäßsystem**

Durch die erhöhte Druckbelastung kommt es bei den meisten an arteriellem Hypertonus erkrankten Patienten und Patientinnen zur Ausbildung einer Arteriosklerose, was oftmals bereits relativ früh im Krankheitsverlauf geschieht.

Hierbei kommt es zu Verletzungen und Mikrorissen im Gefäßendothel, durch die sich Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) in der Tunica Intima Schicht ansammeln können. Dies ruft oxidative Prozesse und Entzündungsreaktionen hervor, woraufhin arteriosklerotische Plaques entstehen. Jene Theorie zur Pathogenese der Arteriosklerose wird auch *Response-to-Injury*-These genannt (1).

Am Augenhintergrund führen die Gefäßveränderungen zum Beispiel zum Krankheitsbild der hypertensiven Retinopathie.

### **1.3.3.3 Gehirn**

Durch den Bluthochdruck steigt auch die Prävalenz von Schädigungen am Hirngewebe. Klinisch kann sich dies als transitorische ischämische Attacke (TIA),

zerebrale Ischämie und Hirninfarkt sowie hypertonische Massenblutung äußern (1).

Auch bei asymptomatischen Patienten und Patientinnen können in der Magnetresonanztomographischen Untersuchung oft kleine sogenannte *White Matter Lesions* (Demyelinisierung von Hirngewebe), Mikroinfarkte, Mikroblutungen und Hirnatrophie nachgewiesen werden. Langfristig besteht bei Hypertonikern und Hypertonikerinnen ein erhöhtes Risiko im Verlaufe des Lebens an einer vaskulären Demenz zu erkranken (97).

Komplikation am Gehirn stellen ca. 15% der Todesursachen bei der arteriellen Hypertonie dar. Eine akute zerebrale Komplikation ist die Entwicklung einer akuten Hochdruckenzephalopathie im Rahmen einer hypertensiven Entgleisung, bei der es durch kraniale Gefäßdysregulation zur Ausbildung eines Hirnödems kommt (1).

#### **1.3.3.4 Maligne Hypertonie**

Die Maligne Hypertonie wird durch diastolische Blutdruckwerte von >120 mmHg definiert. In Langzeitblutdruckmessungen zeigt sich ein aufgehobener zirkadianer Rhythmus, das nächtliche Blutdruck-Dipping bleibt aus. Hierbei kommt es besonders schnell zu Endorganschädigung, vor allem an Auge, Niere, Herz und Gehirn. Da unbehandelt ca. 50% der Patienten und Patientinnen innerhalb eines Jahres versterben, ist sie eine besonders schwerwiegende Form der Hypertonie.

Im Verlauf kommt es häufig zu einer malignen sekundären Nephrosklerose, welche schließlich in der terminalen Niereninsuffizienz enden kann (1).

#### **1.3.3.5 Niere**

Auch die Niere kann durch die arterielle Hypertonie geschädigt werden. Das volle Krankheitsbild wird unter dem Begriff der hypertensiven Nephrosklerose zusammengefasst, welche histologisch durch eine vaskuläre, interstitielle und glomeruläre Beteiligung charakterisiert ist (98).

Auf vaskulärer Ebene zeigt sich dies als Verbreiterung der Tunica intima und infolgedessen luminaler Verengung der kleinen und größeren renalen Arterien sowie der glomerulären Arteriolen.

Diesem Umstand scheinen zwei Mechanismen zugrunde zu liegen:

- Durch die chronisch gesteigerte Druckbelastung kommt es zu einer Hypertrophie der Tunica media und fibroblastischer Verdickung der Tunica intima. Die Folge ist eine Verengung des Gefäßlumens – ein zu Beginn adaptiver Prozess, der die Gefäßwände kurzfristig vor der erhöhten Druckbelastung schützt
- In die geschädigten und somit durchlässigeren Wände der Arteriolen lagert sich hyalin-ähnliches Material ab, was einen Verlust an Flexibilität zur Folge hat (98).

Auf glomerulärer Ebene zeigt sich eine fokal globale und fokal segmentale Glomerulosklerose. Die globale Sklerose ist hierbei Zeichen für eine ischämische Schädigung, welche einen Verlust von Nephronen nach sich ziehen kann.

Im Verlaufe dieses zunehmenden Verlustes von funktionsfähigem Gewebe kommt es im Zuge einer Kompensationsreaktion zur Vergrößerung der verbleibenden Nephronen, die infolgedessen einem Zustand von hoher Perfusion, hohem Druck und hoher Filtration ausgesetzt sind. Jene Dreifachbelastung führt auf Dauer ebenfalls zu einer fortschreitenden fokalen Sklerosierung (99).

Im Tiermodell zeigt sich bei unilateraler Nierenarterienstenose nicht nur die strukturelle Veränderung der von der Stenose betroffenen Niere, sondern auch der kontralateralen Niere. Bedingt ist dies durch eine partiell aktive entzündliche Reaktion des Gewebes, ausgelöst durch die Ischämie und pathologischen Druckverhältnisse. Resultat ist schließlich die interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (100).

Eine benigne Nephrosklerose ist bei den meisten Individuen im Laufe des normalen Alterungsprozesses anzufinden, arterielle Hypertonie beschleunigt diesen Prozess jedoch darüber hinaus deutlich (101).

Die generelle Inzidenz der hypertensiven Nephrosklerose ist unter Hypertonikern und Hypertonikerinnen relativ gering, allerdings liegt dieses Krankheitsbild als Ursache des Nierenversagens bei einem großen Teil der neu-dialysepflichtigen Patienten und Patientinnen vor. Ein erhöhtes Risiko findet sich bei Personen mit folgenden Merkmalen:

- dunkles Hautkolorit
- schwer einstellbare, hohe Blutdruckwerte

- bereits bestehende Nierenfunktionsstörung, insbesondere diabetische Nephropathie

Klinische Symptome treten zumeist erst nach einem Krankheitsverlauf von 10 bis 15 Jahren auf, beginnend mit zunehmender Nykturie und Proteinurie (99).

Bei chronischer Exazerbation des Blutdruckes steigt das Serum-Kreatinin langsam bis zum Nierenversagen an. Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Hyperurikämie verursachen bei älteren Personen meist bereits zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf eine klinische Symptomatik.

Da die Schädigung des Nierengewebes der Symptomatik häufig lange vorausgeht, kommt es oft erst spät im Krankheitsverlauf zu einer Diagnosestellung. Daher sollten sich besonders Personen mit einem erhöhten Risikoprofil einer genaueren Untersuchung unterziehen. Zur weiteren Diagnostik kann sich eine Biopsie und histologische Untersuchung des Nierengewebes als sinnvoll erweisen.

Sobald eine renale Dysfunktion auftritt, kommt es zu einer Aktivierung des RAAS und infolgedessen zu einer weiteren Steigerung des Blutdruckes, was den Eintritt in einen Circulus vitiosus mit resultierender Schädigung des Nierengewebes bedeutet. Um dies zu durchbrechen, sollte möglichst früh mit einer antihypertensiven und RAAS-hemmenden Therapie begonnen werden. Wie bereits im vorangegangenen Kapitel zu Vitamin D erwähnt, kann hier die Kombination mit Vitamin D-Präparaten einige vielversprechende Ergebnisse liefern, was auch in der Prävention – noch vor weitreichender Schädigung der Nieren – sinnvoll sein könnte.

## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse der *Styrian Vitamin D Hypertension Study (2)* durchgeführt.

Hierbei handelt es sich um eine monozentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallel-Gruppen-Studie, welche an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde. Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen der Helsinki-Deklaration konzipiert und durchgeführt sowie vorab durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

Verglichen werden die Patientenkollektive auf Parameter der Nierenfunktion vor und nach Einführung einer Vitamin D-Supplementation oder respektive der Administration eines Placebos im Gruppenvergleich der beiden Behandlungsarme.

## **2.2 Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen**

Als Teilnehmende der Studie wurden Patienten und Patientinnen über 18 Jahren mit arterieller Hypertonie und niedrigem 25-Hydroxyvitamin D-Wert (<30 ng/mL) ausgewählt.

Die Rekrutierung erfolgte durch die Ambulanzen der Abteilung für Endokrinologie und der Abteilung für Kardiologie an der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz. Die Information der Patienten und Patientinnen fand entweder im Rahmen eines Besuches an den oben genannten Ambulanzen oder im Rahmen eines telefonischen Gespräches statt.

Die Durchführung erfolgte in der oben genannten endokrinologischen Ambulanz von Juni 2011 bis August 2014. Eine schriftliche Einverständniserklärung (Informed Consent) wurde von allen Teilnehmenden ausgefüllt und abgegeben.

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Einschlusskriterien waren ein laborchemischer Vitamin D-Mangel mit Serumwerten von 25(OH)D von 30 ng/mL und weniger sowie das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Die Definition der arteriellen Hypertonie erfolgte nach den folgenden Kriterien:

- RR  $\geq$  140 mmHg systolisch oder RR  $\geq$  90 mmHg diastolisch, im Krankenhaus gemessen
- RR  $\geq$  130 mmHg systolisch oder  $\geq$  85 mmHg diastolisch, zu Hause gemessen
- 24-Stunden-RR  $\geq$  125 mmHg systolisch oder  $\geq$  85 mmHg diastolisch im Durchschnitt
- Vordiagnostizierte arterielle Hypertonie mit laufender antihypertensiver Therapie

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Die Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie wurden wie folgt definiert:

- Hypercalcämie mit 2,65 mmol/L und mehr
- Vorliegende Schwangerschaft oder Laktation
- Eingenommene Medikation im Rahmen einer anderen Studie
- Stattgehabtes cerebrovaskuläres Ereignis oder akutes Koronarsyndrom in den letzten zwei Wochen vor Beginn der Studie
- eGFR berechnet nach der Modification of Diet in Renal Disease Formel (MDRD) von 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> und weniger (CKD Grad 5 = Nierenversagen)
- 24-Stunden-RR systolisch >160 mmHg oder < 120 mmHg
- 24-Stunden-RR diastolisch > 100 mmHg
- Umstellung der antihypertensiven Therapie vier Wochen vor Beginn oder während der Studie (sowohl medikamentös als auch Lifestyleänderung)
- Krankheiten, die mit einer Lebenserwartung von weniger als einem Jahr einhergehen
- Krankheiten, die einer medikamentösen Behandlung oder einer Behandlung mittels Chemo- oder Bestrahlungstherapie bedürfen
- Regelmäßige selbstständige Einnahme von 880 IU Vitamin D pro Tag vier Wochen vor Beginn oder während der Studie

### **2.3 Intervention**

Die Randomisierung der Teilnehmer und Teilnehmerinnen erfolgte in der Ratio 1:1 in eine Interventions- und eine Placebo-Gruppe. In der Interventionsgruppe (Vitamin D-Gruppe) erfolgte die tägliche Einnahme von 2800 IU Vitamin D<sub>3</sub> in Form von 7 Tropfen in öliger Form (Oleovit® D3 der Firma Fresenius Kabi, Graz) für insgesamt 8 Wochen. Die Placebo-Gruppe erhielt täglich 7 Tropfen öliger Lösung ohne Wirkstoff.

Die Zuteilung zu den beiden Gruppen wurde hinsichtlich des Geschlechtes stratifiziert und erfolgte mittels Blockrandomisierung.

Alle Forscher und Forscherinnen, sowie Autoren und Autorinnen, die im Rahmen der Studie Teilnehmende generierten, Daten sammelten oder Interventionen durchführten, wurden für die Teilnehmendenzuteilung maskiert.

## **2.4 Messungen**

Die Baseline-Visite erfolgte zwischen 7 und 11 Uhr morgens. Die Teilnehmenden waren zu diesem Zeitpunkt seit mindestens 12 Stunden nüchtern und hatten kein Nikotin konsumiert. Im Rahmen der Baseline-Visite erfolgten Blutabnahme, anthropometrische Messungen, EKG, laborchemische Untersuchung des Spontanharns, die Anbringung eines 24-Stunden-Blutdruckmessgerätes und die Sammlung von 24-Stunden-Urin. Nach 24 Stunden wurde das Blutdruckmessgerät zurück- und die Urinprobe abgegeben. Hierbei erfolgte die Randomisierung und anschließend der Erhalt der Studienmedikation gemäß der Gruppenzuteilung.

Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte über eine Dauer von insgesamt  $54 \pm 9$  Tagen in der Placebo- und  $54 \pm 10$  Tagen in der Interventionsgruppe. Nach Ablauf dieser Zeit fand eine Abschlussvisite statt, bei der erneut alle oben genannten Parameter erhoben wurden. Zudem wurde bei der Abschlussvisite die Füllhöhe der Medikationsflasche abgemessen, um die Compliance der Teilnehmenden einschätzen zu können.

Um die Compliance zusätzlich zu erhöhen, fanden zwischen Baseline- und Abschlussvisite zweimalig Interviews in Form eines Telefongespräches statt.

## **2.5 Hypothese**

Die mittels der Studie zu überprüfende Hypothese war die Verbesserung der Nierenfunktion durch Vitamin D-Supplementation, gemessen an den folgenden primären Outcome-Parametern:

- SDMA im Serum in  $\mu\text{mol/L}$
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) in  $\text{mL/min/1.73m}^2$ , ermittelt mithilfe der CKD-EPI-Formel

## 2.6 Statistische Analysen

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik mit dem Statistikprogramm SPSS®. Zur Übersicht und Auswertung wurden für die metrischen Daten Tabellen erstellt und die Parameter auf ihre Normalverteilung untersucht. Normal verteilte Parameter werden als Mittelwert  $\pm$  Standard Abweichung (SD) dargestellt, von der Normalverteilung abweichende Parameter hingegen als Median mit 25. und 75. Perzentile. Bei allen ordinalen und nominalen Daten wurden die Häufigkeiten mit prozentualen Anteilen berechnet.

Wenn nötig, wurden nicht normalverteilte Daten vor ihrer Verwendung in parametrischen statistischen Analysen logarithmisch transformiert ( $\log e$ ), um eine Annäherung an eine Normalverteilung zu erreichen.

Die Signifikanzberechnung des Vergleichs der bei der Baseline- und Abschlussvisite erhobenen Daten der primären Outcome-Parameter in der Vitamin D- und Placebo-Gruppe erfolgte je nach Qualität der Daten mittels Varianzanalyse oder Chi-Quadrat-Test unter Verwendung von SPSS® Version 21.0 (SPSS, Chicago, Illinois). Die Analyse erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip, wobei keine Datenimputation für fehlende Werte erfolgte.

Das statistische Signifikanzniveau wurde auf einen P-Wert von  $<0.05$  festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

Es erfolgte die Messung von SDMA-Spiegel und die Berechnung der eGFR nach der CKD-EPI Formel bei der Baseline- und Abschluss-Visite. Von den anfänglich 200 randomisierten Patienten und Patientinnen konnten bei 197 Personen die primären Outcome-Parameter bei der Baseline-Visite gemessen werden.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Charakteristika:

**Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation bei der Baseline-Visite**

	<b>Alle (n=197)</b>	<b>Vitamin D (n=98)</b>	<b>Placebo (n=99)</b>
Alter [Jahren]	62.4 (52.9-68.1)	62.4 (54.1-69.2)	61.7 (51.5-67.5)
Weiblich [%]	47	46	49
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29.9 (27.1-33.1)	29.7 (27.5-33.1)	29.9 (26.4-32.9)
SBP [mmHg]	142.0 (130.0-152.0)	141.0 (131.5-152)	143.0 (130-152.5)
DBP [mmHg]	86.0 (80.0-94.8)	86.0 (80.0-94.0)	87.0 (78.0-95.0)
25(OH)D [ng/mL]	21.8 (17.2-25.7)	22.6 (19.0-26.2)	21.2 (15.2-25.5)
PTH [pg/mL]	51.3 (39.6-63.6)	48.9 (39.6-61.9)	51.5 (39.3-65.9)
Serum Calcium [mmol/L]	2.37 (2.30-2.42)	2.37 (2.3-2.42)	2.38 (2.31-2.42)
Serum Phosphat [mmol/L]	0.94 ± 0.16	0.93 ± 0.17	0.97 ± 0.16
Diabetes mellitus* [%]	36	33	39
Nüchtern Glukose [mg/dL]	103 (92-138.5)	102 (90-133)	103.5 (92-146.5)
HbA1c [mmol/mol]	41 (37-51)	41 (36.3-46)	41 (37-57)
HOMA-IR	2.01 (1.19-3.88)	2.07 (1.27-4.03)	1.79 (1.11-3.77)
eGFR CKD-EPI [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	82.4 ± 17.8	83.5 ± 17.1	81.3 ± 18.4
SDMA [umol/L]	0.87 ± 3.30	0.69 ± 0.16	0.70 ± 0.15
Triglyceride [mg/dL]	120 (81-167)	122 (80-167)	119 (81-169)
HDL-Cholesterin [mg/dL]	55 (45.5-66.5)	52 (44-66)	56 (46-67)
LDL-Cholesterin [mg/dL]	113.3 ± 40.0	115.0 ± 40.1	111.6 ± 39.3
CRP [mg/L]	1.9 (0.9-3.6)	2.3 (1.2-3.8)	1.4 (0.9-3.4)

\* Typ 1 und 2 summiert, bei Neu-Diagnose wurden die ADA Kriterien 2010 herangezogen (102)

*BMI*: Body Mass Index

*SDMA*: Symmetrisches Dimethylarginin

*SBP*: systolischer Blutdruck, bei Visite gemessen

*DBP*: diastolischer Blutdruck, bei Visite gemessen

*PTH*: Parathormon

*HOMA-IR*: Homeostasis model assessment = Nüchtern-Insulinspiegel (mU/L) \* Nüchtern-Glukosespiegel (mmol/L) / 22,5

*CRP*: C-reaktives Protein

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median mit 25.-75. Perzentile gezeigt.

Kategorielle Parameter werden als Prozentwerte dargestellt

### 3.2 Effekt der Vitamin D-Supplementation auf die Nierenfunktionsparameter

Von den 197 zur Baseline-Visite erschienenen Personen, konnte im Rahmen der Abschluss-Visite bei 185 Teilnehmenden der SDMA-Spiegel gemessen und die eGFR berechnet werden.

Bei der Auswertung der primären Outcome-Parameter zeigt sich weder für SDMA-Spiegel, noch eGFR CKD-EPI ein statistisch signifikanter Behandlungserfolg durch die Supplementation von Vitamin D<sub>3</sub>. Die Vitamin D-Supplementation kann somit in dieser Studienpopulation keinen positiven Effekt auf die Nierenfunktion erzielen.

Die primären Outcome-Parameter und die daran gemessenen Effekte werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 7: Primäre Outcome-Parameter zur Basis- und Abschlussvisite sowie Behandlungseffekte**

Charakteristika	Baseline	Follow-Up	Behandlungseffekt (95% KI)	P-Wert
Alle Patienten randomisiert (Intention to treat) n=185				
<i>SDMA [umol/L]</i>				
Placebo	0.70	0.74	-0.1 (-0.05 bis 0.32)	0.650
Vitamin D	0.69	0.74		
<i>eGFR CKD-EPI [mL/min/1.73m<sup>2</sup>]</i>				
Placebo	81.3	80.9	-1.44 (-3.92 to 1.05)	0.255
Vitamin D	83.5	81.4		
Ein P-Wert von <0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet				
<i>SDMA</i> : symmetrisches Dimethylarginin				
<i>eGFR CKD-EPI</i> : geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI Formel				

## 4 Diskussion

Die Resultate dieser Untersuchung am Patientenkollektiv der *Styrian Vitamin D Hypertension Study* zeigen, dass die Supplementation von Vitamin D<sub>3</sub> weder auf die SDMA-Spiegel, noch auf die eGFR einen statistisch signifikanten Effekt erzielen kann – eine Wirkung auf die Nierenfunktion ist somit nicht nachzuweisen. Dieses Ergebnis entspricht damit zum Teil den Resultaten aktueller Studien mit ähnlicher Fragestellung.

Es existieren bisher nur vereinzelt Untersuchungen, die SDMA und eGFR zur Beurteilung des Effektes von Vitamin D auf die Nieren evaluiert haben. Kaum vertreten sind dabei Studien mit einem Patientenkollektiv, welches größtenteils keine schwerwiegenden Einschränkungen der Nierenfunktion aufweist. Dieser Umstand unterstreicht die Relevanz der Studiendaten dieser Diplomarbeit.

Es gibt hingegen Untersuchungen zum Effekt von Vitamin D auf die Proteinurie bei Patienten und Patientinnen mit chronischen Nierenerkrankungen (CKD). Individuen mit Proteinurie und CKD zeigten unabhängig von der Qualität der Proteinurie ein erhöhtes Risiko für eine Progression der CKD bis zum terminalen Nierenversagen sowie damit assoziiert eine erhöhte Morbidität und Mortalität (103).

Aus diesem Grund ist die Quantifizierung der Proteinurie – genauer der Albuminurie – ein festes Kriterium zur Klassifikation und Prognosebeurteilung der CKD in den *KDIGO-Richtlinien* (79).

2011 untersuchte die Forschungsgruppe um *Kim et al.* erstmals den Effekt der Vitamin D-Supplementation auf die Proteinurie von 49 CKD Patienten und Patientinnen mit diabetischer Nephropathie, gemessen am Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin (uACR). In dieser prospektiven unkontrollierten Observationsstudie zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion der uACR sowie eine Verlangsamung der Krankheitsprogression vermutlich aufgrund der RAAS-hemmenden Wirkung von 25(OH)D. Die relativ kleine Kohorte und das Fehlen einer Kontrollgruppe innerhalb dieser Studie stellt jedoch eine klare Limitation dar (104).

In einer 6-monatigen kontrollierten prospektiven Interventionsstudie von *Molina et al.* aus dem Jahre 2013 konnte jedoch ebenfalls ein renoprotektiver Effekt der

Vitamin D-Supplementation nachgewiesen werden (105). Hier wurden insgesamt 101 Patienten und Patientinnen mit Albuminurie – gemessen am uACR – und chronischer Niereninsuffizienz der Klassen CKD 3-4 untersucht. Anhand des Vitamin D-Spiegels wurden diese in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die Teilnehmenden mit suffizienten Spiegeln der Kontroll- und Placebo-Gruppe zugeordnet wurden. Es zeigt sich bereits bei der Baseline-Visite eine statistisch signifikante inverse Korrelation von Vitamin D-Spiegel und uACR innerhalb der Gruppen (105).

Diese Korrelation ist keine gänzlich neue Erkenntnis und wurde bereits in vorangegangenen Querschnittsstudien beschrieben (106–108). Hierbei muss jedoch daran gedacht werden, dass auch eine sogenannte umgekehrte Kausalität vorliegen könnte, bei der die Erkrankung per se zu einem niedrigeren Vitamin D-Status führt und nicht umgekehrt.

Der antiproteinurische Effekt der Cholecalciferol-Administration, welcher sich in der Studie von *Molina et al.* gegenüber der Placebo-Gruppe als 53-prozentige Reduktion der uACR darstellt, konnte in anderen Studien wiederum nicht belegt werden (109,110).

Allerdings war bei jenen Studien die Messung der Albuminurie meist nicht zentraler Gegenstand der Untersuchungen und somit nicht als primärer Endpunkt definiert, zudem handelte es sich überwiegend um kleine Studienpopulationen. Auch in der *Styrian Vitamin D Hypertension Study* zeigte sich keinerlei Beeinflussung der Albumin-Exkretionsrate im Harn durch die Supplementation von Vitamin D (2).

In einer diesjährigen Meta-Analyse von *Wang et al.* mit der Auswertung von insgesamt 20 randomisiert-kontrollierten Studien können im Gegensatz dazu ebenfalls antiproteinurische Effekte der Vitamin D-Supplementation nachgewiesen werden (111). Hierbei wurden insgesamt 1,464 Personen mit diabetischer Nephropathie unter anderem bezüglich der Proteinmenge im 24-Stunden-Urin, der Ausscheidungsrate von Albumin im Urin, der eGFR und des Serumkreatinins untersucht. Durch die Einnahme von Vitamin D kann sowohl die Proteinmenge im 24-Stunden-Urin, die Albumin-Ausscheidungsrate als auch einige Entzündungsparameter wie Interleukin 6 (IL-6), hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) bei vielen untersuchten Studien signifikant gesenkt werden (111). Auch im Rahmen der *VITAL* Studie kann die

tägliche Administration von 2 µg Paricalcitol in Kombination mit einem RAAS-hemmenden Präparat die uACR um 30% vermindern (58). Die genannten nachgewiesenen Wirkungen deuten damit auf einen renoprotektiven Effekt von Vitamin D durch Senkung der Proteinurie und gleichzeitiger Entzündungshemmung hin.

Serumkreatinin und eGFR blieben in der Meta-Analyse von *Wang et al.* allerdings unbeeinflusst, was mit den Ergebnissen innerhalb der *Styrian Vitamin D Hypertension Study* im Rahmen dieser Diplomarbeit übereinstimmt (111).

Der genaue Mechanismus der möglichen renoprotektiven Eigenschaft von Vitamin D bleibt weiterhin nicht endgültig geklärt. In einer tier-experimentellen Studie zur Untersuchung des Effektes von Vitamin D auf eine vorliegende Nierenfibrose weisen die Mäuse der Vitamin D-Gruppe eine signifikante Reduktion der Fibrose gegenüber den Mäusen der Placebo-Gruppe auf. Diese ist durch eine Vitamin D-vermittelte Inhibition von Fibroblasten-Aktivierung und Verbesserung der epithelialen Zellarchitektur bedingt. Die Induktion der Fibrose wurde bei den Mäusen durch eine unilaterale Ureterobstruktion herbeigeführt, anschließend erfolgte die histologische und molekularbiologische Beurteilung des Nierengewebes (112).

Die Patienten und Patientinnen der Studiengruppe der *Styrian Vitamin D Hypertension Study* haben eine durchschnittliche eGFR von  $81.3 \pm 18.4$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> und befinden sich damit innerhalb der CKD-Klasse G2 mit einer nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion. Hierbei gilt zu beachten, dass eGFR und SDMA-Spiegel gerade bei leichter Nierenfunktionseinschränkung keine zuverlässige Beurteilung der Nierenfunktion erlauben. Eine Veränderung der Nierenfunktion könnte sich also innerhalb der vorliegenden Studienpopulation der Detektion durch die primären Outcome-Parameter entzogen haben.

Ferner ist zu überlegen, ob die Dosierung der Vitamin D-Supplementation von 2800 IU Vitamin D<sub>3</sub> täglich für eine optimale Wirkungsentfaltung ausreichend war. In Modellversuchen zeigt sich der größte Einfluss oft erst ab Dosierungen, die physiologisch aufgrund des Risikos einer Hypercalcämie nicht anwendbar sind. Um diesen Effekt zu umgehen, könnte der Einsatz von Vitamin D-Analoga in Zukunft von Bedeutung sein (62,63).

Niedrige Vitamin D-Spiegel sind nachweislich mit einem schlechteren Langzeit-Outcome vieler chronischer Erkrankungen assoziiert, dies gilt sowohl für die

arterielle Hypertonie als auch die CKD. Der Rückschluss auf einen kausalen Zusammenhang bleibt hierbei allerdings fraglich. Ebenso gut könnte der Vitamin D-Mangel durch Lifestyle-Faktoren (Übergewicht, Bewegungsmangel, Stress, usw.) bedingt sein, die auch mit der Prävalenz der arteriellen Hypertonie und der CKD vergesellschaftet sind.

Gemessen an eGFR und SDMA kann die Vitamin D-Supplementation keinen signifikanten Effekt erzielen, ein präventiver Nutzen hinsichtlich Renoprotektion und Verbesserung des Langzeit-Outcomes für dieses hypertensive Patientenkollektiv könnte allerdings trotzdem vorliegen bzw. sollte nicht ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus könnte Vitamin D durch pathophysiologische Mechanismen, welche sich der Beurteilung durch die Messung der innerhalb dieser Studie ermittelten Ergebnisparameter entziehen, hypothetisch günstige Auswirkungen auf die Nierenfunktion haben.

#### *Stärken und Limitationen der Studie*

Eine wesentliche Stärke der *Styrian Vitamin D Hypertension Study* ist die im Vergleich zu anderen bestehenden Studien mit ähnlicher Fragestellung große Patientenkohorte. Um eine ganzheitliche Aussage über die Masse der Bevölkerung treffen zu können, ist allerdings eine größere Studienpopulation sowie ein Rekrutierungsverfahren, bei dem eine bevölkerungsrepräsentative Kohorte untersucht wird, vonnöten.

Das Studiendesign entspricht mit der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Durchführung zudem dem aktuellen Goldstandard in der medizinischen Forschung.

Eine klare Limitation der *Styrian Vitamin D Hypertension Study* ist die fehlende Heterogenität des Patientenkollektivs. So besteht dieses hauptsächlich aus Personen mit arterieller Hypertension, Vitamin D-Mangel und einem weißen Hautkolorit. Das Risiko für die Entwicklung von Vitamin D-Mangel und Niereninsuffizienz ist jedoch insbesondere bei Menschen mit einem dunklen Hautkolorit deutlich erhöht (1), weshalb eine Untersuchung dieser Personengruppe interessante Ergebnisse liefern könnte.

Mit einem durchschnittlichen Alter der Teilnehmenden von 61.7 (51.5-67.5) Jahren wurden Menschen ab einem Alter von 70 Jahren kaum berücksichtigt, obwohl

speziell diese Altersgruppe die höchste Prävalenz für Nierenfunktionsstörungen und arterielle Hypertonie aufweist – ebenso wurden kaum jüngere Personen mit einem Lebensalter von unter 50 Jahren untersucht. Diese Umstände mindern die Repräsentativität der Studie für die breite Gesellschaft, da die vielfältigen Ethnien und Altersklassen keine entsprechende Berücksichtigung finden. Die Durchführung einer multizentrisch angelegten Studie könnte hier neue Einsichten und Erkenntnisse liefern.

Es kann außerdem keine Beurteilung des Effektes einer Supplementation bei stark erniedrigtem 25(OH)D-Serumspiegel erfolgen, da die Teilnehmenden mit durchschnittlichen Serumwerten von 21.2 (15.2-25.5) ng/mL lediglich im suboptimal niedrigen Vitamin D-Bereich angesiedelt sind und somit kaum einen schweren Vitamin D-Mangel mit 25(OH)D Werten unter 12 ng/mL aufweisen.

Obwohl nach einer Supplementation über zwei Monate meist ein Plateau innerhalb des 25(OH)D Serumspiegels erreicht wird, ist bei der relativ kurzen Behandlungsdauer in dieser Studie keinerlei Aussage über mögliche langfristige Effekte zu treffen (2).

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse wäre es daher überlegenswert, die Ergebnisse in einer langfristigen, multizentrisch angelegten Studie mit Probanden und Probandinnen mit einem deutlich erniedrigten Vitamin D-Spiegel und Messung der Nierenfunktion mithilfe sensitiverer Parameter genauer zu untersuchen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin - eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Herold, Gerd; 2016. 303–323; 644–657; 772–779 p.
2. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Grübler M, Verheyen N, Fahrleitner-pammer A, et al. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors A Randomized Controlled Trial. *Hypertension*. 2015;65:1195–201.
3. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet*. 1919;1:407–12.
4. Mc Collum E, Simmonds N, Becker J, Shipley P. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem*. 1922;53:293–8.
5. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep*. 2014;3(July 2013):1–8.
6. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW, Bouillon R. Structure-Function Relationships in the Vitamin D Endocrine System. *Endocr Rev*. 1995;16(2):200–57.
7. 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.
8. Bundesinsitut für Risikobewertung. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D [Internet]. 2014. Available from: [https://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte\\_fragen\\_und\\_antworten\\_zu\\_vitamin\\_d-131898.html](https://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte_fragen_und_antworten_zu_vitamin_d-131898.html)
9. Horn F. Biochemie des Menschen. 6. Auflage. Thieme Verlag; 2015. 704 p.
10. Dietel M, Suttorp N. Harrisons Innere Medizin. In Martin Zeitz; 2012. p. 4127.
11. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith C, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(95):1357–64.
12. Jones G, Strugnell SA, De Luca HF. Current Understanding of the Molecular

- Actions of Vitamin D. *Physiol Rev.* 1998;78(4):1193–231.
13. 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.
  14. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365–408.
  15. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73–8.
  16. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689–96.
  17. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF, Gray RW, Boyle IT, Suda T. Isolation and identification of 24,25-dihydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D<sub>3</sub> made in the kidney. *Biochemistry.* 1972 Nov 1;11(23):4251–5.
  18. St-Arnaud R, Arabian A, Travers R, Barletta F, Raval-Pandya M, Chapin K, et al. Deficient mineralization of intramembranous bone in vitamin D-24-hydroxylase-ablated mice is due to elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and not to the absence of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology.* 2000;141(7):2658–66.
  19. Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wójcik M, Rowińska E, et al. Biallelic mutations in CYP24A1 or SLC34A1 as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *J Appl Genet.* 2017;58(3):349–53.
  20. Kramer J, Diehl A, Lehnert H. Epidemiologische Untersuchung zur Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels in Norddeutschland. *DMW Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2014;139(10):S.470-475.
  21. Margolis RN, Christakos S. The nuclear receptor superfamily of steroid hormones and vitamin D gene regulation: An update. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:208–14.
  22. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev I gor N, Rutten E, et al. Vitamin D : Beyond Bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1287:45–58.
  23. Pike JW, Meyer MB, Benkusky NA, Lee SM, St. John H, Carlson A, et al. Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. 1st ed. Vol. 100, *Vitamins and Hormones.* Elsevier Inc.; 2016. 21–44 p.

24. Malloy PJ, Tasic V, Taha D, Tütüncüler F, Ying GS, Yin LK, et al. Vitamin D receptor mutations in patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Mol Genet Metab.* 2014;111(1):33–40.
25. Lee SM, Goellner JJ, O'Brien CA, Pike JW. A humanized mouse model of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets without alopecia. *Endocrinology.* 2014;155(11):4137–48.
26. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):259–66.
27. Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Kunzendorf U, Alschner MD. *Nephrologie Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren.* 6. Auflage. Thieme Verlag; 2015. 864 p.
28. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;(August 2011):21–9.
29. Hewison M, Freeman L, Hughes S V. Differential Regulation of Vitamin D Receptor and Its Ligand in Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. *J Immunol.* 2003;170:5382–90.
30. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW., Szabo A. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Production and Vitamin D<sub>3</sub> Receptor Expression Are Developmentally Regulated During Differentiation of Human Monocytes Into Macrophages. *Blood.* 1993;82(4):1300–7.
31. Baeke F, Takiishi T, Hannelie K. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:482–96.
32. Liu PT., Stenger S, Li H. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science* (80- ). 2006;311(5768):1170–3.
33. Sly LM., Lopez M, Nauseef WM. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced Monocyte Antimycobacterial Activity Is Regulated by Phosphatidylinositol 3-Kinase and Mediated by the NADPH-dependent Phagocyte Oxidase. *J Biol Chem.* 2001;276(September 21):35482–93.
34. Wang T-T, Nestel FP., Bourdeau V. Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression. *J Immunol.* 2004;173:2909–12.
35. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:26–34.

36. Chen S, Sims GP., Xiang X. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Human B Cell Differentiation. *J Immunol.* 2007;179:1634–47.
37. Ooi JH, Chen J, Cantorna MT. Vitamin D regulation of immune function in the gut: Why do T cells have vitamin D receptors? *Mol Aspects Med.* 2012;33:77–82.
38. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Johnsson R. The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. *Scand J Immunol.* 2008;68:261–9.
39. Kowalzick L. Clinical experience with topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2001;144:21–5.
40. Wingerchuk DM., Lesaux J, Price GPA., Kremenchutzky M. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing–remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1294–6.
41. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(July-August):453–6.
42. Duffy MJ., Murray A, Synnott NC., Crown J. Vitamin D analogues: Potential use in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;112:190–7.
43. Madden JM., Murphy L., Zgaga L., Bennett K. De novo vitamin D supplement use post-diagnosis is associated with breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172(1):179–90.
44. Jeffreys M, Redaniel MT, Martin RM. The effect of pre-diagnostic vitamin D supplementation on cancer survival in women: a cohort study within the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMC Cancer.* 2015;15:160:1–7.
45. Zgaga L., Theodoratou E, Farrington SM., Din FVN. Plasma Vitamin D Concentration Influences Survival Outcome After a Diagnosis of Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:1–11.
46. Yang L, Chen H, Zhao M, Peng P. Prognostic value of circulating vitamin D binding protein, total, free and bioavailable 25-hydroxy vitamin D in patients with colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8:40214–21.
47. Morales-Oyarvide V, Meyerhardt JA., Kimmie N. Vitamin D and Physical Activity in Patients With Colorectal Cancer Epidemiological Evidence and Therapeutic Implications. *Cancer J.* 2016;22(3):223–31.
48. Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;111:976–80.

49. Manson J, Cook N, Lee I-M, Christen W. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33–44.
50. Andersen S, Shu X-O, Khankari N, Steinwandel M. Total and Free Circulating Vitamin D and Vitamin D–Binding Protein in Relation to Colorectal Cancer Risk in a Prospective Study of African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(8):1242–7.
51. Pandolfi F, Franza L, Mandolini C, Conti P. Immune Modulation by Vitamin D: Special Emphasis on Its Role in Prevention and Treatment of Cancer. *Clin Ther*. 2017;39(5):884–93.
52. Li YC, Qiao G, Oskokovic M, Xiang W. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89–90:387–92.
53. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman K, Pilz S. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017;12(7):2–39.
54. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Nachtigall D. Effects of a Short-Term Vitamin D3 and Calcium Supplementation on Blood Pressure and Parathyroid Hormone Levels in Elderly Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1633–7.
55. Larsen T, Mose F, Bech J, Hansen A. Effect of Cholecalciferol Supplementation During Winter Months in Patients With Hypertension: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Hypertens*. 2012;25(11):1215–22.
56. Witham M, Ireland S, Houston G, Gandy S. Vitamin D Therapy to Reduce Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension: Randomized, Controlled Trial. *Hypertension*. 2014;63:706–12.
57. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J. The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):1–14.
58. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1543–51.
59. Tiryaki Ö, Usalan C, Sayiner ZA. Vitamin D receptor activation with calcitriol

- for reducing urinary angiotensinogen in patients with type 2 diabetic chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2016;38(2):222–7.
60. Shroff R, Wan M, Rees L. Can vitamin D slow down the progression of chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol.* 2012;27:2167–73.
  61. Yang S, Li A, Wang J, Liu J. Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. *Curr Med Chem.* 2018;25(28):3256–71.
  62. Ito I, Waku T, Aoki M, Abe R. A nonclassical vitamin D receptor pathway suppresses renal fibrosis. *J Clin Invest.* 2013;123(11):4579–94.
  63. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, Zhang Y. Suppression of renin–angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int.* 2008;74:1394–1402.
  64. Zhang Y, Kong J, Deb D, Chang A. Vitamin D Receptor Attenuates Renal Fibrosis by Suppressing the Renin-Angiotensin System. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:966–73.
  65. Koroshi A, Idrizi A. Renoprotective effects of Vitamin D and renin-angiotensin system. *Hippokratia.* 2011;15(4):308–11.
  66. Li YC. Vitamin D Receptor Signaling in Renal and Cardiovascular Protection. *Semin Nephrol.* 2013;33(5):443–7.
  67. Pludowski P, Holick MF., Grant W, Haq A. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;175:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
  68. Ross C, Manson J, Steven A, Aloia J. 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.
  69. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319–27.
  70. Hintzpeter B., Mensink G., Thierfelder W., Müller M. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:1079–1089.
  71. Mac Laughlin J, Holick MF. Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest.* 1985;76:1536–8.
  72. German Nutrition Society. New Reference Values for Vitamin D. *Ann Nutr*

- Metab. 2012;60:241–6.
73. Bundesamt für Strahlenschutz. Konsentierete Empfehlung zu UV-Strahlung und Vitamin D [Internet]. 2018. Available from: <http://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/wirkung/akut/empfehlung.html>
  74. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H. Duale Reihe Physiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012. 291–328 p.
  75. Stevens L, Coresh J, Greene T, Levey A. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473–83.
  76. Shemesh O, Golbetz H, Kriss J, Myers B. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985;28:830–8.
  77. Galle J. Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung. *Dtsch Arztebl*. 2016;113:4–6.
  78. Kilbride H, Stevens P, Eaglestone G, Knight S. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) Equations for Estimation of GFR in the Elderly. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):57–66.
  79. Kidney Disease Improving Global Outcome Workgroup (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
  80. Murata K, Baumann N, Saenger A, Larson T. Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1963–1972.
  81. Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function - A meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2446–51.
  82. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and Identification and hydroxylysine from Human of NG3 NG- and NG3 WG-Dimethyl- Urine. *J Biol Chem*. 1970;245(21):5751–8.
  83. Emrich IE, Zawada AM, Martens-Lobenhoffer J, Fliser D, Wagenpfeil S, Heine GH, et al. Symmetric dimethylarginine (SDMA) outperforms asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other methylarginines as predictor of renal and cardiovascular outcome in non-dialysis chronic kidney disease.

- Clin Res Cardiol. 2018;107(3):201–13.
84. Bode-Boger SM. Symmetrical Dimethylarginine: A New Combined Parameter for Renal Function and Extent of Coronary Artery Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):1128–34.
  85. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Zoch-Zwierz W, Michaluk-Skutnik J. Is plasma symmetric dimethylarginine a suitable marker of renal function in children and adolescents? *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(1):58–64.
  86. Lee JH, Cook JR, Yang ZH, Mirochnitchenko O, Gunderson SI, Felix AM, et al. PRMT7, a new protein arginine methyltransferase that synthesizes symmetric dimethylarginine. *J Biol Chem.* 2005;280(5):3656–64.
  87. Carello KA, Whitesall SE, Lloyd MC, Billecke SS, D'Alecy LG. Asymmetrical dimethylarginine plasma clearance persists after acute total nephrectomy in rats. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2006;290(1):H209-16.
  88. Fleck C, Janz A, Schweitzer F, Karge E, Schwertfeger M, Stein G. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in renal failure patients.pdf. *Kidney Int Suppl.* 2001;78:8–14.
  89. Qaseem A, Hopkins R, Sweet D, Starkey M. Screening, Monitoring, and Treatment of Stage 1 to 3 Chronic Kidney Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;159:835–47.
  90. Inker L, Astor B, Fox C, Isakova T. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713–35.
  91. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R. Marked Suppression of Secondary Hyperparathyroidism by Intravenous Administration of 1,25-Dihydroxy-cholecalciferol in Uremic Patients. *J Clin Invest.* 1984;74(6):2136–43.
  92. Isakova T, Wahl P, Vargas G, Gutiérrez O. FGF23, PTH and Phosphorus Metabolism in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370–8.
  93. Paloian N, Giachelli C. A Current Understanding of Vascular Calcification in CKD. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2014;307(8):891–900.
  94. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood

- pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37–55.
95. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–23.
  96. Chow C, Koon T, Rangarajan S, Islam S. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–68.
  97. European Society of Cardiology (ESC);, European Society of Hypertension (ESH);, Williams B, Mancia G. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.
  98. Zucchelli P., Zuccalà A. Primary hypertension — how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(3):223–5.
  99. Wang X-C, Liu C-H, Chen Y-J, Wu Y. Clinical and pathological analysis of the kidney in patients with hypertensive nephropathy. *Exp Ther Med*. 2013;6(5):1243–6.
  100. Truong L, Farhood A, Tasby J, Gillum D. Experimental chronic renal ischemia: morphologic and immunologic studies. *Kidney Int*. 1992;41(6):1676–89.
  101. Lindemann R, Tobin J, Shock N. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int*. 1984;26:861–8.
  102. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care*. 2010;33:13–61.
  103. Consortium TCKDP. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and end-stage renal disease: a collaborative meta-analysis of kidney disease cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1331–40.
  104. Kim MJ, Frankel A, Donaldson M, Darch S. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- $\beta$ 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin–angiotensin–aldosterone system inhibition. *Kidney Int*. 2011;80:851–60.
  105. Molina P, Górriz J, Molina M, Peris A. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrol Dial Transpl*. 2014;29(1):97–109.
  106. Melamed M, Astor B, Michos E, Hostetter T. 25-Hydroxyvitamin D Levels,

- Race, and the Progression of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2631–9.
107. Holden R, Morton R, Garland J, Pavlov A. Vitamins K and D Status in Stages 3–5 Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:590–7.
  108. Isakova T, Gutiérrez O, Patel N, Andress D. Vitamin D Deficiency, Inflammation, and Albuminuria in Chronic Kidney Disease: Complex Interactions. *J Ren Nutr*. 2011;21(4):295–302.
  109. Alavarez J, Law J, Coakley K, Zughair S. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:672–9.
  110. Garcia-Lopes M, Pillar R, Kamimura MA, Rocha L. Cholecalciferol Supplementation in Chronic Kidney Disease: Restoration of Vitamin D Status and Impact on Parathyroid Hormone. *Ann Nutr Metab*. 2012;61:74–82.
  111. Wang Y, Yang S, Zhou Q, Zhang H. Effects of Vitamin D Supplementation on Renal Function, Inflammation and Glycemic Control in Patients with Diabetic Nephropathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(1):72–87.
  112. Arfian N, Muflikhah K, Soeyono SK, Ratna Sari C. Vitamin D Attenuates Kidney Fibrosis via Reducing Fibroblast Expansion, Inflammation, and Epithelial Cell Apoptosis. *Kobe J Med Sci*. 2016;62(2):E38–44.