

Diplomarbeit

Vitamin D - Defizienz im geriatrischen Kollektiv

eingereicht von

Claudia Friedl

Mat.Nr.: 0310979

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin Graz

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 25.06.2009

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt all jenen, die mir diese Arbeit ermöglicht haben.

An erster Stelle möchte ich meiner Betreuerin Frau Priv. Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer für alles, was sie für mich getan hat, herzlich danken. Sie hat mir erste Einblicke in die Welt der Wissenschaft gewährt und mich in meiner persönlichen Entwicklung gefördert. Wann immer Fragen auftauchten stand sie mir mit Rat und Tat zur Seite. Ihre fachliche Kompetenz und Hilfsbereitschaft trugen wesentlich zur Entstehung dieser Arbeit bei. Danke liebe Astrid, für deine Unterstützung und Geduld!

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Univ. Prof. Dr. Harald Dobnig. Er ermöglichte es mir meine Diplomarbeit an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz zu verfassen, indem er mir die im Rahmen der Styrian Osteoporosis Study erhobenen Daten zur analytischen Aufarbeitung zur Verfügung stellte.

Herrn Dr. Stefan Pilz danke ich für seine Hilfe bei spezifischen statistischen Analysen.

Ein ganz spezieller Dank gebührt jedoch vor allem meiner Familie, die mir nicht nur das Studium ermöglicht hat, sondern darüber hinaus immer hinter mir gestanden ist und mich auf allen meinen bisherigen Wegen liebevoll begleitet hat.

Bei allen emotionalen Höheflügen aber auch bei allen Tiefschlägen war ein ganz besonderer Mensch an meiner Seite, der mich aufgefangen hat und trotz meiner Launen zu mir gestanden ist. Danke Heli!

Zusammenfassung

Einleitung

Ein pathologischer Vitamin D-Stoffwechsel ist gerade bei älteren Menschen weit verbreitet, wobei vor allem Alters- und Pflegeheimpatienten häufig betroffen sind. Von einem Vitamin D-Mangel spricht man bei einem 25(OH)D-Serumspiegel von <20 ng/ml. Das Alter gilt als größter Risikofaktor für die Entstehung eines Vitamin D-Defizits. Mit dem Alter sinkt nicht nur die Vitamin D-Synthesekapazität der Haut, sondern auch steigende Immobilität, altersbedingte Änderungen des Lebensstils, wie das vermehrte Tragen schützender Kleidung und die Verwendung von Sonnenschutzmittel kombiniert mit weniger Outdoor-Aktivitäten, führen außerdem zu einer verminderten Sonnenexposition. Des Weiteren wird die Entwicklung eines Vitamin D-Mangels durch eine verminderte Aufnahme von Vitamin D mit der Nahrung und altersabhängige Veränderungen des Vitamin D-Stoffwechsels gefördert.

Ein Vitamin D-Defizit führt über eine verminderte intestinale Resorption von Kalzium und Phosphat zu einem sekundären Hyperparathyroidismus, einem gesteigerten Knochenumbau sowie zu einer Osteomalazie und Muskelschwäche. Darüber hinaus scheint ein Vitamin D-Mangel mit einer gesteigerten kardio- und zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität und einer Reihe von anderen Krankheitsentitäten, wie z.B. malignen und immunologischen Erkrankungen, assoziiert zu sein, jedoch muss die Kausalität der meisten dieser potentiellen Zusammenhänge noch bewiesen werden.

Methoden

Im Rahmen der Styrian Osteoporosis Study, einer prospektiven Kohortenstudie, wurden Frauen ab dem 70. Lebensjahr, welche noch mobil waren, in 95 Alters- und Pflegeheimen in Österreich rekrutiert und bei 961 Probandinnen wurde die Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D gemessen.

Ziel dieser Diplomarbeit ist die Evaluierung des Vitamin D-Status bei Alters- und Pflegeheimbewohnerinnen ohne Vitamin D-Supplementierung (n=921) in

Österreich sowie die Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen Vitamin D und dem Mineral- und Knochenstoffwechsel sowie der Muskelkraft. Das Studienkollektiv wurde daher ausgehend vom 25(OH)D-Mittelwert in zwei Gruppen unterteilt (Gruppe 1: 25(OH)D < MW; Gruppe 2: 25(OH)D ≥ MW).

Ergebnisse

94,8% der Alters- und Pflegeheimbewohnerinnen im Alter von 70 – 100 Jahren hatten ein Vitamin D-Defizit [25(OH)D <20,0 ng/ml], wobei 76,7% davon sogar einen schweren Vitamin D-Mangel [25(OH)D <10,0 ng/ml] zeigten. Nur bei 14 Frauen lag die 25(OH)D-Serumkonzentration innerhalb des Normbereichs [25(OH)D 30,0 – 60,0 ng/ml]. Verglichen mit der Gruppe 2 hatten die Frauen mit niedrigeren 25(OH)D-Spiegeln (Gruppe 1) signifikant niedrigere Serumkonzentrationen von Kalzium und Phosphat, eine verminderte Muskelkraft, eine Erhöhung des Parathormonspiegels und höhere Serumkonzentrationen von Osteocalcin, Alkalischer Phosphatase sowie β -CTX. Alle diese Parameter zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit dem 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel im Serum.

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sogar innerhalb eines Kollektivs mit bereits niedrigen Vitamin D-Konzentrationen noch immer signifikante Unterschiede bezüglich des Mineral- und Knochenstoffwechsels und der Muskelkraft bestehen und unterstreichen die eklatante Notwendigkeit einer Vitamin D-Supplementierung in dieser speziellen Bevölkerungsgruppe. Eine Vitamin D-Supplementierung ist außerdem einfach durchführbar, nebenwirkungsfrei und kostengünstig.

Abstract

Introduction

Impaired Vitamin D metabolism is an increasing problem in the aging population, especially among institutionalized elderly. Vitamin D deficiency is defined by decreased serum 25-hydroxyvitamin D levels below 20 ng/ml. Age is the greatest risk factor for the development of a vitamin D deficiency. The capacity of the skin to synthesize vitamin D decreases with age. Increasing immobility, changes of lifestyle factors with age such as wearing more protective clothes, use of sunscreen and reduced outdoor activities, additionally lead to a lack of sunlight exposure. Furthermore a reduced dietary vitamin D intake and age-related changes in vitamin D metabolism result in a status of vitamin D deprivation.

Vitamin D deficiency leads to reduced intestinal absorption of calcium and phosphate, secondary hyperparathyroidism, increased bone turnover, osteomalacia and muscle weakness. On the top of this, vitamin D deficiency may be associated with increased cardio- and cerebrovascular morbidity and mortality as well as with several other disorders, e.g. malignant or immunological diseases, however the causality of most of these associations remains to be proven.

Methods

Within the Styrian Osteoporotic Study, a prospective cohort study of elderly but mobile female patients at the age of 70 recruited in 95 nursing homes in Austria, serum 25-hydroxyvitamin D was measured of 961 study participants. Aim of the current thesis is to determine the vitamin D status in institutionalized elderly without vitamin D supplementation (n= 921) in Austria and to analyze whether mineral and bone metabolism, as well as muscle strength are associated with the individual vitamin D status. For further analysis the study population was divided into two groups (group 1: 25(OH)D < mean value; group 2: 25(OH)D ≥ mean value).

Results

94,8% of female residents in nursing homes in Austria, aged 70 to 100 years, had a vitamin D deficiency [25(OH)D <20.0 ng/ml], with 76,7% out of these revealing a severe vitamin D deficiency [25(OH)D <10.0 ng/ml]. Only 14 women had 25(OH)D serum levels within the normal range [25(OH)D 30.0 – 60.0 ng/ml]. Females with lower 25(OH)D levels (group 1) had significantly lower serum calcium and phosphate levels, a reduced muscle strength, increased serum PTH-levels and higher serum concentration of osteocalcin, alkaline phosphatase as well as β -CTx compared to study participants with higher 25(OH)D levels (group 2). All these parameters were significantly correlated to the individual serum 25-hydroxyvitamin D concentration.

Conclusion

Our results demonstrate that even within a group of vitamin D deficient people significant differences in parameters related to bone and mineral metabolism as well as muscle strength are evident. These findings underline the urgent need for a vitamin D supplementation in this special population group. A supplementation with vitamin D is easy, safe and inexpensive.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Prävalenz und Folgen eines Vitamin D-Mangels	1
1.2	Die Geschichte des Vitamin D	2
1.2.1	Evolution.....	2
1.2.2	Von der Rachitis bis zur Entdeckung des Vitamin D	2
1.2.2.1	Die Suche nach der Ätiologie der Rachitis	3
1.2.2.2	Die Entdeckung des Vitamin D.....	4
1.2.2.3	Der Kampf gegen die Rachitis.....	5
1.2.3	Identifizierung des Vitamin D – Stoffwechsels.....	6
1.3	Vitamin D: chemische Struktur	7
1.4	Vitamin D – Quellen.....	8
1.4.1	Nahrung	8
1.4.2	Sonne.....	9
1.4.2.1	Photochemische Synthese des Vitamin D3	9
1.4.2.2	Photochemische Regulation der Vitamin D3-Synthese.....	10
1.5	Vitamin D – Stoffwechsel.....	12
1.6	Genomische und nicht-genomische Effekte des Vitamin D	15
1.6.1	Genomische Wirkungen des Vitamin D: Der Vitamin D-Rezeptor	15
1.6.2	Nicht-genomische Effekte von Vitamin D	16
1.7	Wirkmechanismus des Vitamin D	17
1.7.1	Klassische Wirkmechanismen von 1,25(OH) ₂ D.....	19
1.7.1.1	Darm	19
1.7.1.2	Knochen.....	20
1.7.1.3	Nebenschilddrüsen	24
1.7.1.4	Niere	25

1.7.2	Nicht-klassische Wirkmechanismen von 1,25(OH)2D	27
1.7.2.1	Wirkungen von 1,25(OH)2D auf Zellzyklus und Apoptose	28
1.7.2.2	Immunmodulierende Wirkungen von 1,25(OH)2D	31
1.7.2.3	1,25(OH)2D und seine Wirkungen auf die Skelettmuskulatur	33
1.8	Messung von Vitamin D	34
1.9	Klassifizierung des 25(OH)D-Status	35
1.10	Ursachen für einen Vitamin D-Mangel im Alter	38
1.10.1	Abnahme der kutanen Vitamin D-Synthese	38
1.10.2	Verminderte orale Vitamin D-Aufnahme	40
1.10.3	Altersabhängige Änderungen des Vitamin D-Stoffwechsels	41
2	Methoden	43
2.1	Studiendesign	43
2.2	Rekrutierungsprozess	43
2.3	Follow-Up	44
2.4	Untersuchungskollektiv	44
2.4.1	Einschlusskriterien	44
2.5	Bestimmung der Muskelkraft	45
2.6	Laboranalysen	45
2.7	Ziel der Diplomarbeit	46
2.8	Statistische Auswertung der Daten	46
3	Ergebnisse	47
3.1	Anthropometrische Daten	47
3.2	Klinische Charakteristika	50
3.3	Biochemische Charakteristika	51
3.4	Biochemische Charakteristika in Bezug auf Mineral- und Knochenstoffwechsel	53
3.5	Klinische und biochemische Charakteristika der Vitamin D-Gruppen	56

3.6	25(OH)D und Mineralstoffwechsel	57
3.7	25(OH)D und Parathormon.....	60
3.8	25(OH)D und Knochenumbau	61
3.9	25(OH)D und Frakturen	65
3.10	25(OH)D und Quadrizepsmuskelkraft.....	65
4	Diskussion.....	67
4.1	Vitamin D-Defizienz	67
4.2	Anthropometrische Daten, klinische und biochemische Charakteristika..	68
4.3	Vitamin D und muskuloskelettale Gesundheit	70
4.3.1	Vitamin D-Mangel und Mineralstoffwechsel.....	70
4.3.2	Vitamin D-Mangel und Parathormon	71
4.3.3	Vitamin D-Mangel und Knochenremodeling	71
4.3.4	Vitamin D-Mangel und Frakturen.....	72
4.3.5	Vitamin D-Mangel und Muskelkraft.....	72
5	Schlussfolgerung.....	73
6	Literaturverzeichnis	74
7	Lebenslauf.....	81

Abkürzungen

1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol)
24-OHase	24-Hydroxylase
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D (Calcidiol)
7-DHC	7-Dehydrocholesterol
ADP	Adenosindiphosphat
AKT	Proteinkinase B
AP-1	Activating Protein 1
ATP	Adenosintriphosphat
BAD	BCL2- Antagonist of Cell Death
BAK	BCL2- Killer
BAX	BCL2- associated X Protein
BCL-2	B-Cell Lymphoma 2
BCL-X	Apoptosis Regulator BCL-X
BMI	Body Mass Index
BSP-1	TGF-Beta Signaling Protein 1
CaBP9K	Calbindin 9K
CaBP-D28K	Calbindin D28k
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CaSR	Kalzium Sensing Rezeptor
CD14	Cluster of Differentiation 14
CD44	Cluster of Differentiation 44
CDK	Cyclin-dependent Kinase
CDK2	Cyclin-dependent Kinase 2
CDK4	Cyclin-dependent Kinase 4
CDK6	Cyclin-dependent kinase 6
cMyc	Cellular Myelocytomatosis Oncogene
CSF-1	Colony Stimulating Factor 1
DAG	Diacylglycerol
DBP	Vitamin-D-bindendes-Protein
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EIA	Enzyme Immunoassay

ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERK	Extracellular Signal Regulated Kinase
FasL	TNF Receptor Superfamily Member 6 Ligand
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HDAC3	Histone Deacetylase 3
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN γ	Interferon γ
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IGF1R	Insulin-like Growth Factor 1 Receptor
IL	Interleukin
IP3	Inositoltriphosphat
iPTH	intaktes Parathormon
LCMS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry
LFA-1	Lymphocyte Function-associated Antigen 1
LPS	Lipopolysaccharid
MAP	Mitogen-activated Protein
MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
MED	Minimale erytheme Dosis
MEK	MAP Kinase Kinase 1
NCX1	Natrium-Kalzium-Austauscher
NFAT	Nuclear Factor of activated T cells
NF-kB	Factor of Kappa Light Polypeptide Gene Enhancer in B-cells 1
NHANES	The National Health and Nutrition Examination Survey
NYHA	New York Heart Association
OCN, Oc	Osteocalcin
OPG	Osteoprotegerin
p107	Retinoblastoma-like Protein 1
p130	Retinoblastoma-like Protein 2
p15	Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2B
p21	Cyclin-dependent Kinase inhibitor 1A

p27	Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 1B
PARG	Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKC	Proteinkinase C
PMCA1b	Ca ²⁺ -ATPase
pRB	Retinoblastoma-associated Protein
PTH	Parathormon
Raf	Rapidly growing Fibrosarcoma
RANK	Receptor Activator of NF-κB
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
RelB	Bifunctional Antitoxin/Transcriptional Repressor RelB
RIA	Radioimmuno Assay
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
SKP2	S-phase Kinase-associated Protein 2
SRC3	Steroid Receptor Coactivator
β-CTx	C-terminale Telopetid Cross-Links
STAT1	Signal Transducer and Activator of Transcription 1
TCF 4	Transcription Factor 4
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase
TGFβ	Transforming Growth Factor β
TGFβR	Transforming Growth Factor β Receptor
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
TRPV	Transient Receptor Potential Vanilloid
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VDREs	Vitamin D Responsive Elements

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Produktanzeigen zu Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel

[modifiziert nach 34, 35]

Seite 6

Abbildung 2: Chemische Strukturformel der beiden Vitamin D-Derivate [41]

Seite 7

Abbildung 3: Photosynthese von Vitamin D₃ in der Haut [modifiziert nach 21]

Seite 11

Abbildung 4: Synthese und metabolische Aktivierung von Vitamin D₃ [modifiziert nach 32]

Seite 14

Abbildung 5: Regulation des intestinalen epithelialen Kalziumtransportes durch 1,25(OH)₂D [modifiziert nach 48]

Seite 20

Abbildung 6: Typische Veränderungen bei Rachitis (Caput quadratum, rachitischer Rosenkranz, Knochendeformitäten) [modifiziert nach 50, 51, 52]

Seite 21

Abbildung 7: Potentielle Effekte des 25(OH)D-Metabolismus auf die Knochenzellen im Rahmen einer Knochenumbaeinheit [53]

Seite 23

Abbildung 8: Die Rolle von 1,25(OH)₂D im RANK/RANK-L/OPG-System [modifiziert nach 55]

Seite 24

Abbildung 9: Regulation der renalen Kalziumrückresorption durch 1,25(OH)₂D
[modifiziert nach 48]

Seite 26

Abbildung 10: Autokrine/Parakrine Wirkungen von 1,25(OH)₂D
[modifiziert nach 59]

Seite 27

Abbildung 11: Komplexes Wirkschema der antiproliferativen Wirkungen des
1,25(OH)₂D [modifiziert nach 58]

Seite 30

Abbildung 12: Molekulare Wirkmechanismen von 1,25(OH)₂D im Immunsystem
[modifiziert nach 61]

Seite 32

Abbildung 13: Normbereich für 25(OH)D [modifiziert nach 67]

Seite 35

Abbildung 14: Ergebnisse des Vergleiches der 25(OH)D-Werte zwischen
NHANES III und NHANES 2001-2004 [modifiziert nach 68]

Seite 37

Abbildung 15: Auswirkungen einer Ganzkörperexposition mit einer minimalen
Erythemdosis (MED) auf die Serumkonzentration von Vitamin D₃
[modifiziert nach 21]

Seite 38

Abbildung 16: Serumkonzentrationen von Vitamin D₃ nach Exposition der Haut
mit 1MED [modifiziert nach 33]

Seite 39

Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung Alter

Seite 48

Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung BMI

Seite 48

Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung Mobilität

Seite 49

Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung Quadrizepsmuskelkraft

Seite 49

Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung CKD-Stadien

Seite 52

Abbildung 22: Histogramm Serumkalzium

Seite 54

Abbildung 23: Histogramm Serumphosphat

Seite 54

Abbildung 24: Histogramm 25(OH)D

Seite 55

Abbildung 25: Histogramm iPTH

Seite 55

Abbildung 26: 25(OH)D-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen

Seite 57

Abbildung 27: Serumkalzium-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen

Seite 58

Abbildung 28: Serumphosphat-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen
Seite 58

Abbildung 29: Korrelation zwischen Kalzium und 25(OH)D
Seite 59

Abbildung 30: Korrelation zwischen Phosphat und 25(OH)D
Seite 59

Abbildung 31: iPTH-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen
Seite 60

Abbildung 32: Korrelation zwischen iPTH und 25(OH)D
Seite 61

Abbildung 33: Osteocalcin-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen
Seite 62

Abbildung 34: β -CTX-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen
Seite 62

Abbildung 35: Alkalische Phosphatase-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen
Seite 63

Abbildung 36: Korrelation zwischen Osteocalcin und 25(OH)D
Seite 63

Abbildung 37: Korrelation zwischen β -CTx und 25(OH)D
Seite 64

Abbildung 38: Korrelation zwischen Alkalischer Phosphatase und 25(OH)D
Seite 64

Abbildung 39: Muskelkraft der Vitamin D-Gruppen

Seite 66

Abbildung 40: Korrelation zwischen Muskelkraft und 25(OH)D

Seite 66

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Vitamin D-Gehalt einiger ausgewählter Nahrungsmittel [modifiziert nach 43]
Seite 8
- Tabelle 2:** Anthropometrische Daten der Studienpopulation
Seite 48
- Tabelle 3:** Die häufigsten prävalenten Erkrankungen der Studienpopulation
Seite 50
- Tabelle 4:** Die häufigsten verschriebenen Medikamente der Studienpopulation
Seite 51
- Tabelle 5:** Biochemische Charakteristika der Studienpopulation
Seite 52
- Tabelle 6:** Biochemische Charakteristika in Bezug auf Mineral- und Knochenstoffwechsel
Seite 53
- Tabelle 7:** Klinische und biochemische Charakteristika der beiden Vitamin D-Gruppen
Seite 56
- Tabelle 8:** Aufgetretene Frakturen im Gruppenvergleich
Seite 65

1 Einleitung

1.1 Prävalenz und Folgen eines Vitamin D-Mangels

Die Vitamin D-Mangelerkrankung stellt ein globales Gesundheitsproblem dar. Als unerkannte Epidemie betrifft sie weltweit alle Bevölkerungsschichten und Altersgruppen.^{1,2,3,4,5} Die Prävalenz eines Vitamin D-Mangels nimmt im Alter zu. Ältere Menschen, vor allem Alters- und Pflegeheimbewohner, sind ein typisches Hochrisikokollektiv und weisen sehr häufig ein Vitamin D-Defizit auf.^{6,7,8,9}

Die essentielle Bedeutung von Vitamin D für die Entwicklung und Erhaltung eines gesunden und stabilen Muskel – und Skelettsystems ist schon seit langem bekannt. Ein Mangel dieses beim Menschen physiologisch vorkommenden Hormons führt in der Kindheit zu Rachitis, im Erwachsenenalter zu Osteomalazie und kann eine Osteoporose auslösen und bestehende Knochenerkrankungen verschlimmern. Menschen mit zu niedrigen Vitamin D-Werten leiden an einer vor allem proximal betonten Muskelschwäche der unteren Extremität und haben ein höheres Sturz- und Frakturrisiko. Diverse Vitamin D-Interventionsstudien konnten zeigen, dass Vitamin D-Supplementationen die Muskelkraft, Gehstrecke, funktionelle Leistungsfähigkeit und Körperbalance verbessern und zu einer Reduktion des Sturz- und Frakturrisikos führen.^{10,11} Darüber hinaus ist Vitamin D an vielen anderen zentralen Körperfunktionen beteiligt. In den letzten Jahren konnte man zeigen, dass eine Vitamin D-Defizienz, neben ihren bekannten negativen Auswirkungen auf die muskuloskelettale Gesundheit, mit kardio¹²- und zerebrovaskulären¹³, malignen¹⁴, immunologischen¹⁵, neuropsychiatrischen^{16,17} und pulmonalen^{18,19} Erkrankungen sowie einer erhöhten Mortalität²⁰ assoziiert ist. Die Kausalität der meisten dieser Zusammenhänge muss jedoch noch ausreichend bewiesen werden.

Aufgrund der bereits gut untersuchten Zusammenhänge eines Vitamin D-Mangels mit Erkrankungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels und der steigenden Evidenz, dass Vitamin D auch in der Pathogenese vieler anderer Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt, scheint Vitamin D wahrlich eine Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung des optimalen Gesundheitszustandes zu spielen.

1.2 Die Geschichte des Vitamin D

1.2.1 Evolution

Bereits vor über 750 Millionen Jahren existierte im Atlantik *Emiliana huxleyi*, ein Phytoplankton aus der Ordnung Coccolithophorida. Dieses produzierte bei Sonnenlicht-Exposition Vitamin D. Auch Zooplankton, sowie die meisten Pflanzen und Tiere haben die Fähigkeit zur Vitamin D-Synthese, wenn sie mit Sonnenlicht in Kontakt kommen.

Die biologische Funktion von Vitamin D in den frühen Pflanzen- und Tierarten ist jedoch nach wie vor unbekannt, während Vitamin D in der Evolution der Wirbeltiere an Land essentiell wurde. Mit dem Exodus aus dem Meer ließen diese ersten Vertebraten damit auch ihre größte Kalziumquelle hinter sich. Für die Entwicklung bzw. Aufrechterhaltung eines starken Knochengestüts waren sie nun auf das in der Nahrung nur rar vorhandene Kalzium angewiesen. Vitamin D war nötig für eine effiziente Kalziumabsorption und adäquate Mineralisierung des Skelettes.^{21,22}

1.2.2 Von der Rachitis bis zur Entdeckung des Vitamin D

Im Jahre 1650 entdeckten Glisson, DeBoot und Whistler, dass Kinder in Städten Nordeuropas und Großbritanniens Auffälligkeiten in ihrer äußeren Erscheinung zeigten. Diese waren geprägt von Wachstumsretardierung und Skelettveränderungen, wie Erweiterungen der Epiphysen der Röhrenknochen, Auftreibungen an der Knorpel-Knochen-Grenze und anderen Knochenverformungen wie Bein- und Wirbelsäulenverkrümmungen. Zu diesem Zeitpunkt wurde erstmals die Knochenstoffwechselerkrankung „Rachitis“, auch bekannt als „Morbus Anglorum“, als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben.²² Die im späten 18. Jahrhundert beginnende industrielle Revolution leistete nicht zuletzt ihren Beitrag zur stetig steigenden Inzidenz dieser Erkrankung. Die zunehmende Verschmutzung der Atmosphäre, verursacht durch die Industrie,

sowie die Veränderung der Lebensumstände führten dazu, dass Kinder in diesen Gebieten selten direktem Sonnenlicht ausgesetzt waren. Folglich kam es zu einer epidemischen Ausbreitung dieser Krankheit in Europa und Nordamerika. Ende des 19. Jahrhunderts zeigten circa 90% der Kinder, welche in den industrialisierten Zentren Nordamerikas und Europas lebten, klinische Symptome der Rachitis.²² Um die Jahrhundertwende gab es eine Vielzahl an Theorien über die Ätiologie von Rachitis: mangelhafte Ernährung und Hygiene, ein Mangel an Bewegung und frischer Luft, geringe Sonnenexposition, Vererbung und Infektion wurden als mögliche Auslöser diskutiert.²³

1.2.2.1 Die Suche nach der Ätiologie der Rachitis

Bereits im Jahre 1822 stellte Sniadecki die Hypothese auf, dass eine verminderte Sonnenbestrahlung hauptsächlich für die Entwicklung der Rachitis sei. Seine Beobachtungen zeigten, dass Kinder, welche direkt in Warschau lebten, verhältnismäßig häufig an Rachitis litten, während in der ländlichen Umgebung kaum ein Kind klinische Symptome zeigte.²⁴ 1861 war es ein französischer Arzt namens Trousseau, der die Hypothese aufstellte, dass eine ungenügende Sonnenbestrahlung und mangelhafte Ernährung die Ursachen für Rachitis wären. Seiner Meinung nach war das der Rachitis entsprechenden Krankheitsbild bei Erwachsenen die Osteomalazie und beide Erkrankungen wären mittels Gabe von Lebertran behandelbar.²⁵

Auch vor Löwenjungen im Londoner Zoo machte die Erkrankung nicht halt. Aufgrund dessen fügte Bland-Sutton 1889 dem Futter Lebertran und zermahlte Knochen hinzu und bewirkte dadurch eine vollständige Genesung der Tiere. Er mutmaßte daraufhin, dass zu wenig Fett in der Nahrung die Ursache für Rachitis darstelle.²³ Im darauffolgenden Jahr bemerkte der Brite Palm, dass es eine Beziehung zwischen der geographischen Verteilung von Rachitis und der dort vorherrschenden Sonneneinstrahlung gibt, denn während diese Knochenkrankheit sich epidemisch in den industrialisierten Zentren Europas ausbreitete, war sie in den 3. Weltländern nicht bekannt. Er zog die Schlussfolgerung, dass systemisches Sonnenbaden für die Therapie und Prävention von entscheidender Bedeutung sei und forderte die wissenschaftliche Gemeinschaft auf, die heilende Wirkung von

Sonnenlicht anzuerkennen.²¹ Im Winter 1918/1919 startete der deutsche Kinderarzt Huldschinsky einen Therapieversuch mit Licht von Quecksilberquarzlampen, da auffallend viele seiner Patienten eine blasse Haut hatten. Die Behandlung war erfolgreich, und Huldschinsky postulierte erstmalig, dass mittels UV-Licht eine Heilung von Rachitis möglich wäre.²²

Der britische Arzt Sir Edward Mellanby war überzeugt, dass eine mangelhafte Ernährung Auslöser der Rachitis sei. Aus diesem Grund startete er 1919 eine Ernährungsstudie mit Hundebabys. Die reine Fütterung mit Getreide löste bei den Welpen Rachitis aus. Im weiteren Verlauf fügte er der rachitischen Diät die verschiedensten Nahrungsmittel hinzu und studierte deren Effekt. Seine Untersuchungen zeigten, dass die Gabe von Lebensmittel mit hohem fettlöslichem Vitamin A Gehalt, wie z. B. Lebertran, einen positiven Effekt auf die Verhinderung und Heilung von Rachitis hatten. Was er jedoch nicht bedacht hatte, war die Tatsache, dass während des Experimentes die Tiere nie Kontakt mit der Sonne hatten. Folglich kam er zum Schluss, dass die verminderte Aufnahme von Vitamin A oder einer dieser verwandten Substanz die auslösende Ursache dieser Erkrankung sei.²⁶

1.2.2.2 Die Entdeckung des Vitamin D

1922 gelang McCollum und seiner Arbeitsgruppe in Baltimore der entscheidende Durchbruch. Sie führten eine Vielzahl an Experimenten durch, um Mellanbys Resultate weiterzuverfolgen. McCollum zerstörte das in Lebertran enthaltene Vitamin A und wie erwartet hatte es zwar seine anti-xerophthalmischen Effekte verloren, wohingegen die antirachitische Wirkung erhalten blieb.²⁷ Da die Benennung der Vitamine alphabetisch erfolgte, und die Vitamine B und C rezent benannt worden waren, nannte McCollum diese neu entdeckte unbekanntes Substanz Vitamin D.

1.2.2.3 Der Kampf gegen die Rachitis

Obwohl mittlerweile die präventiven und therapeutischen Effekte der Zufuhr von Lebertran und der Exposition von Sonnen- oder ultraviolettem Licht auf Rachitis bekannt waren, kam es zu keiner Abnahme der Inzidenz bzw. Prävalenz dieser Erkrankung. Die Luftverschmutzung in den industrialisierten Städten, enge Gassen, in die die Sonne nicht vordringen vermochte, Kinderarbeit in Fabriken und Bergwerken ließen nach wie vor keine ausreichende Sonnenbestrahlung zu. Eine Änderung der Essgewohnheiten der Bevölkerung mit regelmäßiger Einnahme der vorgeschriebenen Lebertranmenge erwies sich ebenfalls als schwieriges Unterfangen. Erst die Entwicklungen in den frühen zwanziger Jahren auf dem Gebiet Ernährung und UV-Bestrahlung brachten hinsichtlich der strategischen Bekämpfung der Rachitis erste Erfolge. Die Forschungsarbeiten von Goldblatt und Soames zeigten, dass Ratten welche mit der Leber UV-Licht bestrahlter Artgenossen gefüttert worden waren, von ihrer Rachitis geheilt schienen.²⁸ Die bis dato bekannten Ergebnisse der Forschung veranlassten Steenbock und Black sowie Hess und Weinstock zu weiteren Experimenten mit ultraviolettem Licht. Steenbock und Black entdeckten, dass die alleinige Bestrahlung der Haut von Tieren, aber auch die alleinige Gabe von bestrahltem Futter antirachitische Wirkung hatte.²⁹ Auch Hess und Weinstock konnten demonstrieren, dass die Exposition von verschiedenen Substanzen, wie z.B. Weizen, Salat u.a., mit ultraviolettem Licht denselbigen antirachitische Wirkung verlieh.³⁰ Aufgrund dieser Entdeckungen zog Steenbock 1924 die Schlussfolgerung, dass die Bestrahlung bestimmter Nahrungsmittel eine Therapie- und Präventionsoption für Rachitis darstellen könnte.²² Dies war der Beginn der Eradikation dieser bislang epidemischen Krankheit.

1.2.2.3.1 Struktur-Entschlüsselung und Produktion en gros

Im Jahre 1927 konnten zwei Forscherteams, Windaus und Hess sowie Rosenheim und Webster, Ergosterol als Ausgangssubstanz von Vitamin D identifizieren.³¹ Die Entschlüsselung der Vitamin D₂-Struktur 1931 von Askew et al und der Vitamin

D3-Struktur 1936 von Windaus et al.³² machte die Synthese von Vitamin D in großen Mengen möglich. In den nachfolgenden Jahren wurden wahllos viele Nahrungsmittel, wie z.B. Hot Dogs, Bier und Soda, mit Vitamin D₂ oder D₃ versetzt (Abb.1). Nach dem 2. Weltkrieg wurde Vitamin D unkontrolliert der Milch beigesetzt, dies resultierte in einer steigenden Inzidenz von Hyperkalzämien aufgrund von Vitamin D-Intoxikationen bei Säuglingen und Kindern in den 50er Jahren. In Folge wurden mit Vitamin D versetzte Milchprodukte in Europa verboten.³³



Abbildung 1: Produktanzeigen zu Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel
[modifiziert nach ^{34,35}]

1.2.3 Identifizierung des Vitamin D – Stoffwechsels

1968 isolierten DeLuca und seine Kollegen einen aktiven Vitamin D-Metaboliten, das 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D], und konnten zeigen, dass diese Substanz in der Leber produziert wird. Anfang der 70er Jahre entschlüsselten 3 Forschergruppen die Struktur des in der Niere produzierten 1,25-Dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D], von dessen Existenz man schon gewusst hatte.³⁶ Das Ergebnis

dieser Experimente war neben der Identifizierung des Vitamin D Stoffwechsel auch die Neuklassifizierung des 1,25(OH)₂D als Hormon, welches den Kalziumstoffwechsel kontrolliert. Obwohl schon seit langem angenommen worden war, dass Vitamin D₃ in der Haut durch Bestrahlung entsteht, konnte erst Ende 1970 der endgültige Beweis erbracht werden.^{37,38}

1.3 Vitamin D: chemische Struktur

Calciferole bzw. D-Vitamine leiten sich von den Steroiden ab. Aufgrund ihrer Steroidstruktur und einiger ihrer Charakteristika, wie der Fähigkeit des Körpers zur Eigensynthese und die endokrine Kontrolle derselben, der Transport über die Blutzirkulation zu den Erfolgsorganen und rezeptorvermittelte Effekte, werden die biologisch aktiven Metabolite der Calciferole heute zu den Hormonen gezählt.³⁹ Vitamin D₃ (Cholecalciferol) ist der biologisch bedeutendste Vertreter dieser Gruppe. Vitamin D pflanzlichen Ursprungs liegt als Vitamin D₂ (Ergocalciferol) vor (Abb.2). Es zeigt einen sehr ähnlichen Metabolismus wie das Vitamin D₃, aber aufgrund des geringeren Effektes auf die Erhöhung der 25(OH)D-Spiegel, einer geringeren Bindung seiner Metabolite an das Vitamin-D-bindende-Protein (DBP), sowie einer kürzeren Halbwertszeit kann es in seiner Wirkung nicht äquivalent zu Vitamin D₃ eingestuft werden.⁴⁰

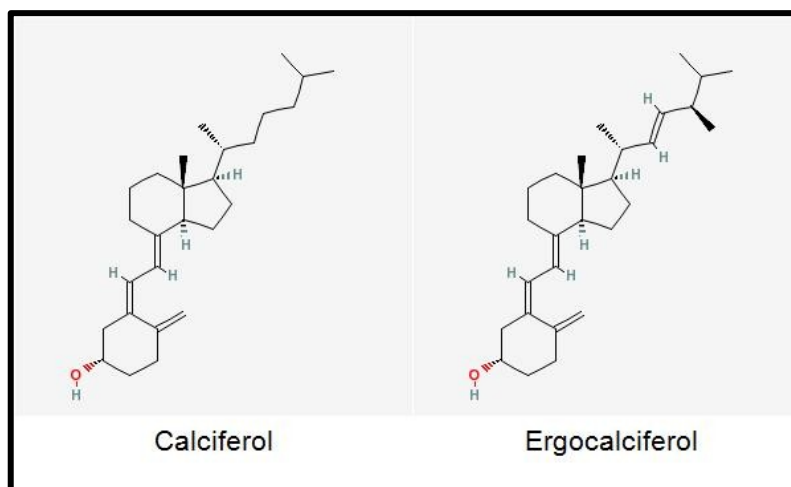


Abbildung 2: Chemische Strukturformel der beiden Vitamin D-Derivate⁴¹

1.4 Vitamin D – Quellen

1.4.1 Nahrung

Vitamin D kann über die Nahrung aufgenommen werden. Vitamin D pflanzlichen Ursprungs liegt als Vitamin D₂, tierischen Ursprungs als Vitamin D₃ vor. Es gibt jedoch nur wenige Vitamin D-reiche Nahrungsmittel, wie beispielsweise fettreiche Meeresfische (Lachs, Sardinen, Makrelen), Lebertran, Eier und Champignons. In den vereinigten Staaten werden bestimmte Lebensmittel, wie Milchprodukte und Zerealien, mit Vitamin D versetzt, während in den meisten europäischen Ländern Nahrungsmittel mit Vitamin D-Zusatz verboten sind (Tab.1). Hier gewinnen Nahrungsergänzungsmittel (reine Vitamin D-Präparate, Multivitaminpräparate) als enterale Vitamin D-Quelle an Bedeutung.⁴²

Quelle	Vitamin D-Gehalt
Lebertran, 1 Esslöffel	1360 IE
Lachs, gekocht, 100 g	360 IE
Milch, angereichert, 1 Tasse	100 IE
Ei (im Eigelb)	20 IE
Margarine, angereichert, 1 Esslöffel	60 IE
Leber, Rindfleisch, gekocht, 100 g	15 IE

Tabelle 1: Vitamin D-Gehalt einiger ausgewählter Nahrungsmittel [modifiziert nach ⁴³]

1.4.2 Sonne

Die Sonne dient dem Menschen als wichtigste Vitamin D-Quelle, da die im Sonnenlicht vorhandene UVB-Strahlung (290-315 nm) die Vitamin D-Synthese in der Haut bewirkt. Der Großteil des humanen Vitamin D-Bedarfs (80 – 90%), wird durch Biosynthese in der Haut unter UVB-Licht-Exposition gedeckt. Als Endprodukt dieser Photosynthese entsteht das Vitamin D₃, welches jedoch selbst noch nicht biologisch aktiv ist.³³

1.4.2.1 Photochemische Synthese des Vitamin D₃

Ausgangspunkt der Vitamin D₃ – Biosynthese in der Haut ist das Molekül 7-Dehydrocholesterol (7-DHC), welches in der Leber unter dem Einfluss des Enzyms Cholesteroldehydrogenase aus Cholesterin entsteht. 7-DHC gelangt über die Zirkulation, wo es aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften vorwiegend an Transportproteine gebunden ist, in die Keratinozyten der Haut. Man findet es dort in großen Mengen als Bestandteil der Plasmamembranen der Keratinozyten im Stratum basale und Stratum spinosum der Epidermis. Unter Einfluss von Sonnenlicht absorbiert 7-DHC die UVB-Strahlung. Diese Energieabsorption führt zu einer Ringöffnung des B-Ring zwischen dem C₉ und dem C₁₀-Atom wodurch Prävitamin D₃ entsteht, welches thermodynamisch instabil ist. Es folgt eine thermal induzierte Umwandlung von Prävitamin D₃ zu Vitamin D₃. Während dieses Transformierungsprozesses erfolgt eine Translokation des Vitamin D₃ von der Plasmamembran der Hautzelle in den Extrazellularraum. Im dermalen Kapillarbett wird Vitamin D₃ an DBP gebunden und gelangt so in die Blutzirkulation (Abb.3).^{33,37}

1.4.2.2 Photochemische Regulation der Vitamin D3-Synthese

Selbst eine exzessive Sonnenbestrahlung kann keine Vitamin D-Intoxikation zur Folge haben. Während der Sonnenlichtexposition werden ca. 10-15% der initialen kutanen Konzentration von 7-DHC innerhalb weniger Minuten zu Prävitamin D3 umgewandelt. Diese Menge an Prävitamin D3 bleibt auch bei weiterer Sonnenbestrahlung in einem konstanten Gleichgewicht, da das photolabile Prävitamin D3 selbst UV-B absorbiert, was wiederum eine Umwandlung in biologisch inaktive Isomere (Lumisterol und Tachysterol) zur Folge hat.

Auch Vitamin D3 ist photolabil. Gelangt es nicht sofort nach seiner Entstehung in die Zirkulation entstehen daraus biologisch inaktive Photoprodukte (Abb.3).

Das in der Basalschicht der Haut vorhandene Melanin ist ein natürlicher Sonnenschutz. Es schützt die Haut vor einem Übermaß an UV-Strahlung, indem es diese absorbiert. Als Resultat steht weniger UV-B für die Synthese von Prävitamin D3 zur Verfügung.²¹

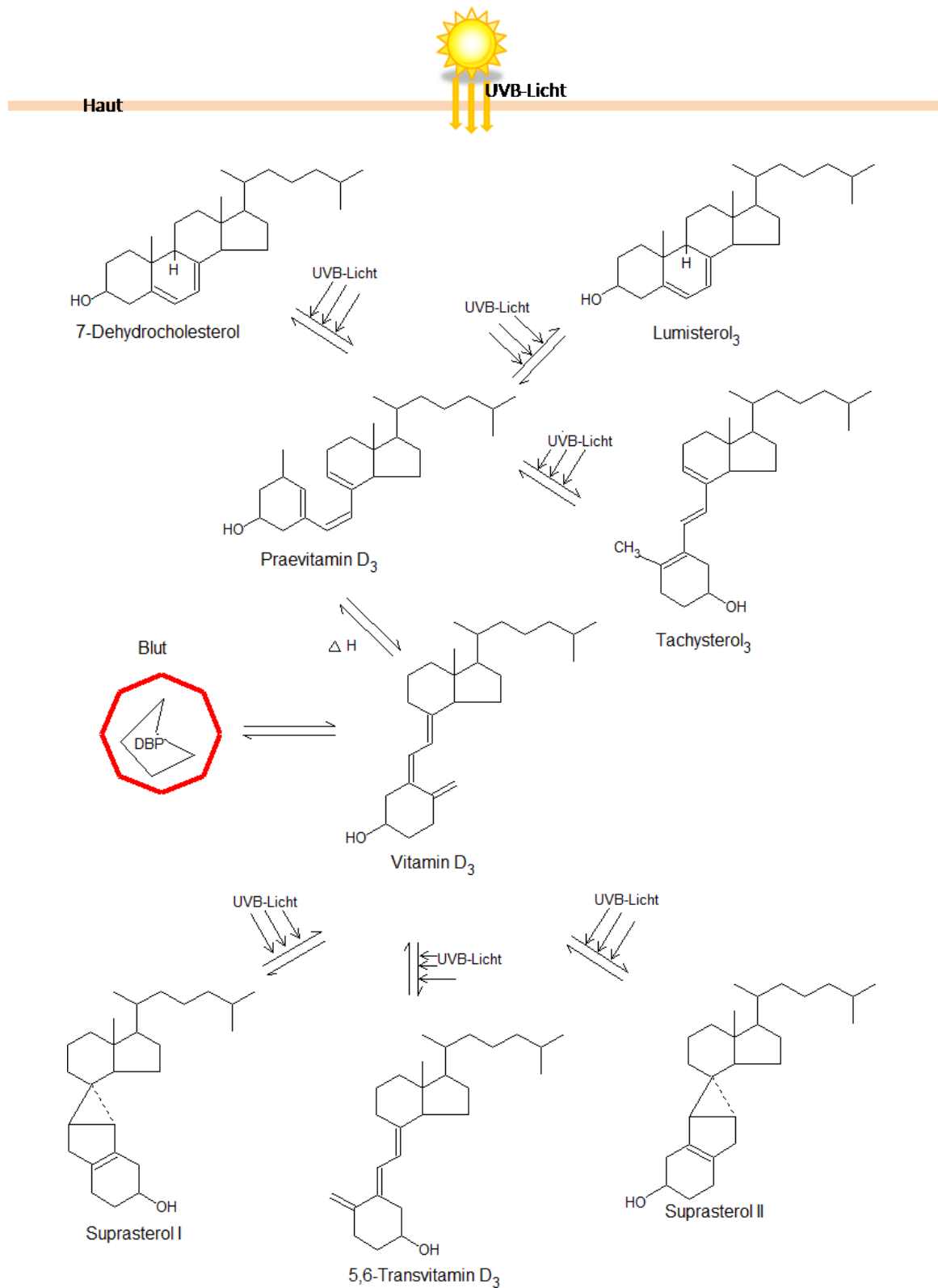


Abbildung 3: Photosynthese von Vitamin D3 in der Haut [modifiziert nach ²¹]

1.5 Vitamin D – Stoffwechsel

Vitamin D ist biologisch inaktiv. Damit es biologische Aktivität erlangt sind noch weitere Umwandlungen erforderlich. Da Vitamin D und seine Metaboliten lipophile Moleküle sind erfolgt der extrazelluläre Transport gebunden an Plasmaproteine. Das wichtigste Transportprotein ist das Vitamin-D-bindende-Protein (DBP), ein α -Globulin, welches in der Leber synthetisiert wird.

Über die Nahrung zugeführtes Vitamin D wird von den Chylomikronen aufgenommen und über das lymphatische System in den venösen Blutkreislauf transportiert. Vitamin D, das aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert oder in der Haut synthetisiert wird, kann, wenn es im Überschuss vorliegt, vorübergehend im Fettgewebe gespeichert und bei Bedarf in die Zirkulation freigesetzt werden. Über die Zirkulation gelangt Vitamin D schließlich auch gebunden an DBP in die Leber. Hier erfolgt der erste Schritt der biologischen Aktivierung, die Hydroxylierung des Vitamin D an der Position 25 des Moleküls und es entsteht 25(OH)D (Calcidiol).⁴² Diese Umwandlung wird durch mehrere hepatische Cytochrom-P450-verwandte Enzyme katalysiert. Die 25-Hydroxylierung ist nicht streng reguliert. 25(OH)D ist die vorherrschende zirkulierende und dominante Speicherform im Körper. Mit über 80% ist der Großteil dieses Metaboliten an DBP, ein geringerer Teil an Albumin gebunden und nur 0,03% liegen in freier Form vor. Die Halbwertszeit beträgt 2-3 Wochen.⁴⁰ Nach dem Aktivierungsschritt in der Leber wird 25(OH)D entweder im Fettgewebe zwischengespeichert oder gelangt als 25(OH)D-DBP-Komplex über den Blutkreislauf in die Niere. Hier findet durch einen weiteren Hydroxylierungsschritt die endgültige Aktivierung statt: Nach glomerulärer Filtration wird der 25(OH)D-DBP-Komplex im proximalen Tubulus durch Megalin vermittelte Endozytose reabsorbiert. 25(OH)D wird intrazellulär freigesetzt und es folgt eine zweite Hydroxylierung an der Position 1 zu 1,25(OH)₂D (Calcitriol). Das 1,25(OH)₂D ist der biologisch aktivste Vitamin D-Metabolit, wobei das katalysierende Enzym die 1 α -Hydroxylase ist (Abb.4).

Auch andere Zelltypen können unter bestimmten Bedingungen (Schwangerschaft, chronisches Nierenversagen, Sarkoidose, Tuberkulose, granulomatöse

Erkrankungen, rheumatoide Arthritis) 1,25(OH)₂D synthetisieren und so zu einer Erhöhung des Blutspiegels desselben beitragen. Diese extrarenal gebildeten aktiven Metaboliten haben jedoch primär autokrine und parakrine Funktionen. Gewebe bzw. Zellen in denen die 1α-Hydroxylase nachgewiesen wurde sind unter anderem Prostata, Brust, Kolon, Lunge, β-Zellen des Pankreas, Monozyten und Zellen der Nebenschilddrüse.

Die renale 1α-Hydroxylase-Aktivität hingegen ist streng reguliert. Zu den wichtigsten Regulatoren zählen Kalzium, Parathormon (PTH), Phosphat, FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23) und 1,25(OH)₂D.

Mit der Nahrung zugeführtes Kalzium beeinflusst die Enzymaktivität der 1α-Hydroxylase auf zwei Wege, direkt durch Änderungen des Serumkalziumspiegels und indirekt über das Parathormon.

PTH selbst hat direkten Einfluss auf die 25(OH)D-1α-Hydroxylase-Aktivität und zählt neben dem Phosphat zu den stärksten Enzyminduktoren.

Niedrige Phosphatspiegel führen unabhängig von PTH und Kalzium zu einer Enzymaktivierung. Eine wichtige Rolle spielen hier die erst seit einigen Jahren bekannten Phosphatonine mit FGF-23 als Hauptvertreter.

1,25(OH)₂D selbst reguliert die Aktivität des renalen Enzyms über eine negative Feedback-Wirkung.

Die Regulation der extrarenalen 1α-Hydroxylase findet vorwiegend auf lokaler Ebene statt und ist mit jener in der Niere nicht vergleichbar.⁴⁴

Die Inaktivierung von 1,25(OH)₂D erfolgt in den Zielzellen überwiegend durch eine dritte Hydroxylierung an Position 24. Das katalysierende Enzym ist die 24-Hydroxylase, welche in den meisten Geweben vorkommt. 1,25(OH)₂D ist der wichtigste Enzyminduktor der 24-Hydroxylase. Es fördert somit seine eigene Inaktivierung und begrenzt dadurch seine biologische Wirkung. Die polaren Metaboliten des 1,25(OH)₂D werden über die Galle ausgeschieden und unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf.⁴⁰

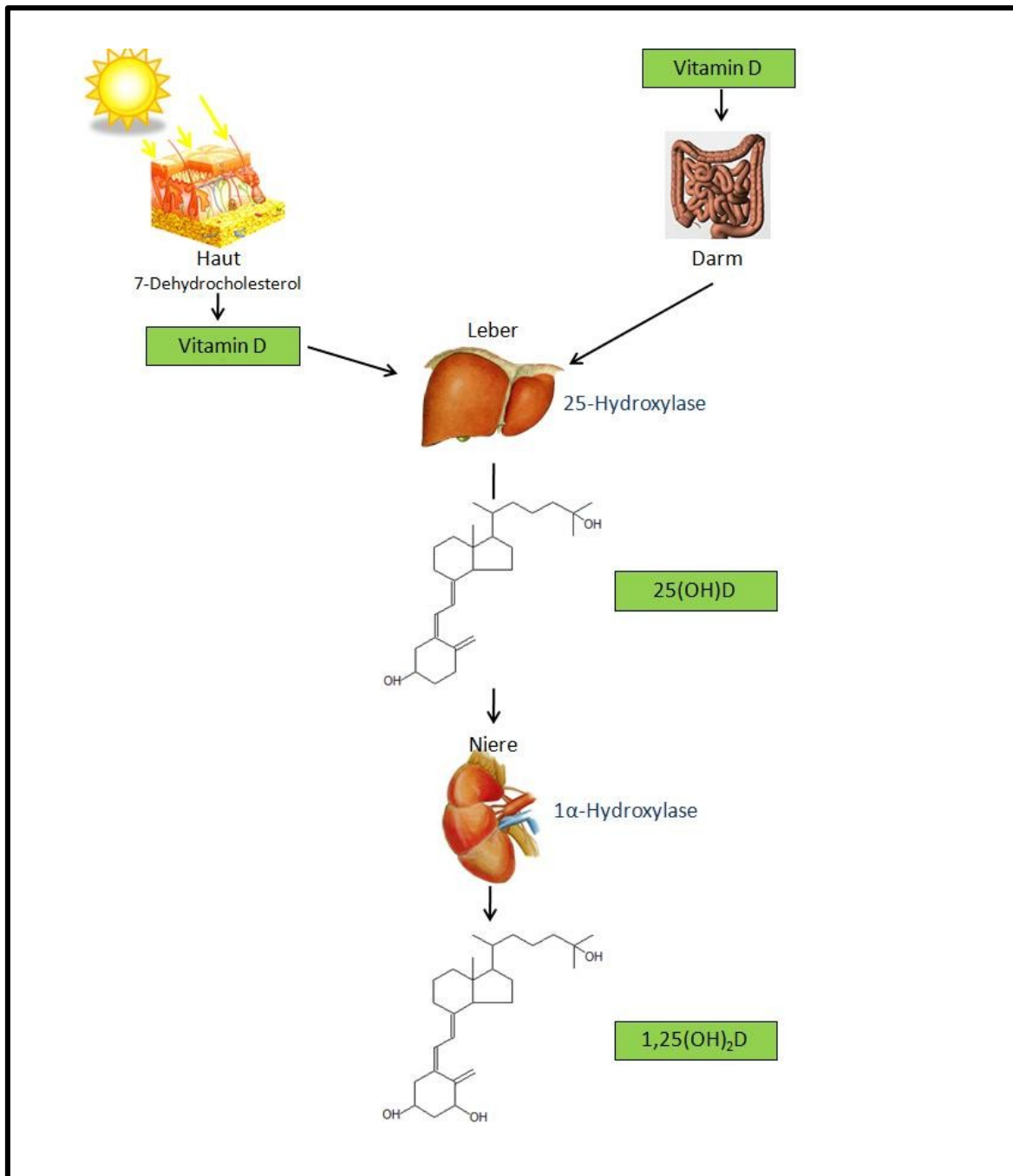


Abbildung 4: Synthese und metabolische Aktivierung von Vitamin D3 [modifiziert nach ³²]

1.6 Genomische und nicht-genomische Effekte des Vitamin D

Die molekularen Mechanismen der Vitamin D-Funktion umfassen genomische und nicht-genomische Effekte. Genomische Wirkungen von 1,25(OH)₂D werden, wie für andere Steroidhormone auch, über die Bindung an einen spezifischen intrazellulären Rezeptor, den Vitamin D-Rezeptor (VDR), vermittelt und wirken durch Änderung der Transkription von Zielgenen. Neben diesem genomischen Wirkprinzip hat man in verschiedenen Geweben Effekte von 1,25(OH)₂D beobachtet, die binnen Minuten eintreten und somit nicht auf die Änderung der Genexpression beruhen können (nicht-genomische Effekte). Die exakte Rolle vom VDR beim Zustandekommen nicht-genomischer Effekte bzw. der Einfluss von nicht-genomischen Effekte auf genomische Wirkungen ist noch nicht geklärt.⁴⁴ Rasch ablaufende nicht-genomische und längerfristige Wirkungen müssen sich jedoch nicht gegenseitig ausschließen. Es gibt Hinweise in der Literatur, dass eine Synergie dieser Effekte besteht.⁴⁵

1.6.1 Genomische Wirkungen des Vitamin D: Der Vitamin D-Rezeptor

Der VDR gehört wie der Schilddrüsenhormonrezeptor, die Retinoidrezeptoren und die Peroxisomen-Proliferator-Activated-Rezeptoren zur Superfamilie der nukleären Rezeptoren. Im Gegensatz zu seinen verwandten Rezeptoren ist vom VDR nur eine Isoform bekannt.⁴⁰ Die meisten Zellen und Gewebe des Körpers exprimieren den VDR⁴⁵, wobei er vor allem im Zytoplasma der Zellen nachweisbar ist. Der VDR entspricht in seiner Funktion einem liganden-aktivierbaren Transkriptionsfaktor: Nach Bindung von 1,25(OH)₂D kommt es zu einer Heterodimerisierung mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR). Das RXR-VDR Heterodimer gelangt in den Zellkern, wo es an bestimmte DNS-Bereiche, sogenannte „Vitamin D Responsive Elements“ (VDREs), bindet. Die VDREs befinden sich in der Promotorregion von Zielgenen, die durch die Bindung des RXR-VDR-Komplexes entweder vermehrt oder vermindert transkribiert werden. Eine Reihe zusätzlicher Transkriptionsfaktoren, sogenannte Korepressoren und

Koaktivatoren, können ebenfalls an das RXR-VDR-Heterodimer binden und sind an der Suppression oder Induktion der Gentranskription beteiligt.⁴⁴

Die Affinität des VDR gegenüber 1,25(OH)₂D ist nur um das 100-500 fache höher als gegenüber 25(OH)D, während hingegen die Serumkonzentration von 1,25(OH)₂D um das 500-1000 fache niedriger ist als von 25(OH)D. Des Weiteren hat DBP eine höhere Affinität zu 25(OH)D als zu 1,25(OH)₂D. Unter normalen physiologischen Umständen erfolgt die Rezeptor-Stimulation in erster Linie durch 1,25(OH)₂D.^{44,46}

1.6.2 Nicht-genomische Effekte von Vitamin D

Nicht-genomische Effekte von Vitamin D werden rasch über einen membrangebundenen VDR vermittelt. Innerhalb weniger Minuten kommt es zu einer Aktivierung von spezifischen intrazellulären Stoffwechselwegen.⁴⁵ Die zugrundeliegenden Mechanismen nicht-genomischer Effekte von Vitamin D sind für die meisten Zellen jedoch noch nicht bekannt. Zu den nicht-genomischen Wirkungen von 1,25(OH)₂D zählen unter anderem die rasche Stimulierung des Phosphoinositid-Stoffwechsel, der zytosolischen Kalziumspiegel, der cGMP-Spiegel, der Proteinkinase C, der MAP-Kinasen und die Förderung der Öffnung von Chloridkanälen. In Chondrozyten vermitteln nicht-genomische Effekte von 1,25(OH)₂D eine Änderung des membran Lipidumsatzes, der Prostaglandin-Produktion sowie der Proteaseaktivität. Diese Änderungen haben eine Modifizierung der Knochenmatrix und Kalzifikation zur Folge.⁴⁴

1.7 Wirkmechanismus des Vitamin D

Die zentrale Bedeutung von Vitamin D für den Mineral- und Knochenstoffwechsel ist seit langem bekannt. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ist ein wichtiger Regulator der Kalzium- und Phosphathomöostase. In diesem Zusammenhang ist $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ für die Aufrechterhaltung eines gesunden Skeletts essentiell. Der Knochen ist ein dynamisches Gewebe und befindet sich zeit seines Lebens in einem ständigen Umbau. Er besteht aus einem zellulären und extrazellulären Anteil. Zu den zellulären Komponenten zählen die Osteoblasten, Osteozyten, Lining-Zellen und Osteoklasten. Die Aufgabe der Osteoblasten ist die Synthese und Mineralisierung der Knochenmatrix. Ihre Gegenspieler sind die Osteoklasten, die den Knochen abbauen. Osteozyten differenzieren sich aus Osteoblasten, nachdem sie sich selbst in die Knochenmatrix eingemauert haben. Sie sind die im Knochen am häufigsten vorkommenden Zelltypen und gelten als Mechanosensoren im kybernetischen System des Knochen-Mechanostats. Die Lining-Zellen entstehen ebenfalls aus ausdifferenzierten Osteoblasten. Sie befinden sich an der Knochenoberfläche, sind jedoch in ihrer Funktionen noch nicht restlos geklärt. Der extrazelluläre Anteil des Knochens besteht aus einer soliden anorganischen Matrix (Mineralphase) und einer elastischen organischen Matrix, welche größtenteils (bis zu 95%) aus Typ-I-Kollagen besteht. Die mineralische Phase des Knochens besteht aus Kalzium und Phosphat und ist am besten als gering kristallisiertes Hydroxylapatit zu charakterisieren. Das Knochengewebe ist auf die Verfügbarkeit von Kalzium und Phosphat zur Erhaltung stabiler, mechanisch belastbarer Knochensubstanz angewiesen. Ein erwachsener Mensch hat normalerweise 1 bis 2 kg Kalzium im Körper, davon liegen mehr als 99% in Form von Hydroxylapatit im Skelett vor. Kalzium gibt dem Knochen seine mechanische Festigkeit. Weiters dient das Knochenkalzium als Reservoir für die Aufrechterhaltung der extrazellulären Kalziumkonzentration.⁴⁰ Nur circa 1% des Kalziums befindet sich im Extrazellularraum. Etwa 45% des Serumkalziums sind in Form von freien Ionen vorhanden (biologisch aktive Fraktion), rund 45% sind an Eiweiß gebunden, überwiegend an Albumin (4/5), aber auch an Globulin (1/5), die restlichen 5% des Serumkalziums bilden lose Komplexe mit Bikarbonat, Zitrat und Phosphat.⁴⁷ Da

Kalzium für viele Zellfunktionen (neuromuskuläre Aktivierung, Sekretion, Signalübertragung) von essentieller Bedeutung ist, wird die extrazelluläre Konzentration des ionisierten Kalziums in einem engen Bereich konstant gehalten. Die intestinale Kalziumaufnahme erfolgt sowohl passiv, als auch aktiv. Die passive Kalziumresorption macht circa 5% der täglichen Kalziumaufnahme aus. 1,25(OH)₂D reguliert den aktiven Transport.⁴⁰ Optimale Vitamin D-Spiegel führen zu einer Absorption von Kalzium aus der Nahrung bis hin zu circa 30%. In Phasen mit erhöhtem Kalziumbedarf (Wachstum, Schwangerschaft, Laktation) können über Induktion der 1 α -Hydroxylase sogar 60-80% des Kalziums aus dem Dünndarm aufgenommen werden. Besteht jedoch ein Vitamin D-Mangel, sinkt die Kalziumresorption auf 10 bis 15%.³³ In der Niere fördert Vitamin D die Kalziumrückresorption. Von dem circa 600g im Körper enthaltenen Phosphats befinden sich 85% im Knochen. Phosphat wird zu 65% im Dünndarm absorbiert, konträr zu Kalzium auch bei einem bestehenden Vitamin D-Defizit. Aktive 1,25(OH)₂D-abhängige Transportmechanismen steigern die intestinale Phosphatresorption auf 85 bis 90%.⁴⁰

Die klassischen Wirkmechanismen von 1,25(OH)₂D mit dem Ziel der Aufrechterhaltung einer normalen Mineral- und Knochenhomöostase werden auf Niere, Darm, Nebenschilddrüse und Knochen ausgeübt.

Neben den am Knochen- und Mineralstoffwechsel beteiligten Geweben exprimieren die meisten Zellen und Geweben den VDR. Diese nicht-klassischen Wirkmechanismen von 1,25(OH)₂D sind erst teilweise geklärt und stehen zur Zeit im Fokus wissenschaftlicher Forschung.

1.7.1 Klassische Wirkmechanismen von 1,25(OH)₂D

Die Wirkungen von 1,25(OH)₂D sind insbesondere in den am Mineralstoffwechsel beteiligten Geweben (Intestinum, Knochen, Nebenschilddrüse und Niere) erforscht.

1.7.1.1 Darm

Die aktive intestinale Kalziumaufnahme erfolgt apikal vorwiegend über den epithelialen Kalziumkanal TRPV6 (Transient Receptor Potential Vanilloid), aber auch über TRPV5. Danach bindet Kalzium an das zytosolische kalziumbindende Protein Calbindin 9K (CaBP9K). Dieses Protein fungiert als Transportprotein und befördert Kalzium auf die andere Seite der Zelle. Die basolateral vorkommende Plasmamembran Ca²⁺-ATPase (PMCA1b) und der Natrium-Kalzium-Austauscher (NCX1) gewährleisten den Übertritt von Kalzium in den Blutkreislauf. 1,25(OH)₂D induziert sowohl TRPV5 und TRPV6, als auch CaBP und PMCA1b (Abb.5). Die initiale Kalziumaufnahme ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der intestinalen Kalziumabsorption, und ist in hohem Maße Vitamin D abhängig. Man findet eine reduzierte Expression von TRPV5 und TRPV6 Kanälen bei VDR-Knockout-Mäusen und im Gegensatz dazu, eine Hochregulation der mRNA-Spiegel für beide Kanäle bei Wildtyp-Mäusen nach 1,25(OH)₂D-Supplementation. Es scheint, dass rasche nicht-genomische Effekte von 1,25(OH)₂D einen Anstieg sowohl der vesikulären als auch parazellulären Kalziumresorption vermitteln. Die tatsächliche Beteiligung dieser nicht-genomischen Effekte bei der intestinalen Kalziumabsorption in vivo wird jedoch kontrovers diskutiert.⁴⁴

Die intestinale Phosphatresorption kann durch aktive 1,25(OH)₂D-abhängige Transportmechanismen gesteigert werden. Dies erfolgt unter Einbeziehung von Na⁺/PO₄²⁻-Kotransportproteinen, die Phosphat gegen einen elektrochemischen Gradienten im Darm bewegen.⁴⁰ 1,25(OH)₂D stimuliert die Expression des Na-P_i-Kotransporters. Weiters führt Calcitriol über eine Änderung der Zusammensetzung der Plasmamembran von Enterozyten zu einem Anstieg der Fluidität und der

Phosphataufnahme. Über die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen der Extrusion von Phosphat über die basolaterale Membran in die Zirkulation weiß man bis dato jedoch noch wenig.⁴⁴

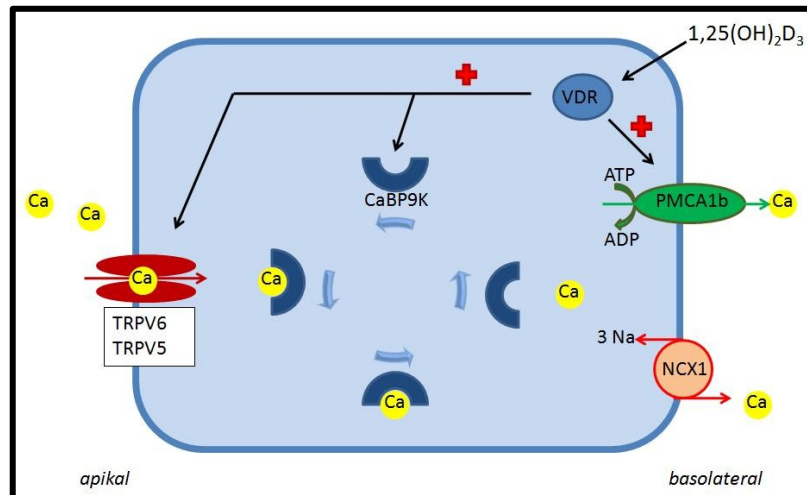


Abbildung 5: Regulation des intestinalen epithelialen Kalziumtransportes durch 1,25(OH)2D⁴⁸ [modifiziert nach ⁴⁸] Ca (Calcium), TRPV 5/6 (Transient Receptor Potential Vanilloid 5/6), CaBP9K (Calbindin 9K), ATP (Adenosintriphosphat), ADP (Adenosindiphosphat), PMCA1b (Ca²⁺-ATPase), NCX1 (Natrium-Kalzium-Austauscher), Na (Natrium), VDR (Vitamin D-Rezeptor).

1.7.1.2 Knochen

Wie bereits erwähnt ist die am besten untersuchte Wirkung von Vitamin D seine Rolle in der Aufrechterhaltung der physiologischen extrazellulären Konzentrationen von Kalzium und Phosphat. Über die Bereitstellung von Kalzium und Phosphat hat Vitamin D indirekt Einfluss auf die Knochenmineralisation und ist somit für die Entwicklung und Aufrechterhaltung eines mineralisierten Skelettsystems essentiell. Erkrankungen des Knochens, die auf eine gestörte Mineralisation, beruhen sind die Rachitis und Osteomalazie.

Ein Vitamin D-Mangel vor dem Epiphysenschluss führt bei Kindern zum Krankheitsbild der Rachitis. Die Rachitis bezeichnet eine gestörte Mineralisation der Grundsubstanz des wachsenden Knochens infolge des unzureichenden Kalzium- bzw. Phosphatangebotes. Als Erstmanifestation der im Vordergrund

stehenden Skelettveränderungen gelten eine Kraniotabes, später das Caput quadratum (durch Abflachung des Hinterhaupts und Epiphysenbildung im Bereich der Ossa frontale et parietalia) sowie Auftreibungen der metaphysären Wachstumszonen und becherförmige Erweiterungen der distalen Enden der Röhrenknochen (durch Störungen des Knorpelabbaus und Anlagerung von nicht verkalktem Osteoid), an den Rippen als sogenannter rachitischer Rosenkranz und an den inneren Fussknöcheln als sogenannte Doppelknöchel (Marfan-Zeichen) sichtbar. Am übrigen Skelett findet man weitere Knochenverformungen (u.a. Beckendeformierung, Kyphose, Glockenthorax, Pectus carinatum, Beinverkrümmungen) (Abb.6).

Ein Vitamin D-Mangel mit konsekutiver Hypokalzämie und -phosphatämie verursacht bei Erwachsenen eine Osteomalazie. Dieses Krankheitsbild zeichnet sich durch eine erhöhte Weichheit und Verbiegungstendenz der Knochen aufgrund mangelhaften Einbaus von Mineralstoffen in die normal oder überschießend gebildete Knochenmatrix aus.⁴⁹ Sie ist das der Rachitis entsprechende Krankheitsbild bei Erwachsenen und tritt bei einem Vitamin D-Mangel nach dem Epiphysenschluss auf. Klinisch leiden die Betroffenen an diffusen Skelettschmerzen und Knochenverbiegungen.⁴⁷

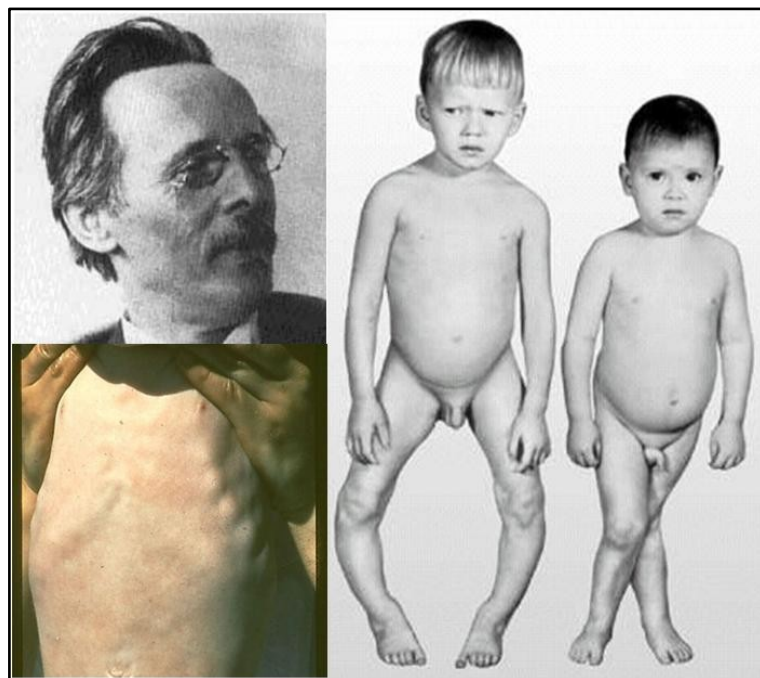


Abbildung 6: Typische Veränderungen bei Rachitis (Caput quadratum, rachitischer Rosenkranz, Knochendeformitäten) [modifiziert nach ^{50,51,52}]

Die Effekte des Vitamin D-Mangels auf den Knochen können in vivo größtenteils mittels Verabreichung von Kalzium und Phosphat korrigiert werden. Es gibt zunehmend Hinweise, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ beim normalen Knochenstoffwechsel eine direkte Rolle bei der Regulation der Knochenzellaktivität spielt, welche unabhängig von den intestinalen und renalen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Wirkungen sind. Experimentelle Untersuchungen an Tiermodellen mit Ausschaltung der Gene für die 1α -Hydroxylase und den VDR zeigten, dass die Effekte auf die Knochenmineralisation profund sind. Die einzelnen Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Vitamin D nicht nur über die Aufrechterhaltung der Kalzium- und Phosphathomöostase für den Knochen wichtig ist, sondern ein intaktes Vitamin D-Signalisierungssystem notwendig für die Aufrechterhaltung einer optimalen skelettalen Gesundheit ist. Wahrscheinlich ist, dass zusätzlich zu den endokrinen Funktionen von Vitamin D auch diskrete autokrine und parakrine Funktionen von Vitamin D existieren, welche regulierenden Einfluss auf das Remodeling haben.⁵³ Das Remodeling beginnt mit der Rekrutierung von Osteoklastenvorläuferzellen. Diese verschmelzen zu mehrkernigen aktiven Osteoklasten, welche die Resorption vermitteln. In der Umkehrphase verlassen die Osteoklasten die Resorptionsstelle und die Osteoblastenvorläuferzellen wandern ein. Damit beginnt die Formations- und Mineralisationsphase: Osteoblasten lagern Osteoid ab, das später mineralisiert wird. Bei der Mineralisation gehen ca. 15% der Osteoblasten in das Stadium des Osteozyten über (Abb. 7).⁴⁰

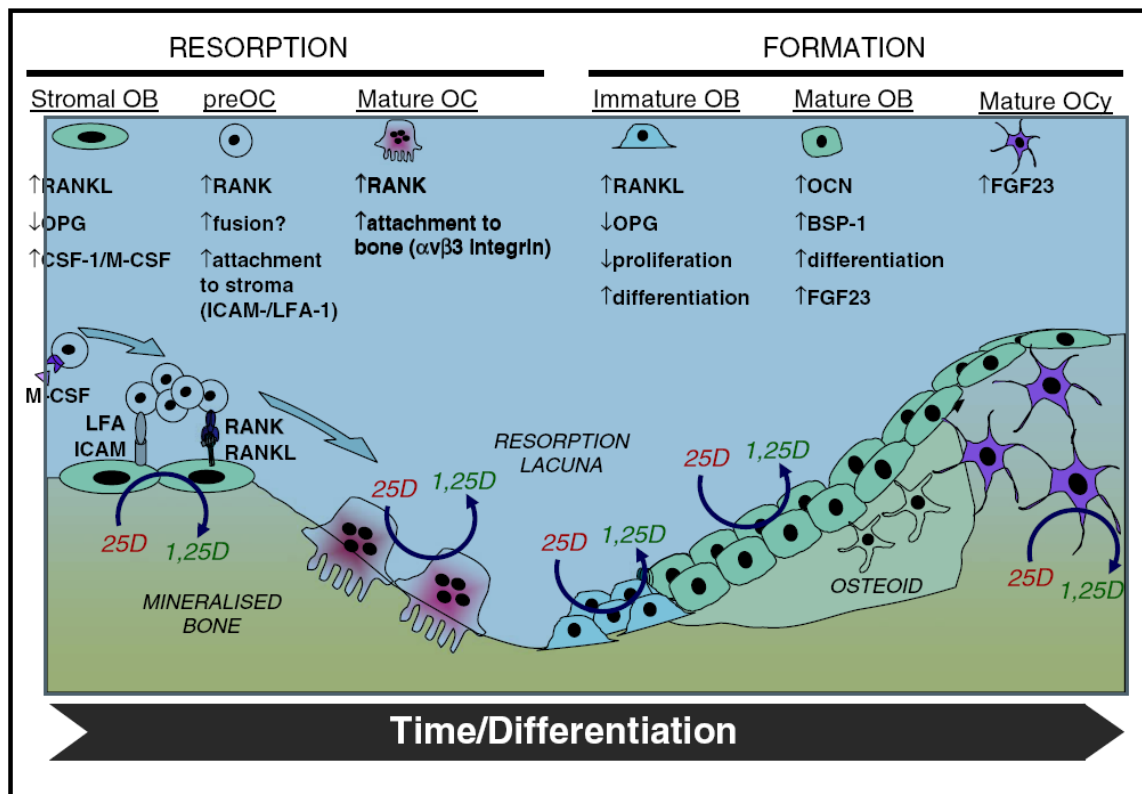


Abbildung 7: Potentielle Effekte des 25(OH)D-Metabolismus auf die Knochenzellen im Rahmen einer Knochenumbaueneinheit (Bone remodeling unit).⁵³

preOC (Osteoklastenvorläuferzellen). Mature OC (reife Osteoklasten), Immature OB (Osteoblastenvorläuferzellen), Mature OB (reife Osteoblasten), Mature OCy (Osteozyten), RANK(L) [Receptor Activator of NF- κ B (Ligand)], OPG (Osteoprotegerin), CSF-1 (Colony Stimulating Factor 1); M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor), ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1), LFA-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen 1), OCN (Osteocalcin), BSP-1 (TGF- Beta Signaling Protein 1), FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23), 25D (25-Hydroxyvitamin D), 1,25D (1,25-Dihydroxyvitamin D).

Im Rahmen dieser Diplomarbeit werden nur einige der zahlreichen Effekte von 1,25(OH)₂D auf die Knochenzellbiologie besprochen. Der VDR wird von den Osteoblasten exprimiert und reguliert die Expression von Genen in diesem Zelltyp. Hierzu zählen Gene für Matrixproteine des Knochens, Osteokalzin, Osteopontin, die durch 1,25(OH)₂D hochreguliert werden, und Typ-I-Kollagen, welches runterreguliert wird. Zudem induziert 1,25(OH)₂D die Expression des RANK-Liganden (RANK-L). Der RANK-L wird an der Oberfläche von Osteoblastenvorläuferzellen exprimiert. In einem interaktiven interzellulären Prozess bindet RANK-L an den RANK-Rezeptor auf der Oberfläche der

Osteoklasten-Progenitor-Zellen und triggert dadurch eine Signalkaskade, die eine Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten zur Folge hat. Osteoprotegerin (OPG), ein löslicher Attrappenrezeptor, der von den Osteoblasten produziert wird, kann ebenfalls den RANK-L binden und inhibiert so den gesamten RANK-L-induzierten Prozess (Differenzierung, Fusion und Aktivierung von Osteoklasten).⁴⁰ OPG wird durch 1,25(OH)₂D inhibiert (Abb.8)⁵⁴, wodurch 1,25(OH)₂D indirekt die Knochenresorption induziert und steigert.

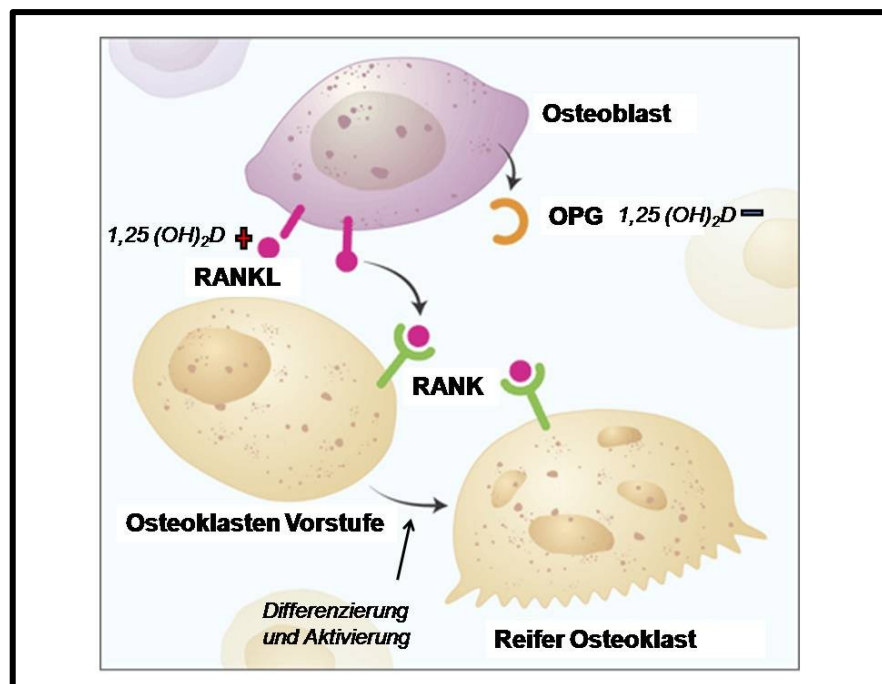


Abbildung 8: Die Rolle von 1,25(OH)₂D im RANK/RANK-L/OPG-System [modifiziert nach ⁵⁵] RANK (Receptor Activator of NF-κB), RANK-L (Receptor Activator of NF-κB Ligand), OPG (Osteoprotegerin).

1.7.1.3 Nebenschilddrüsen

Der VDR wird auch in der Nebenschilddrüse exprimiert. Das endokrine Vitamin D-System ist ein potenter Modulator der Nebenschilddrüsenfunktion. Ein Vitamin D-Mangel führt zu einer Nebenschilddrüsenhyperplasie mit konsekutiv gesteigerter PTH-Synthese und -Sekretion. 1,25(OH)₂D wirkt antiproliferativ auf die Zellen der

Nebenschilddrüse und ist ein starker Suppressor der PTH-Gentranskription. Diese Wirkungen von 1,25(OH)₂D an den Nebenschilddrüsen sind die wesentliche Grundlage des weitverbreiteten Einsatzes der Substanz in Prophylaxe und Therapie des sekundären Hyperparathyroidismus bei Niereninsuffizienz.⁴⁰ Zusätzlich zu den oben genannten Effekten reguliert 1,25(OH)₂D den VDR-Gehalt in den Nebenschilddrüsen und damit die Antwort der Nebenschilddrüsen auf den individuellen Kalziumspiegel. Über eine vermehrte Expression der mRNA-Spiegel, eventuell auch sekundär über einen Anstieg des Serumkalziums, sowie durch einen ligandenabhängigen Schutz des VDR vor proteosomaler Degradation, induziert 1,25(OH)₂D eine Zunahme der VDR-Expression in den Nebenschilddrüsen. Eine weitere Wirkung von 1,25(OH)₂D ist die Induktion der Transkription des Kalzium-Sensing-Rezeptor-Gens.⁴⁴ Der Kalzium Sensing Rezeptor (CaSR) gehört zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Man findet ihn auf der Oberfläche der Hauptzellen in den Nebenschilddrüsen und er gilt als Hauptregulator der PTH-Sekretion. Die Serumkonzentration von Kalzium in der Extrazellulärflüssigkeit reguliert über den CaSR die PTH-Sekretion.⁴⁰

1.7.1.4 Niere

Die wichtigste endokrine Wirkung des 1,25(OH)₂D in der Niere ist die Kontrolle seiner eigenen Homöostase. 1,25(OH)₂D supprimiert die 1 α -Hydroxylase und führt gleichzeitig zu einer Stimulation der 24-Hydroxylase. Des Weiteren ist 1,25(OH)₂D fähig die Expression von Megalin, einem Endozytoserezeptor, der an der Aufnahme des 25(OH)D-DBP-Komplexes in den proximalen Tubulus beteiligt ist, zu induzieren und es ist sehr wahrscheinlich, dass 1,25(OH)₂D über diesen Mechanismus auch seine eigene Homöostase reguliert.⁴⁴

Die Niere hat eine essentielle Rolle in der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase. Hierbei spielen unter anderem PTH, 1,25(OH)₂D, und ionisiertes Serumkalzium selbst (über den in den Nieren vorkommenden CaSR) eine wichtige Rolle. Zirka 98% des glomerulär filtrierte Kalziums werden tubulär rückresorbiert, der Rest wird mit dem Urin ausgeschieden. Der Großteil der Rückresorption findet im proximalen Tubulus (65%) und im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (20%) statt. Die Rückresorption in diesen Abschnitten

erfolgt auf parazellulärem (passivem) Weg.⁴⁰ Die restlichen 10-15% werden letztendlich in der Pars convoluta des distalen Tubulus und im Verbindungstubulus über transzelluläre (aktive) Mechanismen rückresorbiert.

Der transepitheliale Kalziumtransport ist ein dreistufiger Prozess. Zuerst gelangt Kalzium über einen epithelialen Kalziumkanal (TRPV5) in die Zelle. Im zweiten Schritt bindet Kalzium an das intrazelluläre Transportprotein Calbindin D28k (CaBP-D28K) und diffundiert zur basolateralen Membran. In einem letzten Schritt wird Kalzium über die basolaterale Membran in die Zirkulation extrudiert. Dieser Transport aus der Zelle erfolgt über die Plasmamembran Ca^{2+} -ATPase (PMCA1b) und $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschproteine (NCX1). 1,25(OH)₂D steigert die Genexpression von TRPV5, Calbindin-D28K und NCX1 (Abb.9).⁵⁶ Li et al konnte mittels DNA-Chip-Technologie bei VDR-Knockout-Mäusen 95 Zielgene, mit den unterschiedlichsten Funktionen, für den Vitamin D-Metabolismus identifizieren. Von diesen Zielgenen waren 28 up-reguliert und 67 Gene down-reguliert. Jedoch werden nicht alle Gene, für die eine Änderung der Expression gezeigt werden konnte, als direkte Zielgene für Vitamin D angesehen. Die Bedeutung dieser Ergebnisse liegt vielmehr darin, dass sie eine Basis für weitere Untersuchungen der molekularen Grundlagen der zugrundeliegenden physiologischen Anomalitäten, die mit einem Vitamin D- und VDR-Defizit assoziiert sind, liefern.⁵⁷

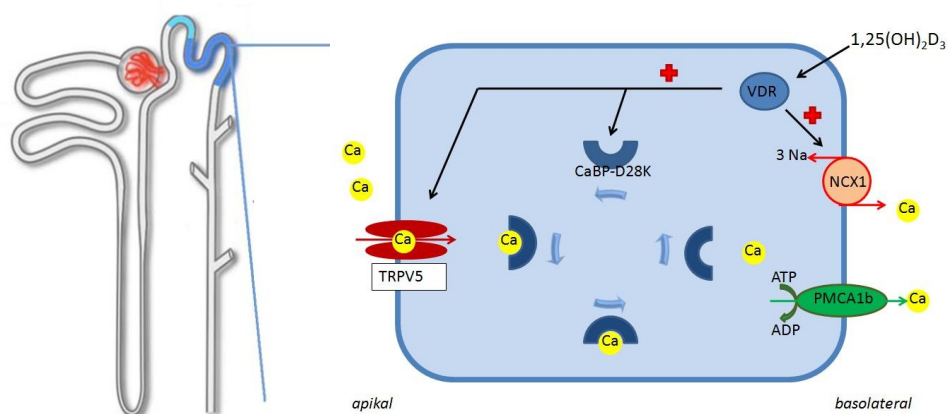


Abbildung 9: Regulation der renalen Kalziumrückresorption durch 1,25(OH)₂D [modifiziert nach ⁴⁸] Ca (Kalzium), TRPV 5 (Transient Receptor Potential Vanilloid 5), CaBP-D28K (Calbindin D28k), ATP (Adenosintriphosphat), ADP (Adenosindiphosphat), PMCA1b (Ca^{2+} -ATPase), NCX1 (Natrium-Kalzium-Austauscher), Na (Natrium), VDR (Vitamin D Rezeptor).

1.7.2 Nicht-klassische Wirkmechanismen von 1,25(OH)₂D

Eine Vielzahl von Geweben und Zellen des Körpers, die nicht am Mineralstoffwechsel beteiligt sind, exprimieren den VDR. Diese Tatsache lässt den Schluss zu, dass Vitamin D ein breites physiologisches Wirkspektrum in diversen Organen hat, respektive ein Mangel des Hormons auch in der Pathogenese diverser anderer Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt. Viele dieser Zellen und Gewebetypen exprimieren eine 1 α -Hydroxylase und sind dadurch befähigt 1,25(OH)₂D zu synthetisieren. Das auf diesem Wege entstandene 1,25(OH)₂D wirkt jedoch größtenteils auto- bzw. parakrin (Abb.10). Die Regulation der extrarenalen Synthese von 1,25(OH)₂D erfolgt vorwiegend über zellspezifische Mechanismen und ist unabhängig von der Aufrechterhaltung der Mineralhomöostase.⁵⁸ Im folgenden Abschnitt werden einige der zahlreichen nicht-klassischen Wirkmechanismen von 1,25(OH)₂D besprochen.

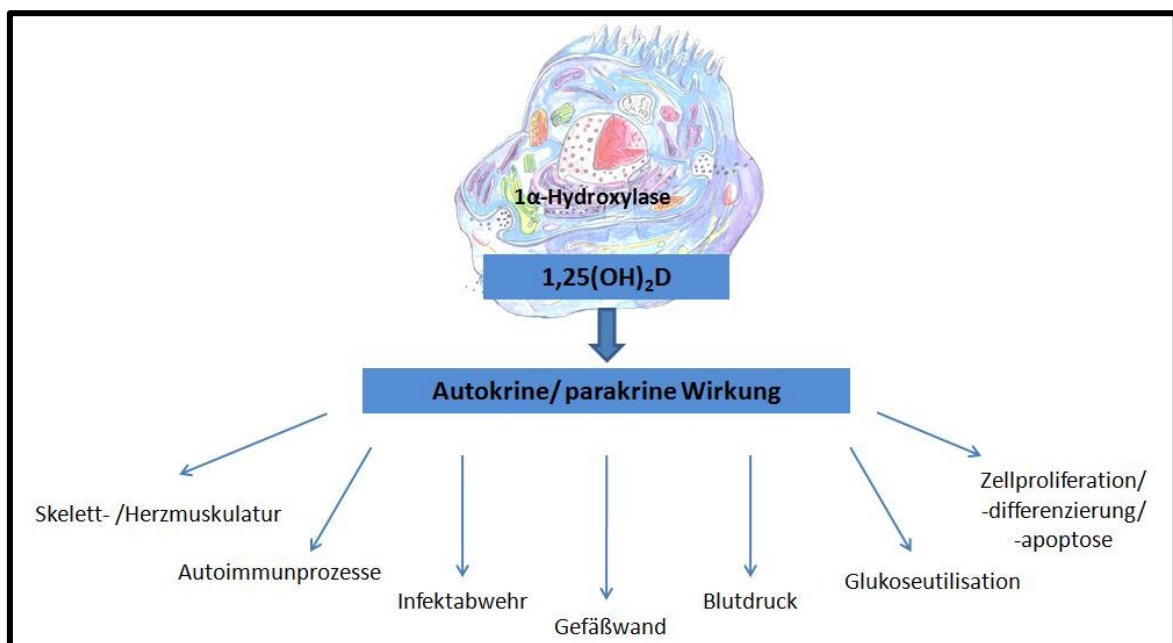


Abbildung 9: Autokrine/ parakrine Wirkungen von 1,25(OH)₂D [modifiziert nach ⁵⁹]

1.7.2.1 Wirkungen von 1,25(OH)₂D auf Zellzyklus und Apoptose

Bereits seit den frühen 40er-Jahren weiß man aus epidemiologischen Untersuchungen, dass zwischen Sonnenlicht-Exposition und Krebsinzidenz/ sowie –mortalität eine inverse Beziehung besteht. Diese Assoziation konnte bereits für einige Karzinomkrankungen (z.B. Kolon-, Mamma- und Prostatakarzinom) gezeigt werden.

Die Tatsache, dass ein Großteil des menschlichen Vitamin D-Bedarfs durch die Sonnenlicht-induzierte kutane Synthese gedeckt wird, lässt den Schluss zu, dass Vitamin D eine wichtige Rolle bei der Entstehung von malignen Zellen spielt. Die Kausalität dieser Zusammenhänge muss jedoch noch ausreichend bewiesen werden.⁵⁸

Bis dato konnte eine Vielzahl von Genen, die die Zellproliferation und –differenzierung regeln, als Zielgene für 1,25(OH)₂D identifiziert werden. Diese werden entweder direkt, über VDREs in ihrer Promoterregion, oder auf indirektem Wege von 1,25(OH)₂D beeinflusst.⁶⁰ Die zugrundeliegenden Mechanismen der antiproliferativen Effekte von 1,25(OH)₂D sind komplex und variieren mit dem Zelltyp. Zusätzlich zu seinen Wirkungen auf den Zellzyklus ist 1,25(OH)₂D auch bei der Apoptose, Angiogenese und Autophagie beteiligt.

Abbildung 11 zeigt die Vielzahl der antiproliferativen Effekte von 1,25(OH)₂D:

A: Die Suppression von Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) führt zu einer Hemmung der pro-proliferativen Ras-Signalkaskade.

B: Eine Abnahme des Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) hat sowohl eine Verminderung der ERK1/ERK2 (Extracellular signal Regulated Kinase 1/ 2) Kaskade, als auch des Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Signalweges zur Folge. Die Aktivierung des PI3K-Signalweges schützt normalerweise vor der Apoptose.

C: Die Destabilisierung der TERT (Telomerase Reverse Transcriptase)-mRNA führt zu einer Verkürzung der Telomere und zum Zelltod.

D: Die Induktion der pro-apoptotischen Gene BAX (BCL2-Associated X Protein), BAK (BCL2-Killer) und BAD (BCL2-Antagonist of Cell Death) und Suppression der

anti-apoptischen Gene BCL-2 (B-cell Lymphoma 2) und BCL-X (Apoptosis Regulator BCL-X) haben den Zelltod zur Folge. Es ist ungewiss, ob Effektorcaspasen eine Rolle bei der Apoptose spielen.

E: 1,25(OH)₂D induziert direkt die Cyclin-abhängigen Kinasen-Inhibitoren p15, p21 und p27 bzw. supprimiert cMyc (Cellular Myelocytomatosis Oncogene). Dadurch kommt es zu einer Hemmung der cyclin-abhängigen Phosphorylierung der Pocket-Proteine pRB, p107 und p130 und in weiterer Folge wird die Freilassung des E2F (Transkriptionsfaktor, der die S-Phase des Zellzyklus einleitet) verhindert. Zusätzlich kann 1,25(OH)₂D die Expression der D-Cycline und des Cyclin E supprimieren (nicht gezeigt).

F: In einigen Zellen scheint 1,25(OH)₂D die Autophagozytose zu fördern.

G: 1,25(OH)₂D kann indirekt über den TGFβ (Transforming Growth Factor β)-Signalweg p15 und p21 induzieren bzw. cMyc supprimieren.

H: Die Induktion des E-Cadherin/β-Catenin-Komplex kann über 1,25(OH)₂D erfolgen. Dadurch wird die Komplexbildung von β-Catenin mit TCF4 (Transcription Factor 4) und somit die Aktivierung von Proliferationsgenen verhindert.⁵⁸

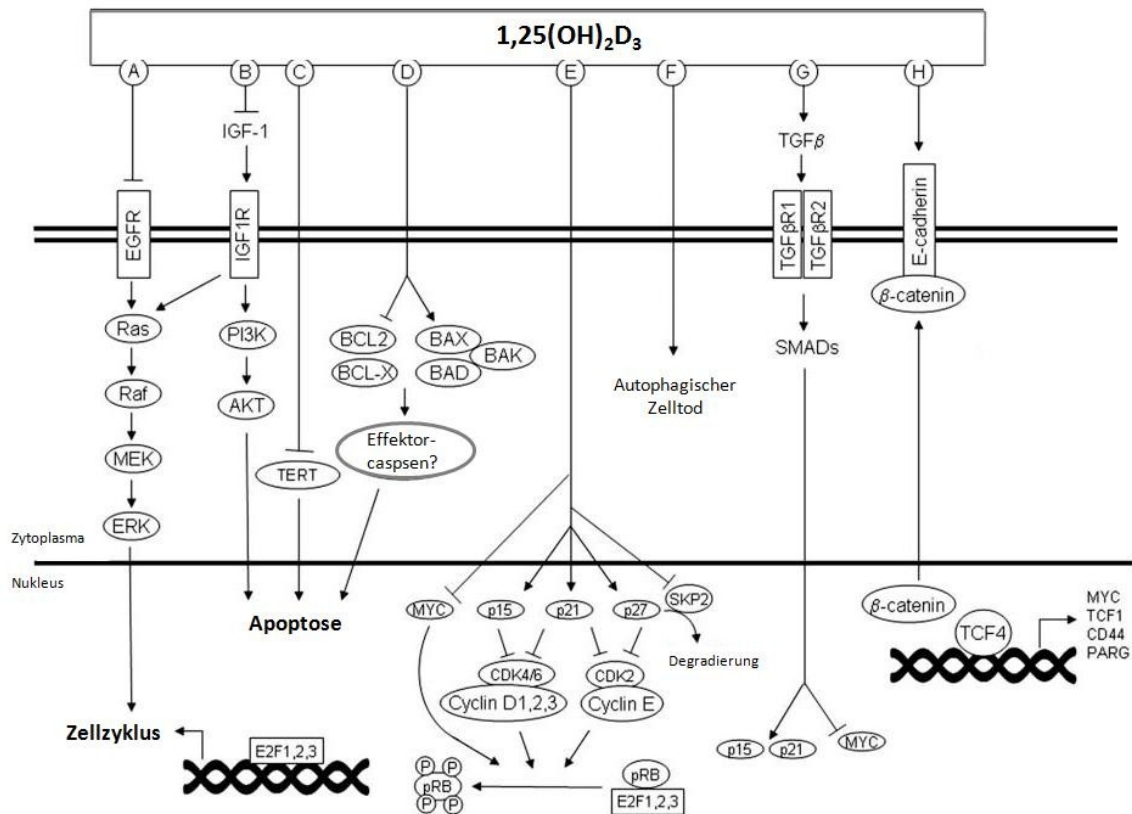


Abbildung 11: Komplexes Wirkschema der antiproliferativen Wirkungen des 1,25(OH)₂D₃ [modifiziert nach ⁵⁸] EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), MEK (MAP Kinase Kinase), ERK (Extracellular Signal Regulated Kinase), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1), IGF1R (IGF-1 Receptor), PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase), AKT (Proteinkinase B), TERT (Telomerase Reverse Transcriptase), BCL-2 (B-cell Lymphoma 2), BCL-X (Apoptosis Regulator BCL-X), BAX (BCL2-Associated X Protein), BAK (BCL2-Killer), BAD (BCL2-Antagonist of Cell Death), cMyc (Cellular Myelocytomatosis Oncogene), p15 (Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2B), p21 (Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 1A), p27 (Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 1B), SKP2 (S-Phase Kinase associated Protein), pRB (Retinoblastoma-associated Protein), CDK (Cyclin Depend Kinase), TGFβ (Transforming Growth Factor β), TGFβR (TGFβ Receptor), TCF (Transcription Factor), CD44 (Cluster of Differentiation 44), PARG [Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase].

1.7.2.2 Immunmodulierende Wirkungen von 1,25(OH)₂D

Vitamin D ist ein potenter Immunmodulator bei einer Vielzahl von immunmedierten Erkrankungen (z.B. Infektionen, Allergien, Autoimmunerkrankungen, Transplantatabstoßungen). Diese immunmodulatorischen Effekte konnten sowohl beim Menschen als auch in Tiermodellen gezeigt werden. Viele Zellen des Immunsystems exprimieren den VDR. Zu diesen zählen unter anderem die T-Lymphozyten (T-Helferzellen und zytotoxische T-Zellen), Antigenpräsentierende Zellen, wie Makrophagen und dendritische Zellen, sowie B-Lymphozyten. Die immunmodulatorischen Wirkungen (Abb.12) von 1,25(OH)₂D können direkt über Bindung an den VDR vermittelt werden, die meisten Effekte auf das Immunsystem übt 1,25(OH)₂D jedoch indirekt über die Wechselwirkung mit Signaltransduktionswegen anderer Transkriptionsfaktoren aus.⁶¹

	Target gene	Mechanism	Effect on gene transcription	Cell type
Inhibitory VDRE	INF γ	Interaction of the ligand/VDR/RXR complex with a negative VDRE and inhibition of an upstream enhancer element	↓	Jurkat T cells
	RelB	Constitutive association of empty VDR, increased by ligand, decreased by LPS/maturation and controlled by chromatin remodeling (HDAC3)	↓	Murine and human DCs
Positive VDRE	TNF α	Direct interaction of the ligand/VDR/RXR complex with a stimulating VDRE as well as indirect effects via CD14 upregulation	↑	Murine bone marrow macrophages
	Cathelicidin	Direct interaction of the ligand/VDR/RXR complex with VDRE in cathelicidin promoter - in keratinocytes need for SRC3 and influence of histone acetylation No VDRE was detected in the murine cathelicidin gene	↑	Human monocytes, macrophages, neutrophils, keratinocytes Murine macrophages
	24-OHase	Positive effects of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ are counteracted by the interference of IFN γ -induced STAT1 activity with ligand/VDR/RXR DNA-binding	↑	Monocytes, macrophages
Unusual VDRE	GM-CSF	Binding of ligand/VDR monomers to a functional repressive promoter sequence	↓	Jurkat T cells
NFκB	IL12p40	Inhibition of NF κ B activation and binding of the transcription factor complex to its DNA-binding site	↓	Murine activated macrophages and DCs
	IL8	Inhibition of binding of NF κ B factors to the IL8 promoter	↓	Fibroblasts
NFAT/AP-1	IL2	Inhibition of NFAT/AP-1 protein complex formation and direct association of the ligand/VDR/RXR complex with the NFAT DNA-binding site	↓	Jurkat T cells and human tonsillar T lymphocytes
	IL4	Direct interaction of the ligand-bound VDR with a NFAT DNA-binding site	↓	Murine naïve CD4 $^+$ T lymphocytes
MAPK	FasL	Indirect inhibition of c-myc transcriptional activity via interaction of ligand/VDR/RXR with a non-canonical c-Myc DNA-binding site	↓	Murine activated T hybridoma cells

Abbildung 12: Molekulare Wirkmechanismen von 1,25(OH) $_2$ D $_3$ im Immunsystem [modifiziert nach ⁶¹]
 IFN γ (Interferon γ), VDR (Vitamin D Receptor), RXR (Retinoid X Receptor), VDRE (Vitamin D Responsive Elements), RelB (bifunctional antitoxin/transcriptional Repressor RelB), LPS (Lipopolysaccharid), HDAC3 (Histone Deacetylase 3), TNF α (Tumornekrosefaktor α), CD14 (Cluster of Differentiation 14), SRC3 (Steroid Receptor Coactivator), 24-OHase (24-Hydroxylase), STAT1 (Signal Transducer and Activator of Transcription 1), GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), IL (Interleukin), NF κ B (Factor of Kappa Light Polypeptide Gene Enhancer in B-cells 1), NFAT (Nuclear Factor of activated T cells), AP-1 (Activating Protein 1), FasL (TNF Receptor Superfamily Member 6 Ligand), cMyc (Cellular Myelocytomatosis Oncogene).

1.7.2.3 1,25(OH)₂D und seine Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Ein Vitamin D-Mangel verursacht eine Myopathie unterschiedlichen Schweregrades. Die molekularen Mechanismen der Vitamin D-Funktion am Muskelgewebe umfassen genomische und nicht-genomische Effekte.

1.7.2.3.1 Genomische Effekte von 1,25(OH)₂D am Skelettmuskel

1,25(OH)₂D hat Einfluss auf die Kalziumaufnahme im Muskelgewebe. Einerseits geschieht dies über die Modulation der Aktivität von Kalziumpumpen im sarkoplasmatischen Retikulum und Sarkolemm, andererseits reguliert 1,25(OH)₂D auch den Kalziumeinstrom durch spannungssensitive Kalziumkanäle. Durch diese Mechanismen kommt es zu einer Änderung der intrazellulären Kalziumkonzentration. Die intrazellulären Kalziumspiegel regulieren den Mechanismus der Kontraktion und Relaxation und somit die Muskelfunktion.

1,25(OH)₂D scheint auch bei der Regulation des Phosphatmetabolismus in Myoblasten eine Rolle zu spielen. Phosphat, in Form von ATP oder als anorganisches Phosphat, ist wichtig für die Funktion der Muskelzellen. 1,25(OH)₂D stimuliert die beschleunigte Phosphataufnahme und die Akkumulation in der Zelle.

Weiters scheint 1,25(OH)₂D die Muskelzellproliferation sowie –differenzierung zu beeinflussen.⁶²

1.7.2.3.2 Nicht-genomische Effekte von 1,25(OH)₂D am Skelettmuskel

Bei der Funktion von 1,25(OH)₂D auf die Modulation der Muskelkontraktilität scheinen auch nicht-genomische Effekte eine Rolle zu spielen. Zu den nicht-genomischen Wirkungen von 1,25(OH)₂D auf den Muskel zählt unter anderem eine rasche Kalziumaufnahme.⁶² 1,25(OH)₂D aktiviert die Phospholipase C. Dadurch kommt es zu einer Hydrolyse von Phosphoinositiden, und es entstehen

Inositoltriphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG). IP_3 bewirkt die intrazelluläre Kalziumfreisetzung. Zusätzlich konnte für IP_3 gezeigt werden, dass es für die Bildung eines Phosphoprotein-Zwischenproduktes im sarkoplasmatischen Retikulum, welches die Geschwindigkeit der Ca-ATPase steigert, wichtig ist. DAG wirkt als endogener Aktivator der Proteinkinase C (PKC). Die Aktivierung von PKC hat eine Phosphorylierung von vielen wichtigen Enzymen zur Folge. Über eine Aktivierung der Adenylatzyklase steigert $1,25(OH)_2D$ die Synthese von cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP). cAMP aktiviert die Proteinkinasen A und C (PKA und PKC). Dies führt zu einer Phosphorylierung spannungssensitiver Kalziumkanäle und so zu einer intrazellulären Kalziumfreisetzung.⁶³

1.8 Messung von Vitamin D

Der biochemische Nachweis von Vitamin D kann mittels radioimmunologischer Analysen (RIAs), enzymatischer Verfahren (EIA bzw. ELISA), der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und massenspektrographischer Verfahren (LC-MS/MS) erfolgen. In Europa ist der EIA momentan die am weitesten verbreitete Testmethode. Zur Bestimmung des Vitamin D-Status wird routinemäßig der Vitamin D-Metabolit $25(OH)D$ gemessen.⁶⁴ Die Halbwertszeit (HWZ) von Vitamin D beträgt circa 24h, von $25(OH)D$ circa 3 Wochen und von $1,25(OH)_2D$ etwa 4h. Aufgrund seiner längeren HWZ und der Tatsache, dass die 25-Hydroxylierung in der Leber wenig reguliert und hauptsächlich von vorhandenem Vitamin D abhängig ist, repräsentiert $25(OH)D$ am besten den Vitamin D-Status des menschlichen Organismus.⁶⁵ Die Analyse von $25(OH)D$ ist vom Aufwand her wesentlich einfacher, als die des aktiven Hormons. Die Messung von $1,25(OH)_2D$ ist lediglich bei speziellen Fragestellungen, wie z.B. bei einem vorliegenden Verdacht auf eine Pseudovitamin-D-Mangel-Rachitis, oder bei bestimmten Bedingungen, z.B. Niereninsuffizienz, indiziert.⁶⁴

1.9 Klassifizierung des 25(OH)D-Status

Bis dato gibt es keinen Konsensus bezüglich der optimalen 25(OH)D-Serumkonzentrationen. Die meisten Experten jedoch definieren einen Vitamin D-Mangel als 25(OH)D-Serumspiegel unter 20 ng/ml. Der Begriff Vitamin D-Insuffizienz wird definiert als 25(OH)D-Serumwerte zwischen 21 und 29 ng/ml. Bei Werten unter 30 bis 40 ng/ml besteht eine negative Korrelation zwischen 25(OH)D und PTH. Als Vitamin D-suffizient bezeichnet man Werte ab 30 ng/ml. Vitamin D-Intoxikationen wurden ab 25(OH)D-Spiegel von circa 150 ng/ml beobachtet (Abb.13).⁴² Diese Klassifizierung des 25(OH)D-Status stützt sich auf Daten von diversen Studien zum Thema Vitamin D, die zeigten, dass Werte von mindestens 30 ng/ml erforderlich sind, um negative Konsequenzen eines Vitamin D-Mangels zu verhindern.⁶⁶

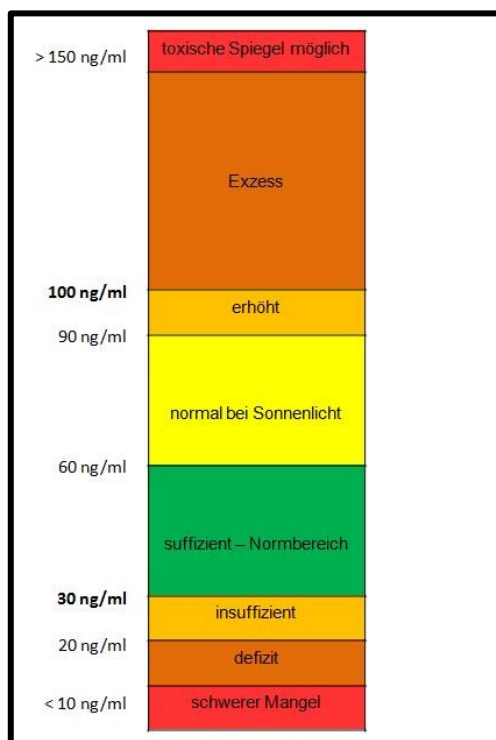


Abbildung 13: Normbereich für 25(OH)D [modifiziert nach ⁶⁷]

Es gibt Hinweise, dass der 25(OH)D-Mittelwert der Weltbevölkerung im Laufe der Zeit gesunken ist und dieser Abwärtstrend immer noch im Laufen ist. Verantwortlich für diese Entwicklung sind unter anderem eine Änderung der Lebensumstände (immer weniger Zeit wird im Freien verbracht, steigende Angst vor den Konsequenzen einer direkten Sonnenexposition) und die zunehmende Verschmutzung der Atmosphäre (höhere Ozonkonzentrationen gehen einher mit einer höheren UVB-Absorption). Wie hoch der tatsächliche 25(OH)D-Spiegel unserer Ahnen war, bleibt ein Rätsel. Konservativen Schätzungen zufolge könnten die Werte damals um 60 ng/ml oder höher gelegen haben.⁵⁹

Eine erst vor kurzem veröffentlichte Publikation von Ginde et al zeigt interessante Ergebnisse hinsichtlich dieser Linksverschiebung des 25(OH)D-Wertes. In dieser Arbeit haben Ginde et al die 25(OH)D-Konzentrationen der „NHANES III“ – Studie (Beobachtungszeitraum: 1988-1994, n= 18 883) mit denen der „NHANES 2001-2004“ – Studie (n= 13 369) verglichen. NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) ist ein großangelegtes Studienprogramm zur Erfassung des Gesundheitszustandes von Kindern und Erwachsenen in den USA. Die Daten stammen aus national repräsentativen Wahrscheinlichkeitsstichproben und werden jährlich gesammelt. Im Vergleich zu NHANES III waren die mittleren 25(OH)D-Serumspiegel von NHANES 2001-2004 um 6 ng/ml niedriger und die Prävalenz von Personen mit 25(OH)D-Werten unter 10 ng/ml stieg von 2 auf 6%. In den Jahren 1988-1994 waren es immerhin noch 45% der US-Bevölkerung, die 25(OH)D-Serumkonzentrationen von ≥ 30 ng/ml zeigten, während in der „NHANES 2001-2004“ – Studie nur noch 23% der Studienpopulation normale Vitamin D-Spiegel hatten (Abb.14).⁶⁸

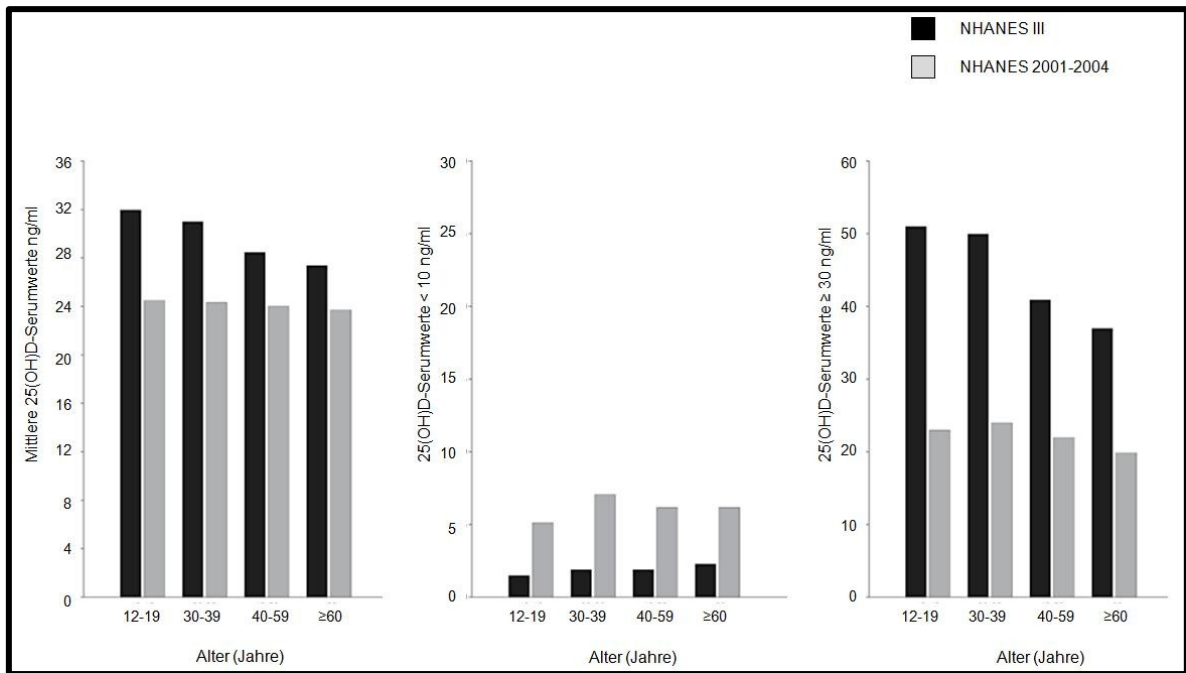


Abbildung 14: Ergebnisse des Vergleiches der 25(OH)D-Werte zwischen NHANES III und NHANES 2001-2004 [modifiziert nach ⁶⁸]

1.10 Ursachen für einen Vitamin D-Mangel im Alter

1.10.1 Abnahme der kutanen Vitamin D-Synthese

Mehrere Faktoren tragen zu einer Verminderung der kutanen Vitamin D-Produktion im Alter bei:

1. Altern wirkt sich dramatisch auf die Haut aus. Beim Menschen nimmt nach dem 20. Lebensjahr die Hautdicke linear mit dem Alter ab. Eine Analyse der epidermalen 7-DHC-Konzentration zeigte eine deutliche altersabhängige Abnahme der Konzentration von Prächolecalciferol. Die Exposition von jungen (22.-30. Lebensjahr) und älteren (Alter: 62-80 Jahren) Freiwilligen mit vergleichbarer Sonnenlichtexposition brachte interessante Ergebnisse. Die Gruppe mit den jüngeren Studienteilnehmern zeigte nach 24h einen Anstieg des Vitamin D-Spiegels auf bis zu 30 ng/ml, im Vergleich dazu konnten die älteren Teilnehmer nur Maximalkonzentrationen von etwa 8 ng/ml erreichen (Abb.15).²¹

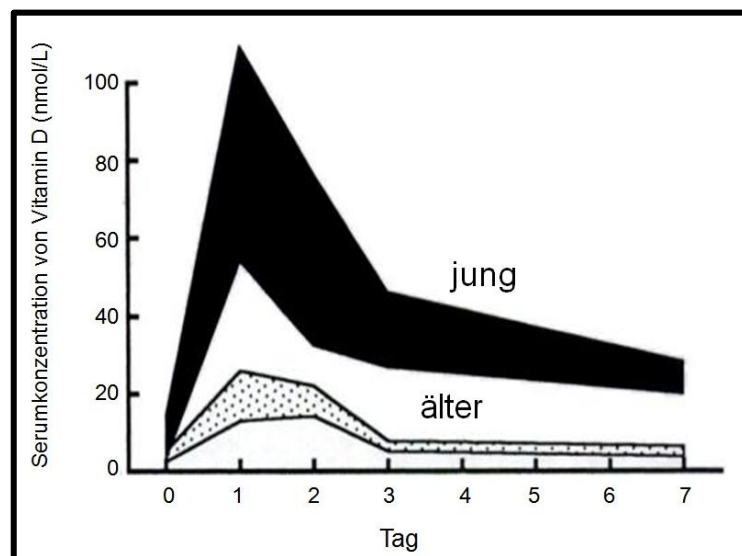


Abbildung 15: Auswirkungen einer Ganzkörperexposition mit einer minimalen Erythemdosis (MED) auf die Serumkonzentration von Vitamin D3 [modifiziert nach ²¹]

2. Mit zunehmendem Alter sinkt die Mobilität. Alters- und Pflegeheimbewohner sind im Vergleich zu alten Menschen, die unabhängig leben, zumeist weniger mobil. Eine geringere Mobilität hängt auch vom allgemeinen Gesundheitszustand ab, der bei Heimbewohnern generell schlechter ist. Eine eingeschränkte Mobilität geht einher mit einer Abnahme von Outdoor-Aktivitäten und folglich mit einer verminderten Sonnenlichtexposition.⁶⁹

3. Ältere Menschen sind sehr empfänglich für Warnungen vor übermäßiger Sonnenbestrahlung. Die Sonnenschutzempfehlungen zur Prävention von Hautkrebs beinhalten die Vermeidung von Sonnenlicht, schützende Kleidung und die Verwendung von Sonnenschutzmittel. Aus Angst vor der Auslösung von Hautkrebs durch Sonnenexposition meiden ältere Menschen die Sonne bzw. schützen sich mit Kleidung und Sonnencreme.⁶⁷ Sowohl Kleidung als auch Sonnenschutzmittel absorbieren die für die Synthese von Vitamin D₃ notwendige UVB-Strahlung.²¹ Die Verwendung einer Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor 8 reduziert die kutane Synthesekapazität von Vitamin D₃ um 95% (Abb.16).³³

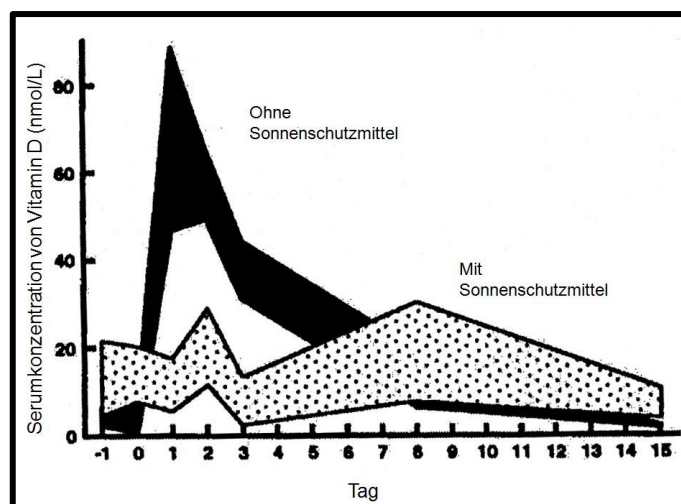


Abbildung 16: Serumkonzentration von Vitamin D₃ nach Exposition der Haut mit 1 MED [modifiziert nach ³³]

1.10.2 Verminderte orale Vitamin D-Aufnahme

Die Vitamin D-Aufnahme mit der Nahrung ist sehr gering bei alten Menschen und beträgt in Europa im Mittel 80-120 IE/d.⁷⁰ Die Ursachen einer reduzierten Zufuhr mit der Nahrung sind vielfältig.

Wie bereits erwähnt, enthalten nur wenige Nahrungsmittel von Natur aus Vitamin D und deswegen wird generell nur ein geringer Teil des Vitamin D-Bedarfs über die Ernährung gedeckt. Des Weiteren sind Nahrungsmitteln mit Vitamin D-Zusatz bis dato hauptsächlich in Nordamerika Usus. In Europa gibt es keinen Konsensus bezüglich der Nahrungsmittelanreicherung mit Vitamin D. Die vorherrschenden Anschauungen und einschlägigen Gesetze variieren innerhalb europäischer Länder. In einigen Ländern ist die Anreicherung von Nahrungsmittel mit Vitamin D überhaupt nicht reguliert, in anderen wiederum verboten, in manchen verpflichtend oder auf freiwilliger Basis. Auch bezüglich der zugesetzten Menge an Vitamin D herrscht keine Einigkeit.

Die Zufuhr von Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel im Sinne der Supplementation ist in den meisten europäischen Ländern, außer in skandinavischen Ländern, sehr gering. In Großbritannien nehmen nur ca. 16% der älteren unabhängig lebenden Bevölkerung eine Vitamin D-Supplementation, während es bei Alters- und Pflegeheimbewohnern nur noch 3% sind.⁷⁰

Hinzu kommt, dass die Malnutrition vor allem im Alter ein sehr häufiges Problem ist. Gerade in Pflegeheimen findet sich neben einem Mangel an Makronährstoffen auch ein Defizit an Mikronährstoffen, vor allem Vitaminen. Die Ursachen der Malnutrition sind vielfältig (physiologische altersbedingte Veränderungen, Komorbiditäten, soziale Verhältnisse).⁷¹

1.10.3 Altersabhängige Änderungen des Vitamin D-Stoffwechsels

Prinzipiell ändert sich der Vitamin D-Stoffwechsel per se mit steigendem Alter nicht wesentlich. Gesunde alte Menschen weisen einen relativ normalen Vitamin D-Stoffwechsel auf. Jedoch haben die steigende Prävalenz von Erkrankungen mit dem Alter und die Chronizität vieler dieser Erkrankungen Einfluss auf den Vitamin D-Metabolismus.⁷² Gerade Alters- und Pflegeheimpatienten sind zumeist multimorbide und aufgrund dieser Tatsache sind sie besonders gefährdet einen Vitamin D-Mangel zu entwickeln. Erkrankungen, die mit einem veränderten Vitamin D-Stoffwechsel einhergehen, sind:

1. Fett-Malabsorptionssyndrome:

Die Ätiologie von Fett-Malabsorptionssyndromen ist vielfältig. Zu den Ursachen zählen unter anderem Pankreasenzym-Mangel, Morbus Crohn, Teil- oder Totalresektion des Magens oder Dünndarms, Leber- und Dünndarmerkrankungen. Eine gestörte Fettabsorption geht einher mit einer verminderten Absorption der fettlöslichen Vitamine, zu denen auch das Vitamin D zählt.⁶⁷

2. Lebererkrankungen:

Die 25-Hydroxylierung per se funktioniert auch im Alter noch sehr gut. Lebererkrankungen führen zu einer verminderten Produktion von 25(OH)D. Viele Lebererkrankungen führen zu einer Abnahme der Leberfunktion, wie z.B. Chronische Hepatitiden oder medikamenteninduzierte Leberschäden.⁷²

3. Nierenerkrankungen:

Die Niere unterliegt im Verlaufe des Lebens Veränderungen (anatomisch und funktionell), deren Ausmaß in direkter Beziehung zum Lebensalter stehen. Die Nierenfunktion sinkt mit zunehmendem Alter. Diese Veränderungen werden bei jedem Menschen unabhängig von Nierenerkrankungen beobachtet. Zusätzliche Erkrankungen, die jedoch nicht primär von der Niere ausgehen müssen, wie z.B. Harnwegsinfekte, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, potenzieren die altersbedingte

Funktionsminderung der Niere.⁷³ Ansteigende FGF-23-Spiegel und eine Abnahme von funktionsfähigem Nierengewebe bei Niereninsuffizienz bedingen eine verminderte renale 1α -Hydroxylierung. Eine inadäquate renale Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D beginnt bereits bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 bis 65 ml/min.⁴⁰

Die Multimorbidität bei alten Menschen ist vergesellschaftet mit einer Multimedikation. Cytochrom-P450-induzierende Medikamente, wie Barbiturate, Phenytoin und Rifampicin, beschleunigen die Inaktivierung des Hormons. Auch Störungen des enterohepatischen Kreislaufes, z.B. durch Erkrankungen des terminalen Ileum, können zu erhöhten Vitamin D-Verlusten führen.⁴⁰

Die Serumkonzentrationen von DBP sinken mit dem Alter, ähnlich wie das Serumalbumin. Vitamin D und seine Metabolite sind in der Zirkulation größtenteils an DBP gebunden. Folglich führt eine Verminderung der DBP-Konzentrationen auch zu einer Abnahme der Serumspiegel von 25(OH)D und 1,25(OH)₂D.⁷²

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die Styrian Osteoporosis Study war eine prospektive Kohortenstudie mit Studienzentrum in Graz. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Evaluierung des Frakturrisikos bei Alters- und Pflegeheimpatientinnen in Österreich. Im Zeitraum September 1999 bis August 2000 wurden über 1000 Frauen aus 95 Alters- und Pflegeheimen in Österreich rekrutiert, wobei zwischen März und Juni 2000 von 961 Probandinnen auch die 25(OH)D-Serumkonzentrationen bestimmt wurden. Alle Laboranalysen wurden im Labor der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin in Graz analysiert.

2.2 Rekrutierungsprozess

Die Studie wurde nach den Leitlinien der „Good Clinical Practice Guidelines“ und in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen, welche in der Revision der Deklaration von Helsinki festgelegt sind, durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Die Studie wurde sowohl den Verwaltern als auch vor den für die Pflege verantwortlichen Personen der Alten- und Pflegeheime präsentiert. Es wurden Poster in den Heimen plaziert, Flyer mit Informationen zum Thema Osteoporose und Studienziel an die Heimbewohner und deren Verwandten verteilt. Darüber hinaus wurden Projektpräsentationen durchgeführt, an denen interessierte Heimbewohner, deren behandelnde Ärzte und Verwandte teilnehmen konnten. Abgesehen von fünf kleineren Institutionen entschieden sich alle rekrutierten Alten- und Pflegeheime für eine Teilnahme an der Studie. Diplomiertes Pflegepersonal und behandelnde Ärzte in den jeweiligen Institutionen erstellten eine Liste mit den Personen, die ihrer Meinung nach für die Studie in Frage kommen. Fünf mobile Studienteams, bestehend aus einer/ einem Ärztin/ Arzt, einer/ einem Diplomkrankenschwester/-pfleger, sowie einer/ einem Medizinstudent/-in, waren für das Screening der

möglichen Studienteilnehmer verantwortlich. Für die mögliche Teilnahme an der Studie musste eine Einverständniserklärung im Sinne des Informed Consent unterschrieben werden. Im weiteren Verlauf erfolgte eine Blutabnahme mit Analyse der für die Ein- bzw. Ausschlusskriterien wichtigen Parameter.

2.3 Follow-Up

Der aktiven Studienphase folgte ein 2-jähriges Follow up. In jedem der Heime waren mindestens zwei Mitarbeiter des Pflegepersonals für die Erfassung, Dokumentation neu aufgetretener Frakturen und Übermittlung des Protokolls per Fax an das Studienzentrum zu Beginn jedes Monats zuständig. Zusätzlich wurden alle teilnehmenden Alters- und Pflegeheime in regelmäßigen Abständen immer vom selben Arzt aufgesucht.

2.4 Untersuchungskollektiv

2.4.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Frauen ab dem 70. Lebensjahr kaukasischer Rasse, welche zumindest noch kurze Distanzen unter Inanspruchnahme von Hilfsmitteln (Stöcken, Gehhilfen) oder mit menschlicher Unterstützung gehen konnten. Zur Beurteilung der physikalischen Aktivität wurde der Mobilitätsscore in adaptierter Form von Theiler et al übernommen.⁷⁴ Folgende Einteilung wurde für die Diplomarbeit getroffen: Mobilitätsscore 1: Gehen auch außerhalb der Institution, Gehen ohne Gehhilfe; 2: Gehen innerhalb der Institution, Mehrheit mit einer Gehhilfe, aber ohne Rollstuhl; 3: <50% des Tages werden im Bett verbracht, Mehrheit benötigt Rollstuhl.

Alters- und Pflegeheimbewohnerinnen mit einer vorliegenden malignen Erkrankung wurden ausgeschlossen, ebenso jene, die während des vergangenen Jahres noch eine Malignomtherapie erhielten. Hyperkalzämie ($>2,6$ mmol/l),

fortgeschrittene Nieren- und Leberfunktionsstörungen (Serumkreatinin >1.9 mg/dl, Lebertransaminasen um das 3,5-fache höher als oberer Normbereich), bilateraler Hüftersatz, totale Gastrektomie, dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA 4), chronischer Alkoholabusus, bekannte Osteomalazie, unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen und eine chronische Therapie mit Steroiden mit mehr als 5 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag waren weitere Ausschlusskriterien.

2.5 Bestimmung der Muskelkraft

Als Ausmaß der Quadrizepsmuskelkraft wurde die Kraftentwicklung der Kniestreckmuskulatur bei der Extension gemessen. Die Messung erfolgte mit einem tragbaren Apparat (Modell DPPH, Industrial Scale Inc., Houston, Texas) und wurde an der nicht-dominanten Seite durchgeführt. Die Studienteilnehmerinnen wurden auf einem verstellbaren Sessel mit gerader Rückenlehne gesetzt und mit einem Gurt erfolgte die Fixierung des Beckens. Jede Probandin hatte drei Versuche, der höchste Wert wurde für die Studie dokumentiert.

2.6 Laboranalysen

Die Blutabnahmen erfolgten vormittags 9⁰⁰ bis 12⁰⁰ Uhr in den Monaten März bis Juni 2000. Nach maximal 15min bei Raumtemperatur wurden die Blutproben sofort mit einer Mikrozentrifuge der Marke Heraeus Biofuge weiter verarbeitet, aliquot geteilt und in einem Eiswasserbad zwischengelagert und kamen dann in eine elektrische Kühlbox. Bei Rückankunft der Studienteams wurden die Serum- und Plasmaproben sofort auf -70°C runter gekühlt bis weitere Analysen erfolgten. Die Messung der Routine-Serumparameter erfolgte mit einem Autoanalyzer (Hitachi-747, Hitachi Software Engineering, Yokohama, Japan). Intaktes Parathormon wurde mittels Elecsys Intact PTH gemessen. Der Knochenumbau wurde mittels Messung von C-terminale Telopeptid Cross-Links (β -CTX; Elecsys β -CrossLaps) und Osteocalcin [intaktes Osteocalcin (1-49) und große N-MID

Fragmente (1-43); Elecsys N-MID Osteocalcin] bestimmt. Alle Elecsys-Systeme waren von Roche Diagnostics GmbH (IN). 25(OH)D-Serumkonzentrationen wurden nach Extraktion mit RIA (Immunodiagnostic System, Boldon, UK) bestimmt.

2.7 Ziel der Diplomarbeit

Im Rahmen dieser prospektiven Kohortenstudie mit primärem Endpunkt Frakturrisiko in einem Kollektiv von Alters- und Pflegeheimbewohnerinnen in Österreich wurden von 961 Probandinnen auch die 25(OH)D-Serumkonzentrationen bestimmt. Ziel der Diplomarbeit ist die Evaluierung des Vitamin D-Status bei Alters- und Pflegeheimpatientinnen ohne Vitamin D-Substitution und die Untersuchung von möglichen Zusammenhängen zwischen Vitamin D und dem Mineral- und Knochenstoffwechsel, sowie der Muskelkraft. Aus diesem Grund werden im Rahmen der Diplomarbeit jene Frauen, die regelmäßig Vitamin D-Präparate einnahmen, bei der Auswertung der Daten ausgeschlossen (n=40).

2.8 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Version 16.0. Die Normalverteilung der einzelnen Variablen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk Test überprüft und nicht-parametrische Variablen wurden log-transformiert. Für einen Teil der Berechnungen wurde das Studienkollektiv ausgehend vom 25(OH)D-Mittelwert in 2 Gruppen unterteilt. Potentielle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden entweder mit dem Student t-Test (für metrisch skalierte Merkmale) bzw. bei nominalen Merkmalen mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Mittels Korrelationsanalyse wurde der lineare Zusammenhang zwischen 25(OH)D und assoziierten Variablen untersucht. Ergebnisse mit einem p-Wert <0,05 wurden als signifikant gewertet. Die Daten werden in den Tabellen als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Anthropometrische Daten

Im Rahmen der Diplomarbeit wurden die Daten von 921 Probandinnen ausgewertet. Die anthropometrischen Charakteristika der Studienteilnehmerinnen lassen sich der Tabelle 2 entnehmen.

Die Frauen waren sehr alt, mit einem durchschnittlichen Alter von 83,7 Jahren (Abb.17). Wie sich aus dem Body Mass Index (BMI) erkennen lässt, waren die Probandinnen im Mittel wohl ernährt, 76% waren normalgewichtig bzw. präadipös (Abb.18). Rund die Hälfte der Frauen war noch voll mobil und konnte noch im Freien und ohne Gehhilfe gehen (Abb.19). Bei 80% der Altersheimbewohnerinnen war die Quadrizepsmuskelkraft altersentsprechend (Abb.20).

	Wert	Einheit	Normbereich
Anzahl der Probandinnen	921		
Alter	83,7 ± 6,1	Jahre	
70 – 79	27,7	%	
80 – 89	54,0	%	
90 – 100	18,3	%	
Größe	153,6 ± 7,1	cm	
Gewicht	61,0 ± 12,0	kg	
BMI	25,9 ± 4,7	kg/m ²	
< 18,5	4,5	%	Untergewicht
18,5 – 24,99	40,7	%	Normalgewicht
25,00 – 29,99	35,3	%	Präadipositas
30,00 – 34,99	15,7	%	Adipositas Grad I
35,00 – 39,99	3,3	%	Adipositas Grad II
≥ 40,00	0,5	%	Adipositas Grad III

	Wert	Einheit	Normbereich
Mobilitätsstatus (1-3)			
1	47,7	%	
2	25,3	%	
3	27,0	%	
Quadrizepsmuskelkraft	13,1 ± 5,4	kp	7,6 -22,6

Tabelle 2: Anthropometrische Daten der Studienpopulation

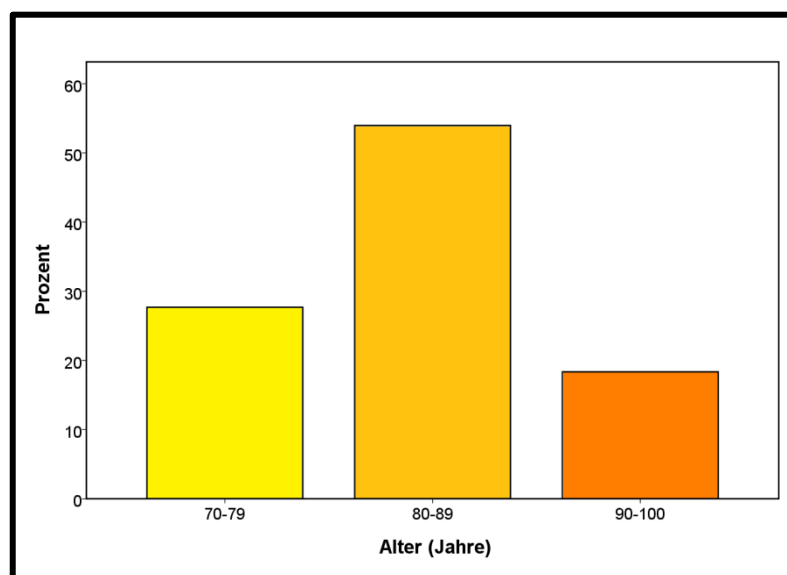


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung Alter

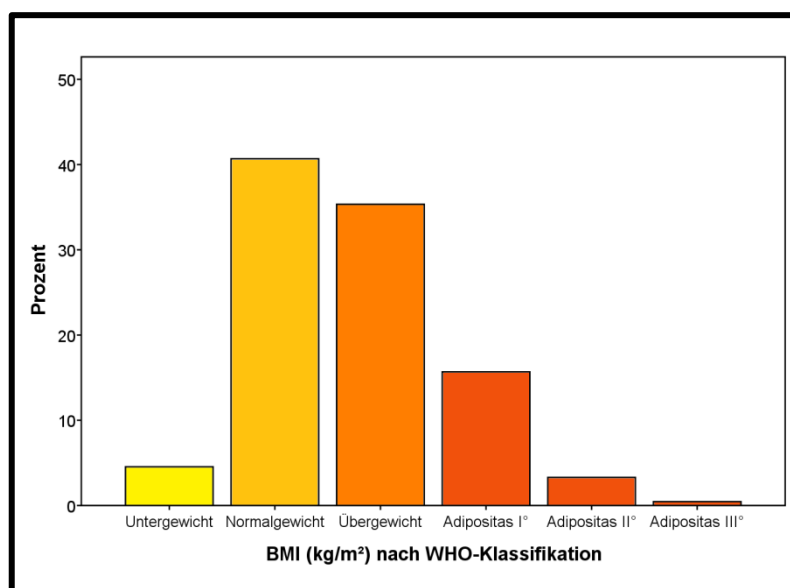


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung BMI

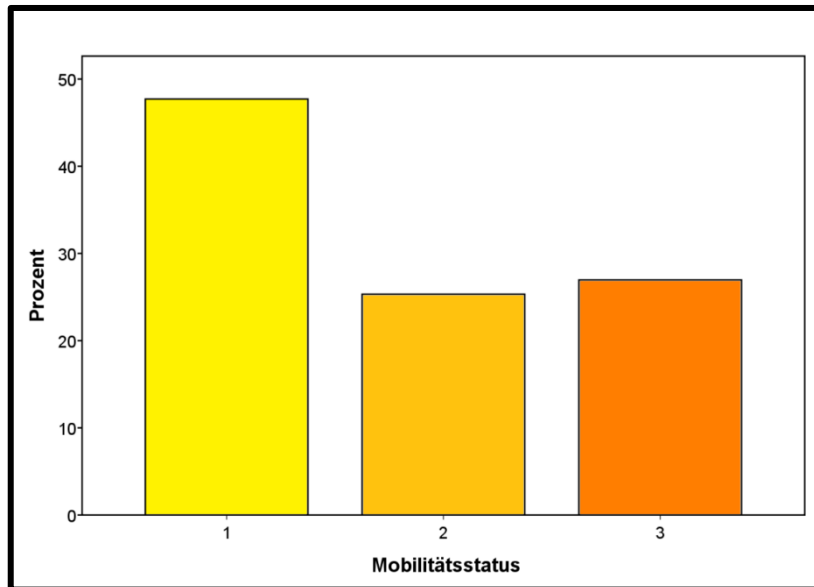


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung Mobilität

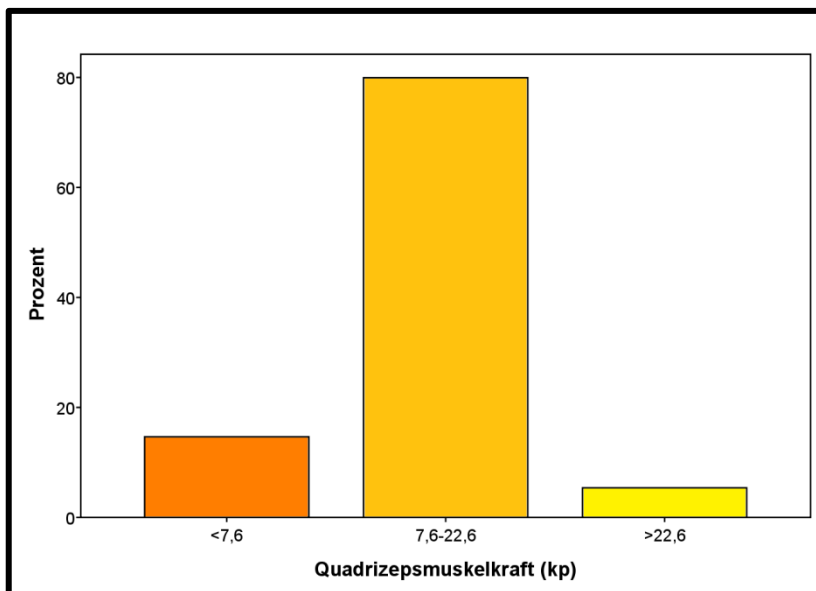


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung Muskelkraft

3.2 Klinische Charakteristika

Im Rahmen der Studie wurden die einzelnen Diagnosen und Medikamente der Probandinnen erfasst. Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der prävalenten Erkrankungen und in Tabelle 4 sind die am häufigsten verordneten Medikamente, eingeteilt in pharmakologische Substanzklassen, aufgelistet.

Erkrankungen	Anzahl (%)
Insult, TIA	140 (15,2)
Zerebrale Durchblutungsstörungen	175 (19,0)
Demenz	318 (34,5)
Parkinson	156 (16,9)
Depression	195 (21,2)
Herzinsuffizienz	314 (34,1)
KHK	264 (28,7)
Arrhythmie	141 (15,3)
Arterielle Hypertonie	374 (40,6)
Diabetes mellitus	168 (18,1)
COPD, Lungenerkrankung	103 (11,2)
Malignomerkrankung	58 (6,3)
Osteoporose	124 (13,5)
Anämie	63 (6,8)

Tabelle 3: Die häufigsten prävalenten Erkrankungen der Studienpopulation

Verordnete Medikamente	Anzahl (%)
Nitrate	205 (22,3)
Digitalis	339 (36,8)
Antihypertensiva	442 (48,0)
Diuretika	444 (48,2)
NSAR	382 (41,5)
Azetylsalizylsäure	268 (29,1)
Opiate	148 (16,1)
Theophyllin	66 (7,2)
Urikostatika	62 (6,7)
Benzodiazepine	301 (32,7)
Antidepressiva	319 (34,6)

Tabelle 4: Die häufigsten verschriebenen Medikamente der Studienpopulation

3.3 Biochemische Charakteristika

Die biochemischen Charakteristika der Probandinnen werden in Tabelle 5 angeführt. 96% der Probandinnen hatten normale Serumalbuminkonzentrationen. Die Leberfunktion der Altersheimpatientinnen lag im Mittel im Normbereich, während die Nierenfunktion mit einer GFR von durchschnittlich 38 ml/min/1,73m² deutlich reduziert war. Gemäß den K/DOQI Leitlinien waren 4,7% der Probandinnen aufgrund ihrer Nierenfunktion dem CKD-Stadium 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73m²), der Großteil der Studienteilnehmerinnen war dem CKD-Stadium 3 (GFR 30-59) und rund ein Viertel dem CKD-Stadium 4 (GFR 15-29) zuzuordnen. (Abb.21).

Variable	Wert	Einheit	Normalwert
Serumkreatinin	1,09 ± 0,21	mg/dl	0,60 – 1,30
GFR	38,0 ± 11,7	ml/min/1,73m ²	80 – 140
Albumin	3,95 ± 0,27	g/dl	3,5 – 5,3
GGT	18 ± 17	U/l	- 38
GOT	10 ± 4	U/l	- 30
GPT	10 ± 5	U/l	- 35

Tabelle 5: Biochemische Charakteristika der Studienpopulation

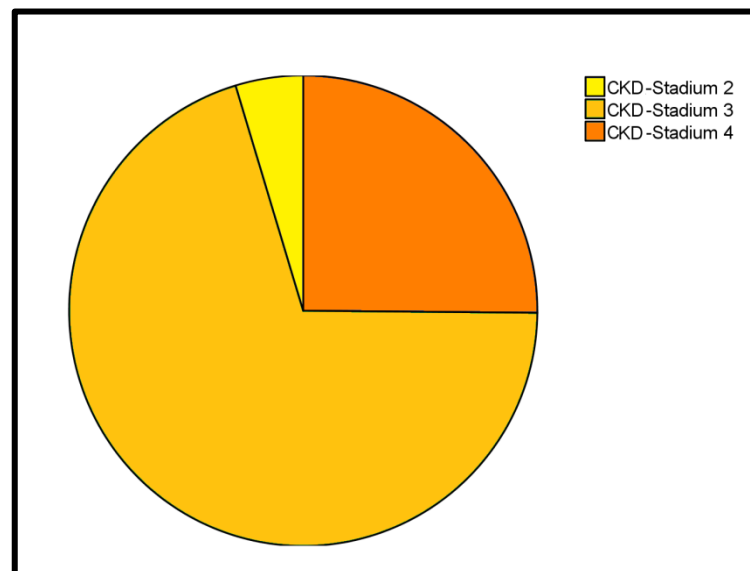


Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung CKD-Stadien

3.4 Biochemische Charakteristika in Bezug auf Mineral- und Knochenstoffwechsel

Die biochemischen Charakteristika in Bezug auf Mineral- und Knochenstoffwechsel lassen sich der Tabelle 6 entnehmen. 90% der Studienteilnehmerinnen hatten normale Serumkalziumkonzentrationen (Abb. 22). Auch die restlichen Serumelektrolyte waren unauffällig: Nur 16% der Frauen hatten inadäquate (zu hohe oder zu niedrige) Phosphatspiegel (Abb.23) und Magnesium lag mit einem Mittelwert von 0,84 im unteren Normbereich.

Auffällig waren die niedrigen 25(OH)D-Werte mit einem Mittelwert von 8,7 ng/ml. 76,7% der Probandinnen hatten einen schweren Vitamin D-Mangel [25(OH)D <10,0 ng/ml], 18,1% waren defizient [25(OH)D <20,0 ng/ml], 3,7% insuffizient [25(OH)D 20,1-29,9 ng/ml], und nur 1,5% hatten Vitamin D-Werte im Normbereich [25(OH)D 30,0 – 60,0 ng/ml] (Abb. 24). Rund die Hälfte der Frauen wiesen im Sinne eines sekundären Hyperparathyroidismus erhöhte iPTH-Werte auf (Abb.25). Rund die Hälfte aller Probandinnen wiesen als Zeichen eines beschleunigten Knochenumbaus erhöhte Osteocalcin- und β -CTx-Werte auf. Die Alkalische Phosphatase war mit einem Mittelwert von 120 U/l deutlich über dem Normbereich.

Variable	Wert	Einheit	Normalwert
Serumkalzium gesamt	2,34 ± 0,11	mmol/l	2,20 – 2,65
Serumphosphat	3,76 ± 0,72	mg/dl	2,60 – 4,50
Serummagnesium	0,84 ± 0,08	mmol/l	0,70 – 1,10
25(OH)D	8,7 ± 5,7	ng/ml	30,0 – 60,0
iPTH	79,2 ± 53,6	pg/ml	15,0 – 65,0
AP	120 ± 40	U/l	35 – 105
Osteocalcin	38,5 ± 22,6	ng/ml	1,0 – 35,0
β -CTx	0,39 ± 0,29	ng/ml	0,09 – 0,44

Tabelle 6: Biochemischen Charakteristika in Bezug auf Mineral- und Knochenstoffwechsel

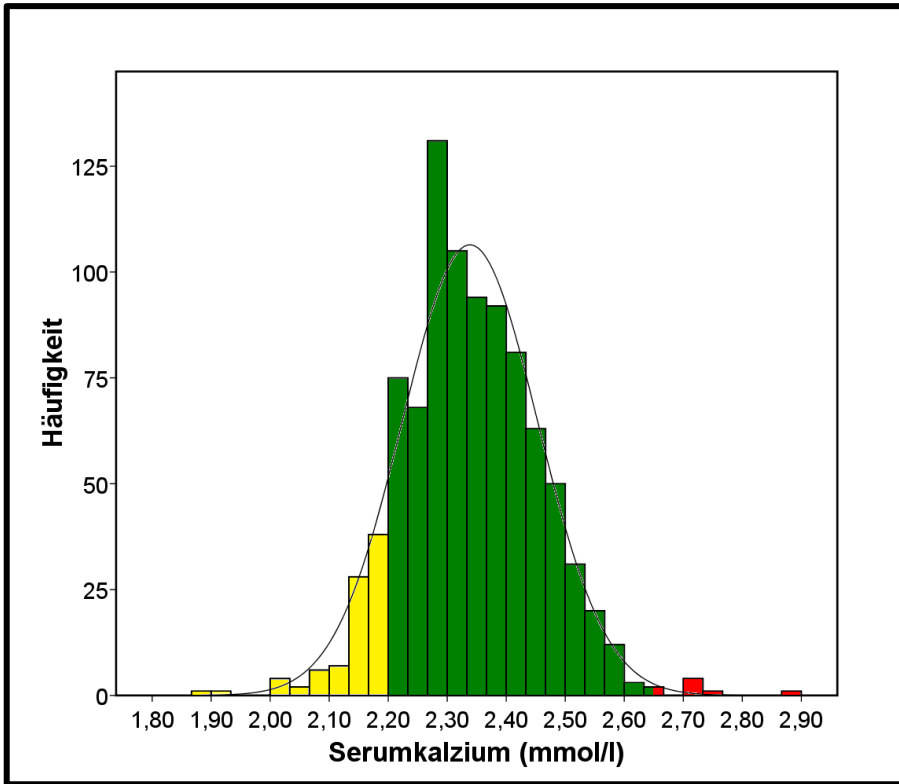


Abbildung 22: Histogramm Serumkalzium

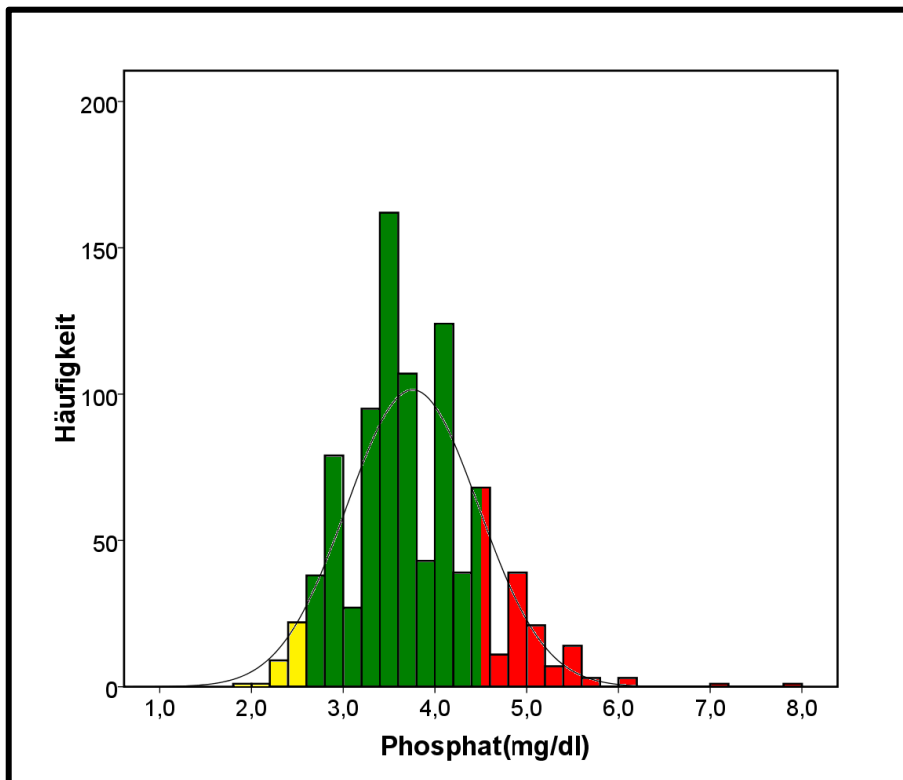


Abbildung 23: Histogramm Serumphosphat

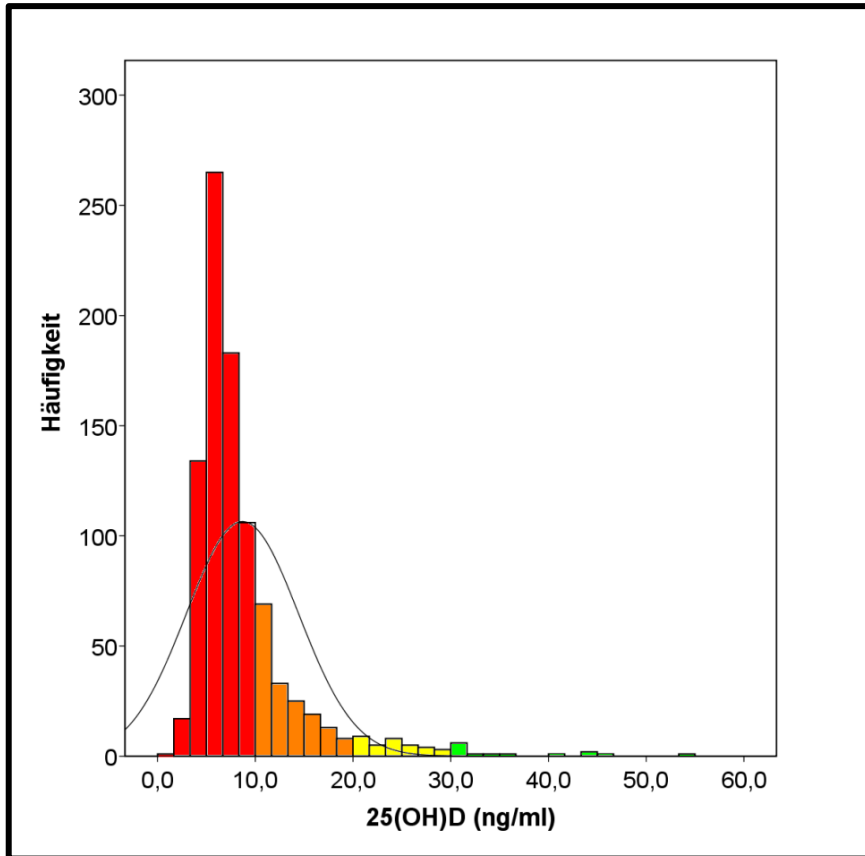


Abbildung 24: Histogramm 25(OH)D

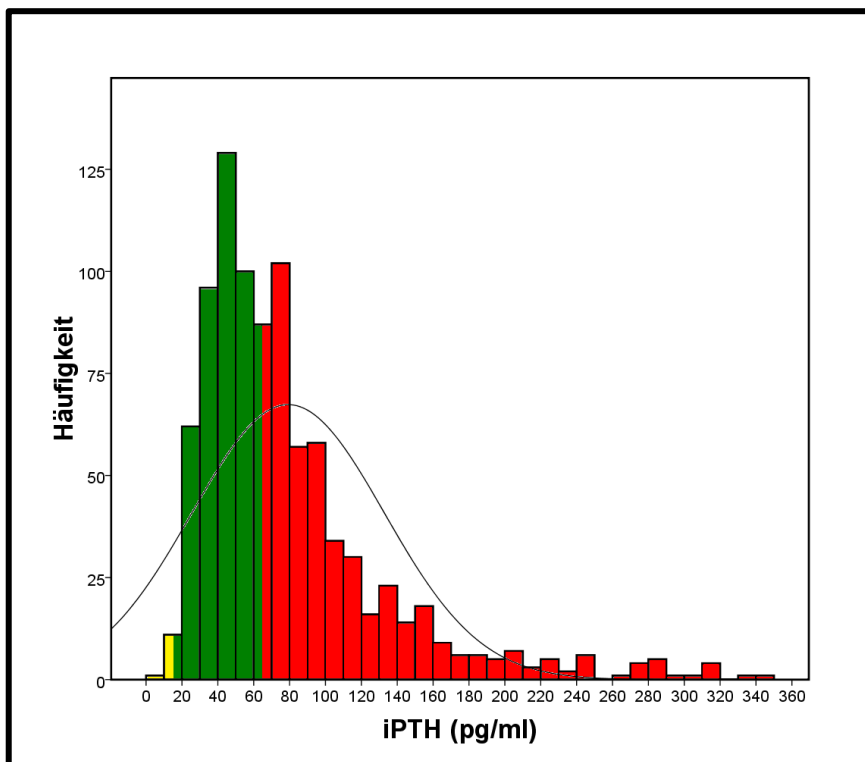


Abbildung 25: Histogramm iPTH

3.5 Klinische und biochemische Charakteristika der Vitamin D-Gruppen

Für die weitere Auswertung der Daten wurde das Studienkollektiv ausgehend vom Vitamin D-Serumspiegel in zwei Gruppen unterteilt; als Cut-Off wurde der Mittelwert herangezogen. Probandinnen mit einem 25(OH)D-Wert <8,7 ng/ml bildeten die Gruppe 1, jene mit Werten ≥8,7 Gruppe 2 (Abb.26). In Tabelle 7 werden die zwei Gruppen kurz beschrieben. Die Frauen mit niedrigeren Vitamin D-Spiegeln waren signifikant älter, immobiler und hatten eine schlechtere Nierenfunktion, ansonsten zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den zwei Gruppen.

	Alle	Gruppe 1	Gruppe 2
Anzahl n (%)	921 (100)	622 (67,5)	299 (32,5)
25(OH)D (ng/ml)	8,7 ± 5,7	6,0 ± 1,4	14,4 ± 7,1
Alter (Jahren)	83,7 ± 6,1	84,5 ± 6,0	82,1 ± 6,1
BMI (kg/m ²)	25,9 ± 4,7	25,6 ± 4,8	26,5 ± 4,5
Albumin (g/dl)	3,95 ± 0,27	3,94 ± 0,27	3,98 ± 0,28
Serumkreatinin (mg/dl)	1,09 ± 0,21	1,09 ± 0,21	1,09 ± 0,21
GFR (ml/min)	38,0 ± 11,7	37,2 ± 11,6	39,7 ± 11,8
GGT (U/l)	18 ± 17	18 ± 18	18 ± 17
GOT (U/l)	10 ± 4	10 ± 4	11 ± 4
GPT (U/l)	10 ± 5	10 ± 5	11 ± 6
Mobilitätsstatus (%)			
1	47,7	25,9	21,8
2	25,3	20,6	4,7
3	27,0	21,1	5,9

Tabelle 7: Klinische und biochemische Charakteristika der beiden Vitamin D-Gruppen

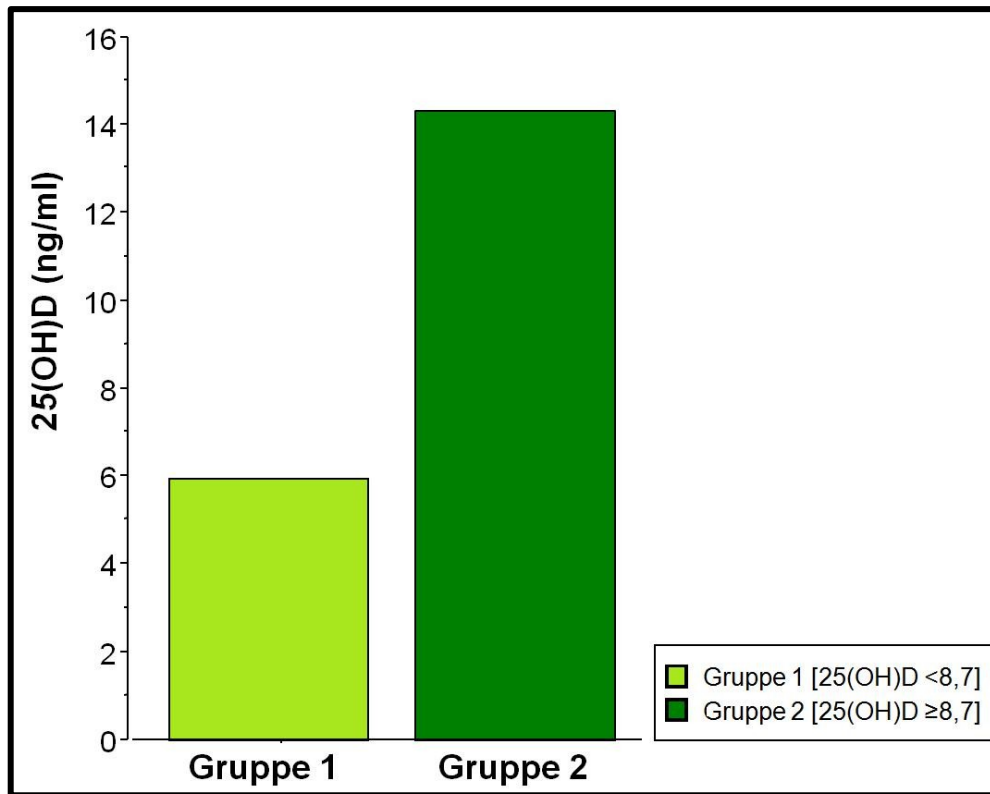


Abbildung 26: 25(OH)D-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen

3.6 25(OH)D und Mineralstoffwechsel

Im Vergleich zu Gruppe 2 hatten die Frauen aus Gruppe 1 signifikant niedrigere Serumkalziumkonzentrationen (Δ : 0,04 mmol/l; $p < 0,0001$) (Abb.27) und Phosphat Spiegel (Δ : 0,16 mg/dl; $p = 0,001$) (Abb. 28). Beide Parameter korrelierten signifikant positiv mit dem individuellen Vitamin D-Spiegel: Serumkalzium ($r = 0,202$; $p < 0,0001$) (Abb.29), Serumphosphat ($r = 0,163$; $p < 0,0001$) (Abb.30)

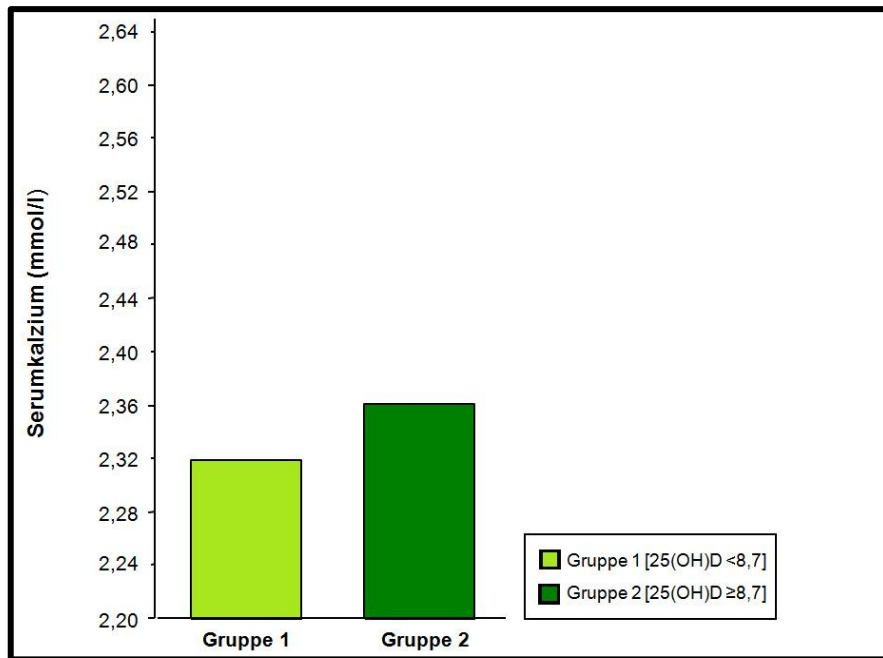


Abbildung 27: Serumkalzium-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen

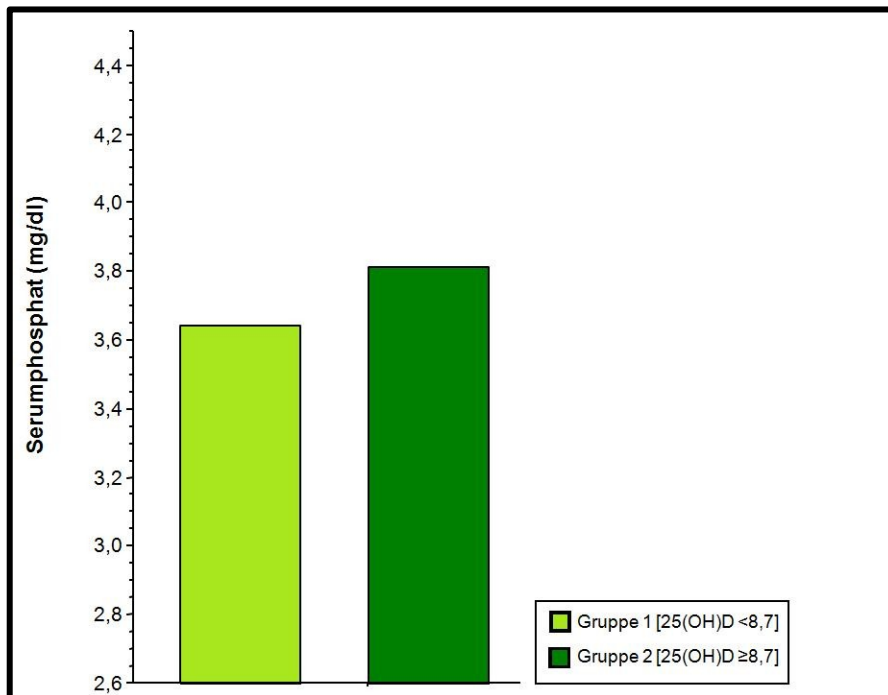


Abbildung 28: Serumphosphat-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen

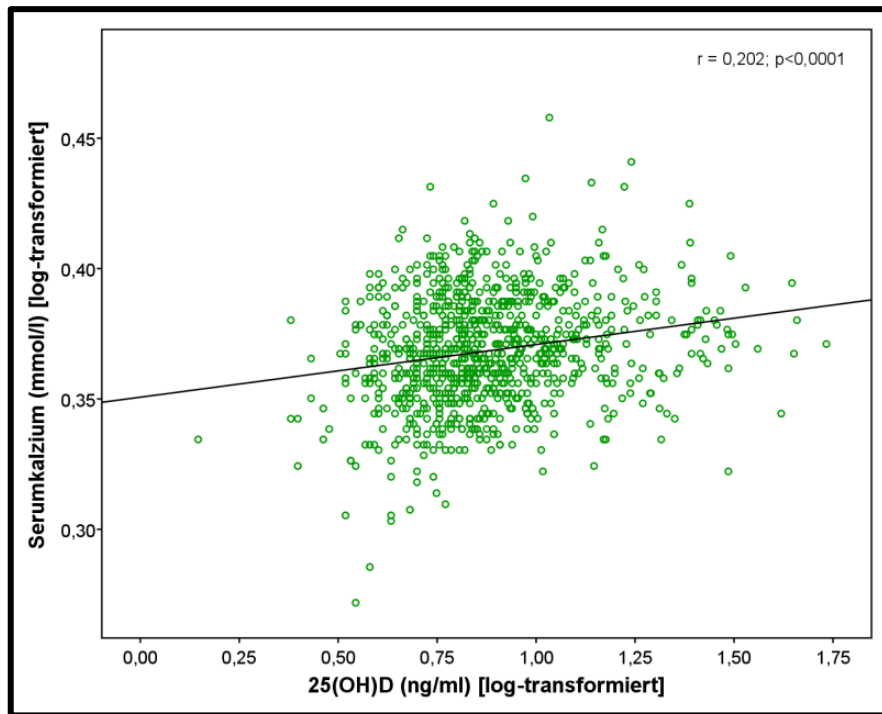


Abbildung 29: Korrelation zwischen Kalzium und 25(OH)D

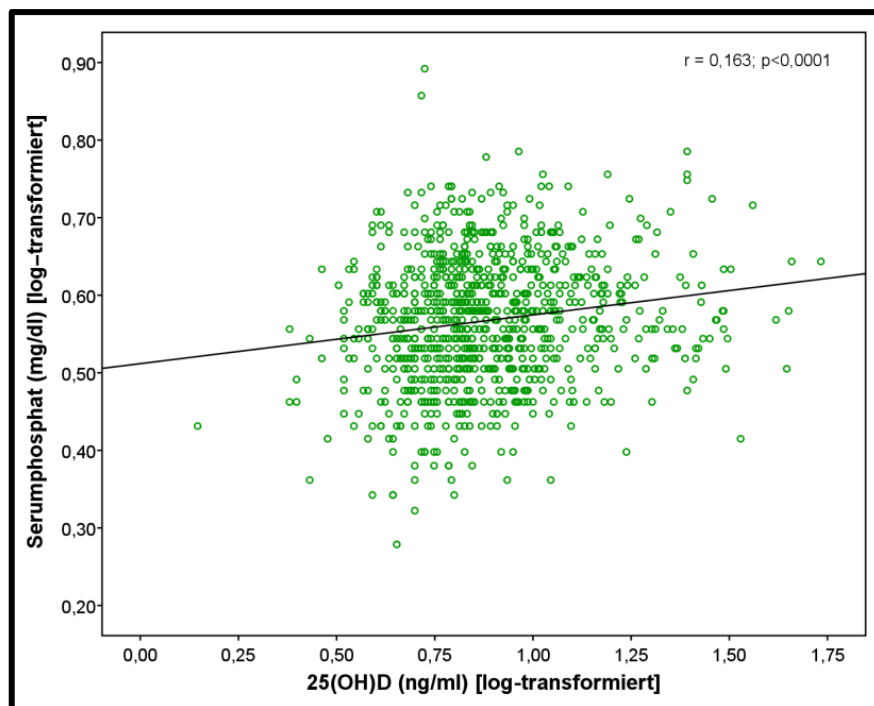


Abbildung 30: Korrelation zwischen Phosphat und 25(OH)D

3.7 25(OH)D und Parathormon

Ein Gruppenvergleich des Parathormonspiegels der beiden Gruppen zeigte, dass die Frauen mit niedrigeren 25(OH)D-Werten im Vergleich zu jenen mit einem besseren Vitamin D-Status um 53% höhere iPTH-Spiegel hatten (Gruppe1: MW=75,6 pg/ml; Gruppe 2: MW= 49,4; Δ : 26,2; $p < 0,0001$) (Abb.31). Erwartungsgemäß zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen iPTH und 25(OH)D ($r = -0,406$; $p < 0,0001$) (Abb.32).

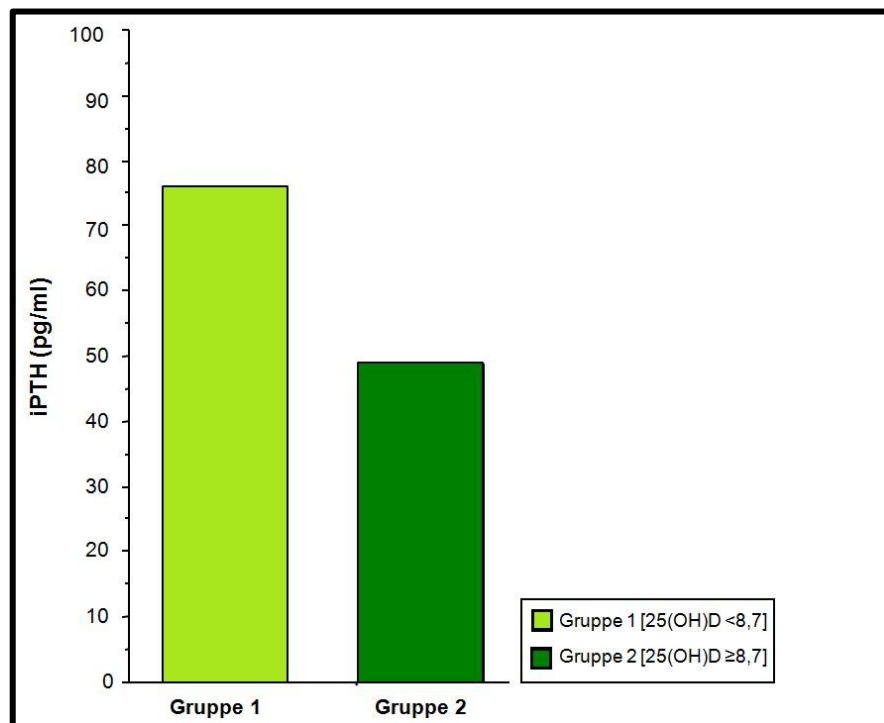


Abbildung 31: iPTH-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen

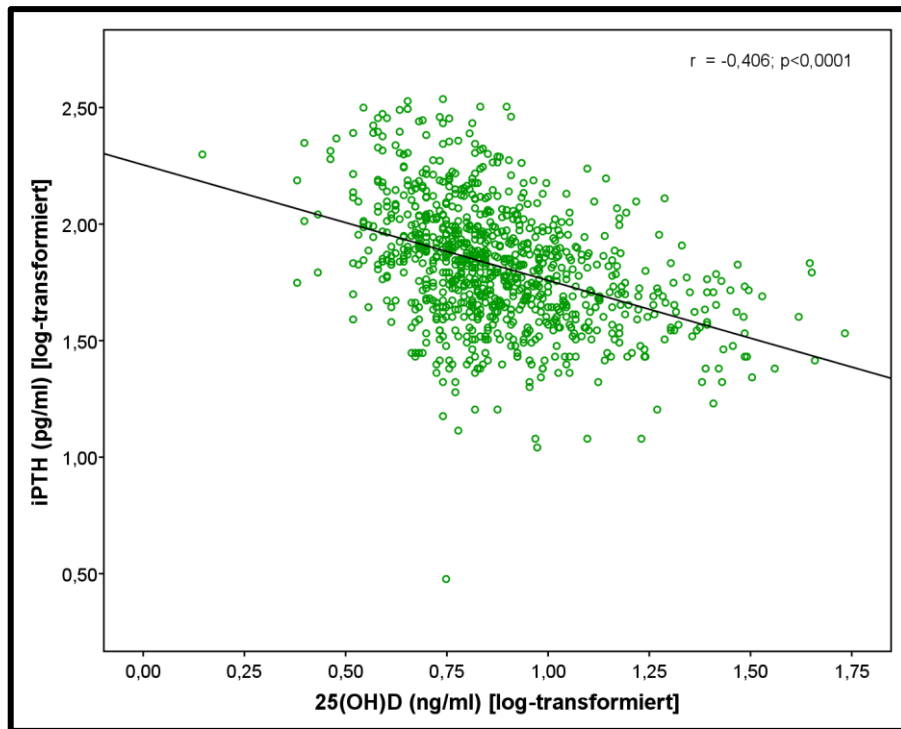


Abbildung 32: Korrelation zwischen iPTH und 25(OH)D

3.8 25(OH)D und Knochenumbau

In der Gruppe der Frauen mit niedrigeren 25(OH)D-Spiegeln waren die Serumkonzentrationen von Osteocalcin (MW= 35,3 ng/ml; Δ : 5,9) (Abb.33), β -CTx (MW= 0,34 ng/ml; Δ : 0,10) (Abb.34) und der Alkalischen Phosphatase (MW= 118 U/l; Δ : 12) (Abb.35) signifikant höher ($p < 0,0001$).

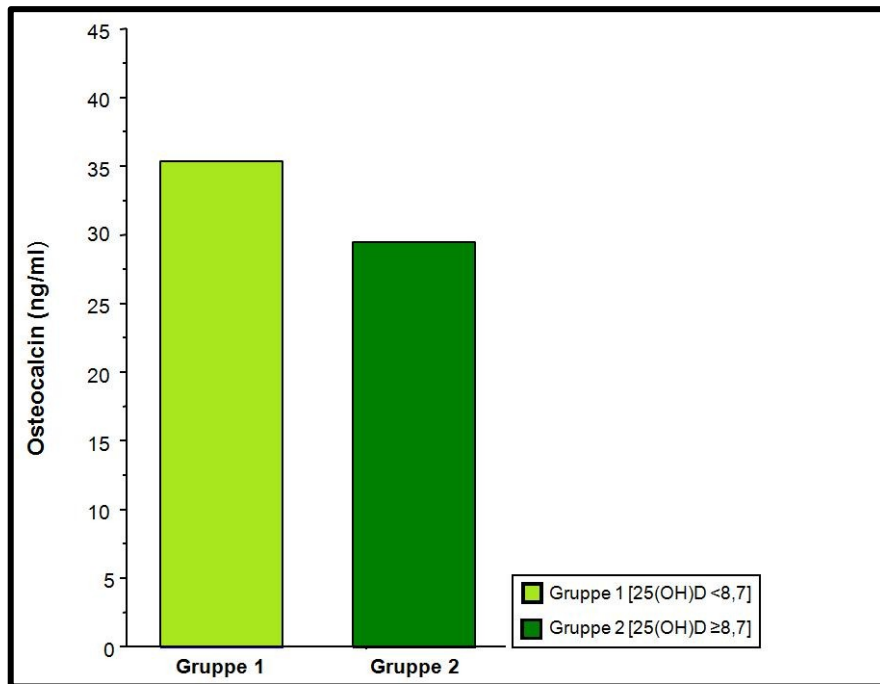


Abbildung 33: Osteocalcin-Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen

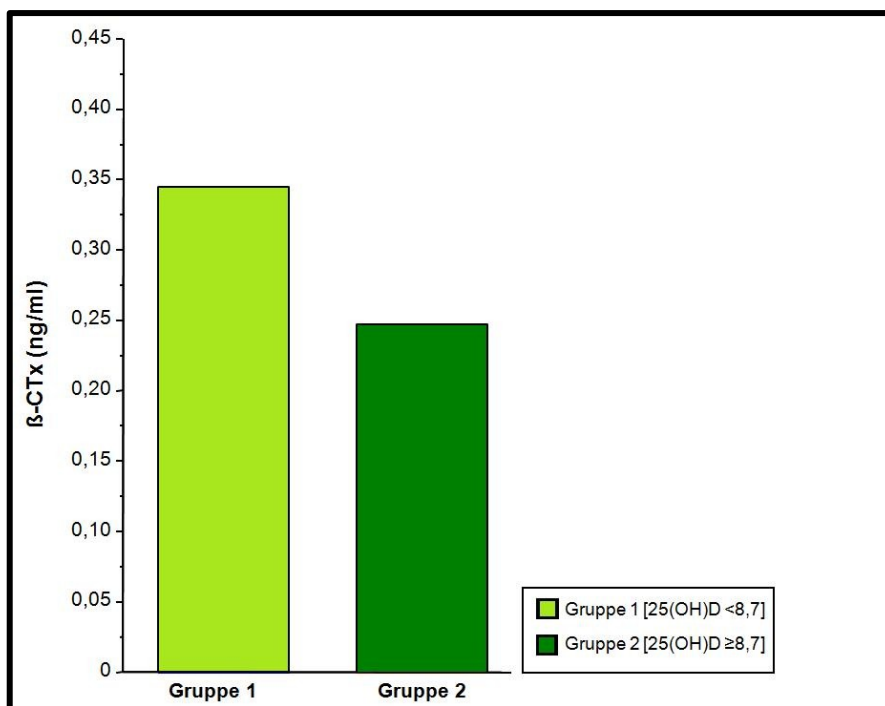


Abbildung 34: β-CTx – Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen

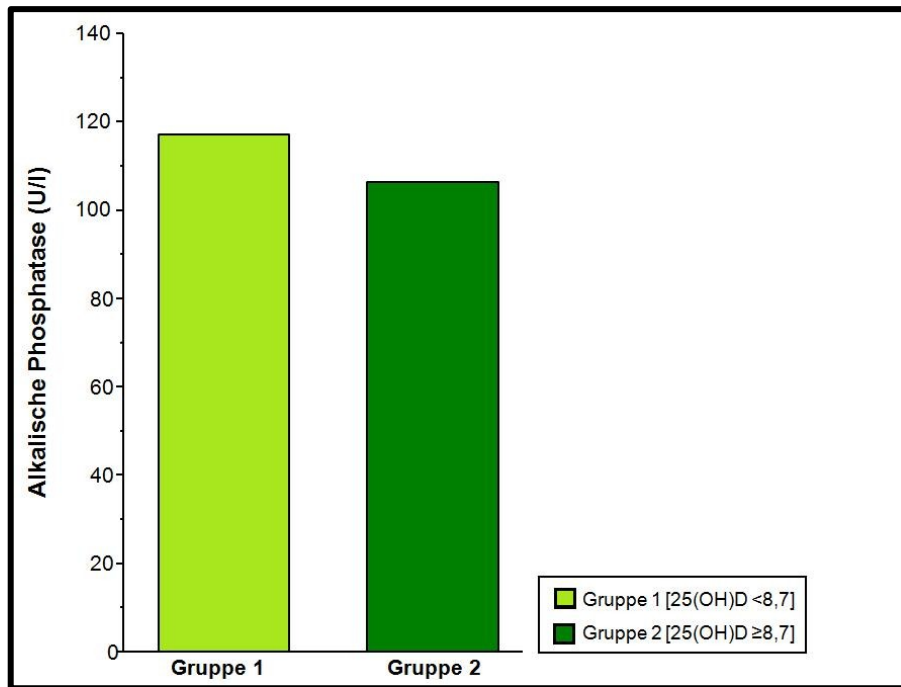


Abbildung 35: Alkalische Phosphatase – Mittelwerte der Vitamin D-Gruppen

Sämtliche erhobenen Knochenumbaumarker korrelierten signifikant negativ mit 25(OH)D: Osteocalcin $r = -0,152$, $p < 0,0001$ (Abb.36); β -CTx $r = -0,224$, $p < 0,0001$ (Abb.37); Alkalische Phosphatase $r = -0,198$, $p < 0,0001$ (Abb.38).

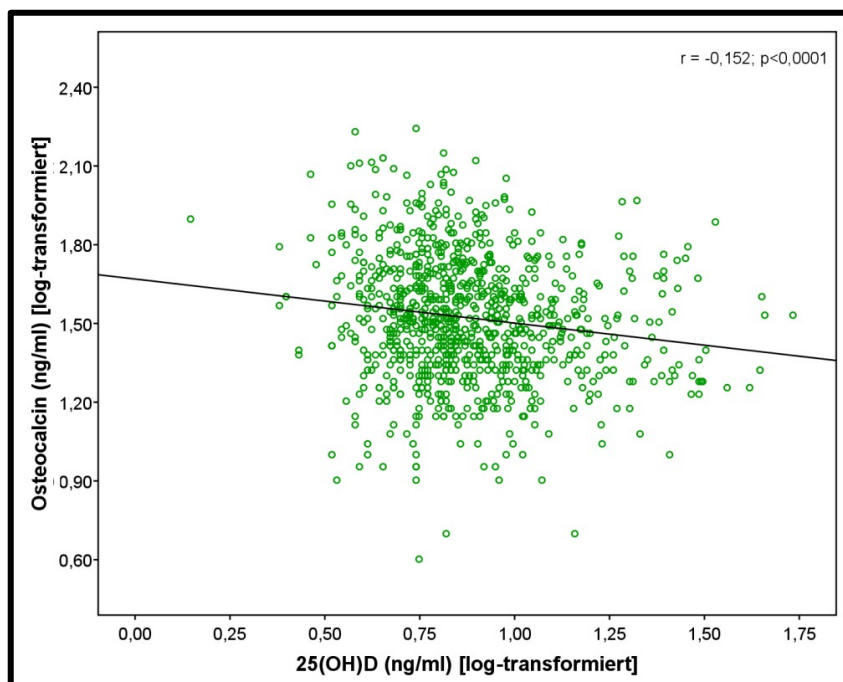


Abbildung 36: Korrelation zwischen Osteocalcin und 25(OH)D

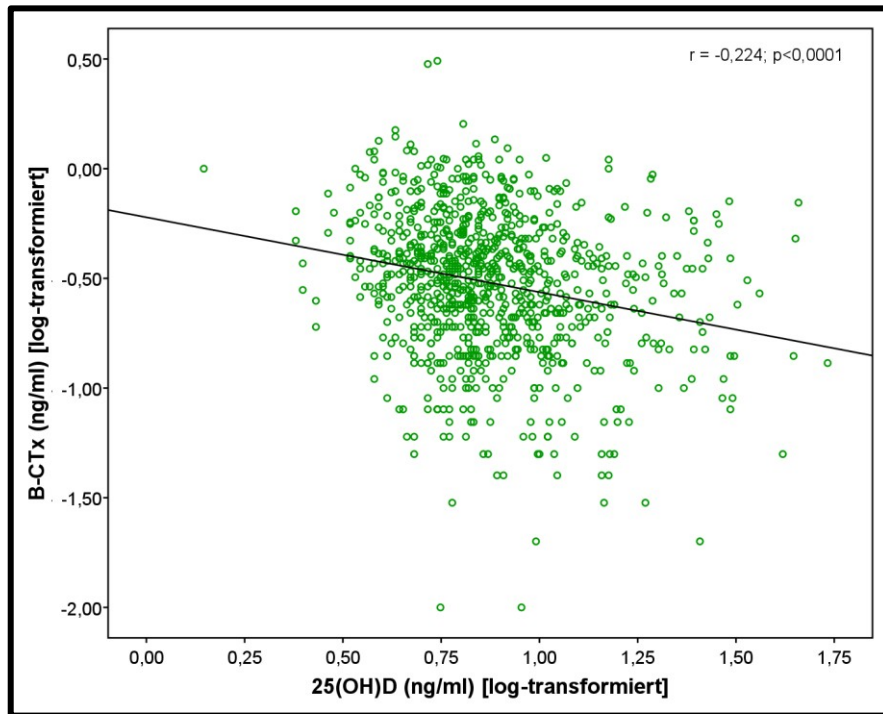


Abbildung 37: Korrelation zwischen β -CTx und 25(OH)D

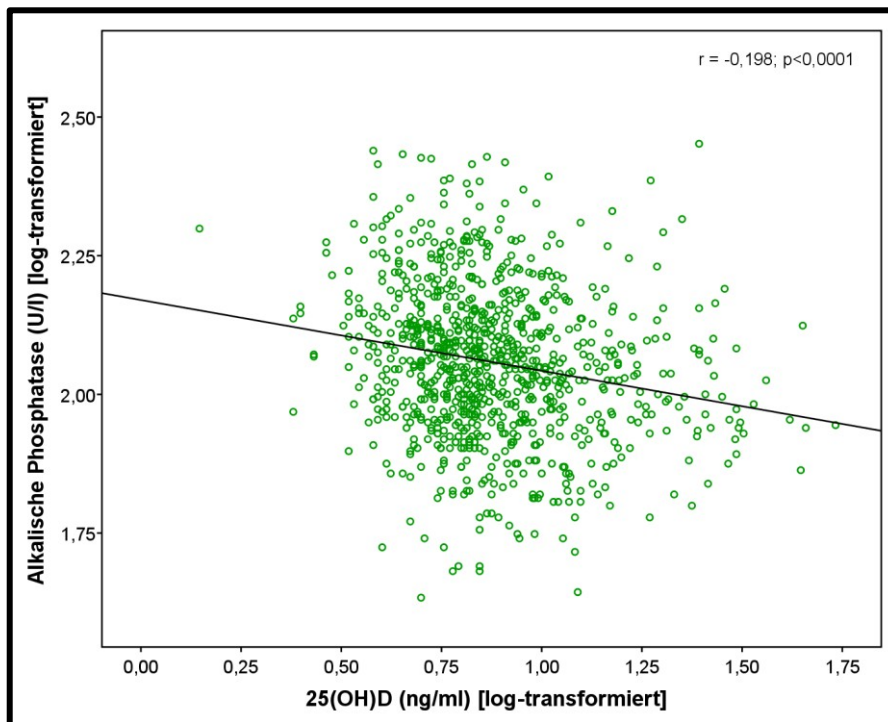


Abbildung 38: Korrelation zwischen Alkalischer Phosphatase und 25(OH)D

3.9 25(OH)D und Frakturen

Während des Zeitraumes der Studie erlitten 122 Alters- und Pflegeheimbewohnerinnen eine Fraktur. Ausgehend von der Frakturlokalisation wurden die Knochenbrüche unterteilt in Hüft- (n= 44) und nicht-vertebrale Frakturen (n= 78). Die Auswertung der Daten mittels Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigeren 25(OH)D-Serumkonzentrationen und dem Auftreten von Frakturen (Tab.8).

	Alle n (%)	Gruppe 1 n (%)	Gruppe 2 n (%)
Hüftfraktur	44 (4,8)	25 (2,7)	19 (2,1)
Nicht-vertebrale Fraktur	78 (8,5)	50 (5,4)	28 (3,1)

Tabelle 8: Aufgetretene Frakturen im Gruppenvergleich

3.10 25(OH)D und Quadrizepsmuskelkraft

Im Vergleich zu Gruppe 2 war die Quadrizepsmuskelkraft mit einem Mittelwert von 11,8 kp signifikant niedriger in Gruppe 1 (Δ : 0,8; $p=0,033$) (Abb.39). Das Ergebnis der Korrelationsanalyse zeigte einen schwachen, aber hoch signifikanten Zusammenhang zwischen der Muskelkraft und 25(OH)D ($r= 0,144$; $p<0,0001$) (Abb.40).

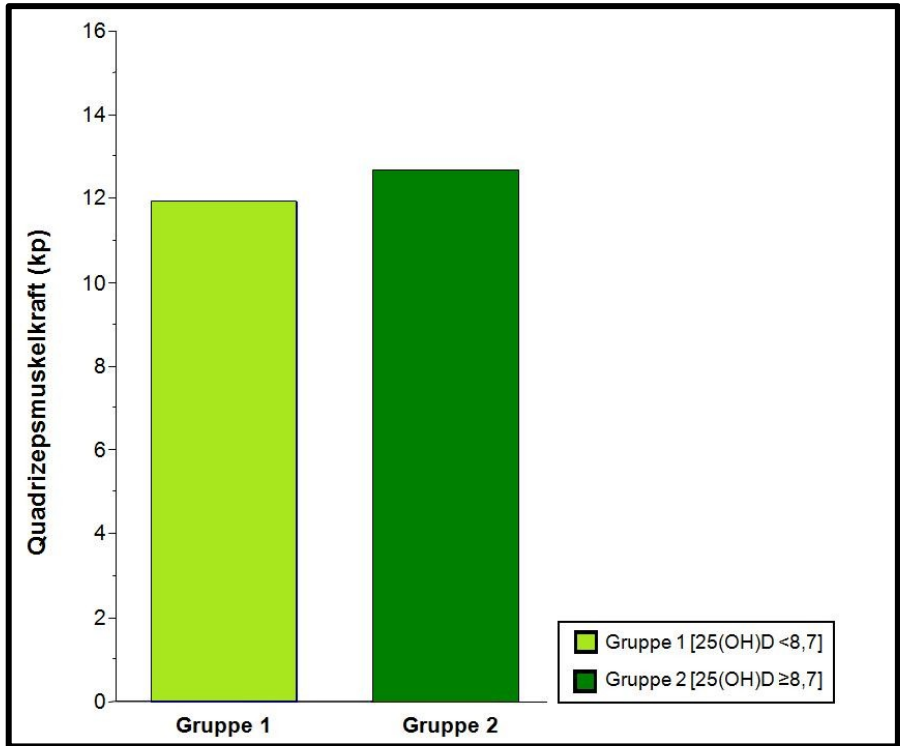


Abbildung 39: Muskelkraft der Vitamin D-Gruppen

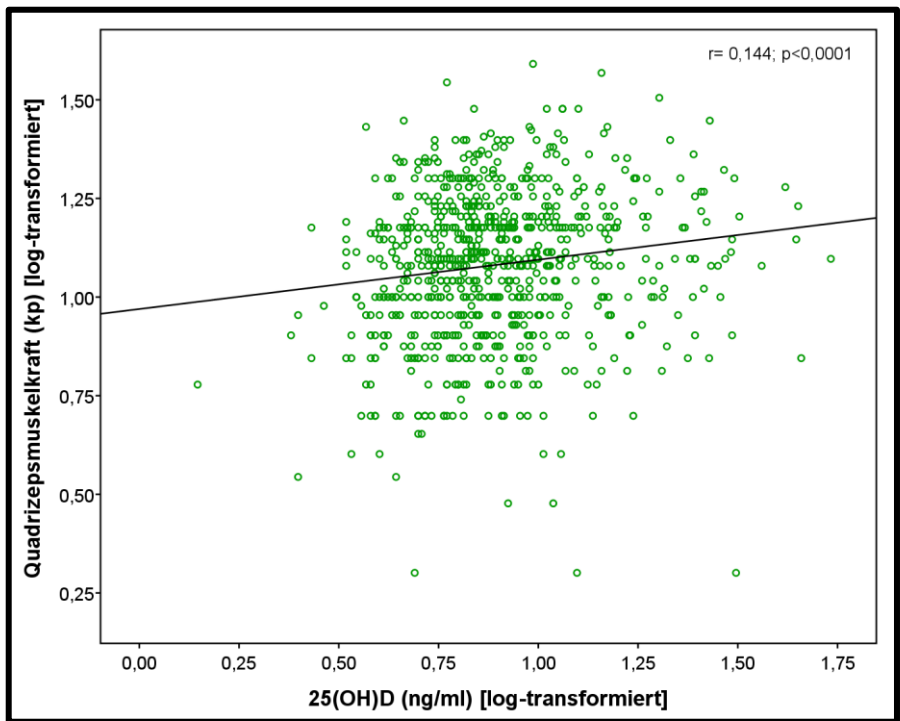


Abbildung 40: Korrelation zwischen Muskelkraft und 25(OH)D

4 Diskussion

4.1 Vitamin D-Defizienz

Die Prävalenz eines Vitamin D-Mangels ist bei unseren älteren Mitbürgern sehr hoch. Vor allem Alters- und Pflegeheimbewohner sind ein typisches Hochrisikokollektiv und unterlaufen der Gefahr ein Vitamin D-Defizit zu entwickeln.^{72,75}

In dieser vorliegenden Studie brachte die Auswertung der 25(OH)D-Werte erschreckende Ergebnisse. Die 25(OH)D-Spiegel waren mit einem Mittelwert von 8,7 ng/ml weit unter dem Normbereich [25(OH)D 30,0 – 60,0 ng/ml]. Nur 1,5% der Alters- und Pflegeheimbewohnerinnen in Österreich hatten Vitamin D-Werte im Normbereich, welche mit einem durchschnittlichen Wert von $36,9 \pm 7,7$ (MW \pm SD) jedoch auch im unteren Normalbereich angesiedelt waren. Eine Vitamin D-Insuffizienz [25(OH)D 20,1–29,9 ng/ml] zeigten 3,7% der Studienteilnehmerinnen ($24,1 \pm 2,8$), 18,1% hatten ein Defizit ($13,0 \pm 2,6$) [25(OH)D <20,0 ng/ml] und 76,7% der Probandinnen einen schweren Vitamin D-Mangel ($6,4 \pm 1,7$) [25(OH)D <10,0 ng/ml]. Da es bis dato keinen internationalen Konsensus bezüglich der optimalen 25(OH)D-Serumkonzentrationen gibt, sind die Definitionen eines Vitamin D-Mangels in der Literatur unterschiedlich. Somit ist ein direkter Vergleich der Prävalenz eines Vitamin D-Mangels mit den Angaben in der Literatur nicht möglich. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen jedoch in Einklang mit denen der Literatur, in der die Prävalenz eines Vitamin D-Mangels bei Alters- und Pflegeheimpatienten mit bis zu 90% angegeben wird.⁷²

4.2 Anthropometrische Daten, klinische und biochemische Charakteristika

Malnutrition im Alter, im Sinne einer defizitären Energie- und Nährstoffversorgung, ist ein häufiges Problem. Die Prävalenz der Mangelernährung steigt mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Immobilität und beträgt bei Altersheimpatienten ca. 40-60%. Wesentliche Hinweise auf eine vorliegende Malnutrition geben ein niedriger Body Mass Index und verminderte Serumalbuminspiegel. Die Analyse der BMI- und Serumalbuminwerte in dieser Studie zeigt jedoch, dass die Alters- und Pflegeheimbewohnerinnen in Österreich im Mittel wohl ernährt sind. Lediglich 4,5% der Frauen hatten einen BMI < 18,5 kg/m² und waren somit laut WHO-Definition untergewichtig und 96% zeigten normale Serumalbuminkonzentrationen. Allerdings ist zu beachten, dass sowohl die Bestimmung von BMI und Albumin im Alter Limitationen hinsichtlich der Diagnose Mangelernährung mit sich bringen. Gerade im Alter reflektiert der BMI weniger gut die Körperzusammensetzung, die sich mit zunehmendem Alter verändert. Des Weiteren muss man bei der Interpretation von Serumproteinkonzentrationen zur Diagnose der Mangelernährung die geringe Spezifität von Serumproteinmessungen (z.B. veränderte Werte bei entzündlichen Prozessen) berücksichtigen.⁷⁶

Da diese Studie primär als Frakturstudie konzipiert war, wurden lediglich jene Frauen aufgenommen, die zumindest noch die Hälfte des Tages außerhalb des Bettes verbrachten. Rund die Hälfte der Probandinnen war noch recht mobil und konnte sich auch ohne zusätzliche Hilfe im Freien fortbewegen. Generell ist jedoch zu sagen, dass alte Menschen, die ihren Lebensabend in einem Heim verbringen, immobiler sind als jene, die unabhängig leben.⁶⁹

Die Analyse der Quadrizepsmuskelkraft zeigte, dass ca. 80% der Alters- und Pflegeheimpatienten eine ihrem Alter entsprechend normale Muskelkraft hatten. Würde man jedoch den Referenzwert für Erwachsene heranziehen, hätten rund 53% der Probandinnen eine deutlich verminderte Quadrizepsmuskelkraft.

In Tabelle 3 werden die häufigsten prävalenten Erkrankungen aufgelistet. 70% der Probandinnen hatten zumindest eine diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung, 35% der Alters- und Pflegeheimpatientinnen waren dement, annähernd gleichviele

hatten eine diagnostizierte zerebrovaskuläre Erkrankung. Mit abnehmender Häufigkeit folgten die Erkrankungen Depression, Diabetes mellitus, Parkinson, Osteoporose, COPD und Lungenerkrankung. Diese Daten stimmen überein mit denen der Literatur, welche besagt, dass mit steigendem Lebensalter eine Verschiebung im Krankheitsspektrum erfolgt, welche durch die Zunahme chronischer Erkrankungen gekennzeichnet ist. Zu diesen zählen vor allem cardio- und cerebrovaskuläre, neuropsychiatrische, muskuloskelettale Erkrankungen sowie Stoffwechsel- und Malignomkrankungen.⁷⁷ Multimorbidität ist verbunden mit Multimedikation. Die am häufigsten verschriebenen Medikamente bei dieser Studie waren Antihypertensiva, Diuretika und NSAR, gefolgt von Digitalispräparaten, Antidepressiva und Benzodiazepinen.

Gemäß der K/DOQI Leitlinien hatten ca. 5% der Probandinnen eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 2, 70% im Stadium 3 und 25% im Stadium 4. Die schlechte Nierenfunktion der Alters- und Pflegeheimpatientinnen ist nicht überraschend, da die Nierenfunktion bekanntlich mit zunehmendem Lebensalter sinkt, die Inzidenz und Prävalenz von Nierenerkrankungen und anderen Krankheiten, welche zwar nicht primär von der Niere ausgehen, aber diese trotzdem schädigen wie z.B. Hypertonie, Harnwegsinfekte und Diabetes mellitus, mit dem Alter jedoch zunehmen.⁷³

4.3 Vitamin D und muskuloskelettale Gesundheit

4.3.1 Vitamin D-Mangel und Mineralstoffwechsel

Wie bereits in Kapitel 1.7 beschrieben, ist eine der wichtigsten Funktionen des Vitamin D die Aufrechterhaltung der Kalzium- und Phosphathomöostase. Optimale Vitamin D-Spiegel führen zu einer Absorption von Kalzium aus der Nahrung bis hin zu circa 30% und steigern die intestinale Phosphatresorption auf 85 bis 90%. In der vorliegenden Studie hatten 90% der Probandinnen Serumkalziumwerte im Normbereich. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Konzentration des Serumkalziums physiologisch in einem engen Bereich konstant gehalten werden müssen, da Kalzium für viele Zellfunktionen sehr wichtig ist. Niedrige Kalziumkonzentrationen stimulieren die Parathormonsekretion und es kommt zu einer Kalziummobilisation aus dem Knochen, in den Nieren wird vermehrt Kalzium reabsorbiert und die renale 1α -Hydroxylase stimuliert. Die indirekte Steigerung der enteralen Kalziumabsorption von PTH über das $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kann jedoch nur dann erfolgen, wenn auch genügend Substrat für die $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Synthese vorhanden ist. Obwohl die $25(\text{OH})\text{D}$ -Serumkonzentrationen der Probandinnen mit einem Mittelwert von 8,7 ng/ml weit außerhalb der Norm lagen, bestanden selbst innerhalb dieses Vitamin D defizitären Kollektivs noch immer signifikante Unterschiede bezüglich des Serumkalziums. Ein Vergleich der beiden Gruppen (Gruppe 1: $25(\text{OH})\text{D} < 8,7 \text{ ng/ml}$; Gruppe 2 $\geq 8,7$) zeigte, dass die Frauen mit den niedrigeren $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegeln im Mittel signifikant niedrigere Serumkalziumkonzentrationen (Δ : 0,04 mmol/l; $p < 0,0001$) hatten als jene mit höheren $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentrationen. Die Korrelationsanalyse zeigte eine positive signifikante Korrelation zwischen $25(\text{OH})\text{D}$ und Serumkalzium ($r = 0,202$; $p < 0,0001$).

Obwohl 65% des Phosphates aus der Nahrung auch unabhängig von Vitamin D aufgenommen wird, hatten die Probandinnen der Gruppe 1 verglichen mit denen der Gruppe 2 signifikant niedrigere Serumphosphatspiegel (Δ : 0,16 mg/dl; $p = 0,001$), wobei ein genereller Zusammenhang zwischen $25(\text{OH})\text{D}$ und Serumphosphat ($r = 0,163$; $p < 0,0001$) festgestellt werden konnte.

4.3.2 Vitamin D-Mangel und Parathormon

Aus der Literatur geht hervor, dass ältere Menschen, vor allem aber Alters- und Pflegeheimbewohner, mit einem Vitamin D-Mangel auch einen sekundären Hyperparathyroidismus aufweisen.⁷² In der vorliegenden Studie waren die Parathormonkonzentrationen mit einem Mittelwert von 79,2 pg/ml deutlich außerhalb des Normbereichs. 50,9% der Studienteilnehmerinnen hatten einen sekundären Hyperparathyroidismus. Dieses Ergebnis stimmt überein mit dem einer in Süd-Griechenland durchgeführte Studie, welche zeigte, dass 60% der untersuchten Alters- und Pflegeheimbewohner aus Kalamata (n=58) erhöhte PTH-Werte [$>4,0$ pmol/l ($\text{pmol/l} \div 0,11 = \text{pg/ml}$)] im Sinne eines sekundären Hyperparathyroidismus hatten.⁷⁸ Der Vergleich der beiden Gruppen untereinander zeigte, dass innerhalb dieses Vitamin D-defiziten Kollektivs noch immer signifikante Unterschiede bezüglich der Parathormonwerte bestanden. Die Probandinnen der Gruppe mit niedrigeren 25(OH)D-Konzentrationen hatten im Mittel um 53% höhere PTH-Spiegel (MW= 75,6 pg/ml; Δ : 26,2; $p < 0,0001$). Des Weiteren korrelierte PTH signifikant negativ mit 25(OH)D ($r = -0,406$; $p < 0,0001$). Verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien, welche eine negative Korrelation zwischen PTH und 25(OH)D mit einem Korrelationsfaktor in Höhe von 0,20 bis 0,30 festgestellt haben, war in dieser Studie der Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern mit einem Korrelationskoeffizient $r = -0,406$ noch stärker ausgeprägt.⁷²

4.3.3 Vitamin D-Mangel und Knochenremodeling

Ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel und erhöhten Knochenumbau markern, als Ausdruck eines gesteigerten Knochenremodeling, wird in der Literatur beschrieben.⁷² Eine Einschränkung der hier vorliegenden Studie ergibt sich aus der Tatsache, dass keine Messung der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase durchgeführt wurde, sondern lediglich der Gesamt-Alkalischen Phosphatase. Da die restlichen Leberenzyme

im Normbereich waren, spricht die Erhöhung dieses Enzyms jedoch in diesem Studienkollektiv für einen gesteigerten osteologischen Umbau. Bei der Auswertung der Daten zeigte sich ein genereller Zusammenhang zwischen den Knochenumbau markern und 25(OH)D. Frauen mit niedrigeren 25(OH)D-Werten hatten im Mittel eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von Osteocalcin um 20%, β -CTx um 41% und der Alkalischen Phosphatase um 11%. Darüberhinaus konnte für alle Knochenumbau marker eine signifikante negative Korrelation mit 25(OH)D gezeigt werden.

4.3.4 Vitamin D-Mangel und Frakturen

Ein häufigeres Auftreten von Hüft- und anderen nicht-vertebralen Frakturen im Zusammenhang mit niedrigeren Vitamin D-Spiegeln konnte erst in wenigen Beobachtungsstudien gezeigt werden. Des Weiteren zeigten nur einige Vitamin D - Interventionsstudien eine Reduktion des Frakturrisikos zeigen.¹⁰ In der aktuellen Studie konnten wir keinen generellen Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Auftreten von Frakturen feststellen. Weder Hüft- noch nicht-vertebrale Frakturen traten häufiger in der Gruppe mit niedrigeren 25(OH)D-Serumkonzentrationen auf.

4.3.5 Vitamin D-Mangel und Muskelkraft

Es geht aus vielen Studien hervor, dass ein Vitamin D-Mangel mit einer verminderten Muskelkraft assoziiert ist.^{11,79} Die Alters- und Pflegeheimbewohnerinnen mit niedrigeren 25(OH)D-Serumkonzentrationen hatten eine signifikant niedrigere Muskelkraft (Δ : 0,8 kp; $p < 0,033$) und es zeigte sich eine schwache, aber hoch signifikante positive Korrelation zwischen der Quadrizepsmuskelkraft und 25(OH)D ($r = 0,144$; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass selbst innerhalb dieses Vitamin D-defizitären Kollektivs noch immer signifikante Unterschiede der Muskelkraft in Abhängigkeit vom individuellen Vitamin D-Spiegel bestehen.

5 Schlussfolgerung

Die Vitamin D-Defizienz im Alter ist ein häufiges, vor allem aber stark unterschätztes Problem. Es zeigte sich ein ausgeprägter Vitamin D-Mangel bei nahezu allen Bewohnerinnen von Alters- und Pflegeheimen in Österreich, wobei sogar innerhalb dieses Kollektivs mit bereits sehr niedrigen Vitamin D-Konzentrationen noch immer signifikante Unterschiede des Mineral- und Knochenstoffwechsels sowie der Muskelkraft in Abhängigkeit vom individuellen Vitamin D-Spiegel bestehen. Jedes Nanogramm mehr scheint sich positiv auf die muskuloskelettale Gesundheit auszuwirken.

Unsere Ergebnisse unterstreichen neuerlich die eklatante Notwendigkeit einer generellen Vitamin D-Supplementierung in dieser speziellen Gruppe von Mitmenschen.

6 Literaturverzeichnis

1. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, Woloszczuk W, Willvonseder R; Austrian Study Group on Normative Values of Bone Metabolism. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest.* 2003; 33: 323-31.
2. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4125-30.
3. Goswami R, Mishra SK, Kochupillai N. Prevalence & potential significance of vitamin D deficiency in Asian Indians. *Indian J Med Res.* 2008; 127: 229-38.
4. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ.* 2007; 177: 161-6.
5. Moreno-Reyes R, Carpentier YA, Boelaert M, El Moumni K, Dufourny G, Bazelmans C, Levêque A, Gervy C, Goldman S. Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in relation to ethnicity: a cross-sectional survey in healthy adults. *Eur J Nutr.* 2009; 48: 31-7.
6. Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet.* 1995; 346: 207-10.
7. Vir SC, Love AH. Nutritional status of institutionalized and noninstitutionalized aged in Belfast, Northern Ireland. *Am J Clin Nutr.* 1979; 32: 1934-47.
8. Gloth FM 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA.* 1995; 274: 1683-6.
9. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51: 1075-81.

-
10. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 353-73.
 11. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 611-5
 12. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 117: 503-11.
 13. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, März W. Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke.* 2008; 39: 2611-3.
 14. Pilz S, Dobnig H, Winklhofer-Roob B, Riedmüller G, Fischer JE, Seelhorst U, Wellnitz B, Boehm BO, März W. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 1228-33
 15. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004; 229:1 136-42.
 16. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65: 508-12.
 17. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, van der Velde N, Colin EM, van der Cammen TJ. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008; 25: 539-43.
 18. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest.* 2005; 128: 3792-8.
 19. Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE, Nascimento VB, Kulak CA, Boguszewski CL, Borba VZ. Chronic obstructive pulmonary disease is

-
- associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int*. 2009 Mar 20. [Epub ahead of print]
20. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD, Snijder MB, van Dam RM, Dekker JM. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Feb 18. [Epub ahead of print]
 21. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61: 638S-45S.
 22. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D- new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 1994; 60: 619-30.
 23. Chick DH. Studies of rickets in Vienna 1919–1922. *Med Hist*. 1976; 20: 41-51.
 24. Sniadecki J. Cited by W Mozolowski. Jerdrzej Sniadecki (1768-1883) on the cure of rickets. *Nature*. 1939; 143: 121.
 25. Dunn PM. Professor Armand Trousseau (1801–67) and the treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80: F155-7.
 26. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/112/2/e132> (Stand 25.02.2009)
 27. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem*. 1922; 53: 293-8.
 28. Goldblatt H, Soames KM. Studies on the fat-soluble growth-promoting factor. *Biochem J*. 1923; 17: 446-53.
 29. Steenbock H, Black A. The reduction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultraviolet light. *J Biol Chem*. 1924; 61: 408-22.
 30. Hess AF, Weinstock M. Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultraviolet irradiation. *J Biol Chem*. 1924; 62: 301-13.
 31. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr*. 2004; 134: 1299-302.
 32. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 1689S-96S.
-

-
33. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1678S-88S.
 34. <http://blog.modernmechanix.com/2007/05/30/cocomalt-ad-full-of-naked-children/> (Stand 26.04.2009)
 35. <http://graphic-design.tjs-labs.com/show-picture?id=1192328543> (Stand 26.04.2009)
 36. Kresge N, Simoni RD, Hill RL. A Half-century of Vitamin D: the Work of Hector F. DeLuca. *J Biol Chem.* 2006, 281: e41-3
 37. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT Jr, Anderson RR, Blank IH, Parrish JA, Elias P. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science.* 1980; 210: 203-5.
 38. Simpson RU, DeLuca HF. Characterization of a receptor-like protein for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980; 77: 5822-6.
 39. Wachter H, Hausen A. *Chemie für Mediziner.* Walter de Gruyter, Berlin; New York 2002
 40. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrisons Innerer Medizin.* ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin 2008
 41. <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Vitamin%20D> (Stand: 26.04.2009)
 42. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-81.
 43. <http://www.webcitation.org/5RI5u0LB5> (Stand 12.05.2009)
 44. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289: F8-28.
 45. Zittermann A, Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med.* 2008; 29: 423-32.

-
46. Hughes MR, Baylink DJ, Jones PG, Haussler MR. Radioligand receptor assay for 25-hydroxyvitamin D₂/D₃ and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₂/D₃. *J Clin Invest.* 1976; 58: 61-70
 47. Herold G. *Innere Medizin.* Herold, Köln 2006
 48. Hoenderop JG, Willems PH, Bindels RJ. Toward a comprehensive molecular model of active calcium reabsorption. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 278: F352-60
 49. Bader K, et al. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch* 259. Auflage. Walter de Gruyter Berlin, New York 2002
 50. <http://www.karl-may-stiftung.de/images/jpg/Image4.jpg> (Stand: 15.06.2009)
 51. http://www.paediatric-in-bildern.de/modules.php?op=modload&name=My_eGallery&file=index&do=showgall&gid=224 (Stand: 15.06.2009)
 52. <http://medresurs.info/p13.doc> (Stand: 15.06.2009)
 53. Anderson PH, Atkins GJ. The skeleton as an intracrine organ for vitamin D metabolism. *Mol Aspects Med.* 2008; 29: 397-406.
 54. Kondo T, Kitazawa R, Maeda S, Kitazawa S. 1 α ,25 Dihydroxyvitamin D₃ Rapidly Regulates the Mouse Osteoprotegerin Gene Through Dual Pathways. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1411-19
 55. Marx J. Coming to grips with bone loss. *Science.* 2004; 305: 1420-2.
 56. Boros S, Bindels RJ, Hoenderop JG. Active Ca(2+) reabsorption in the connecting tubule. *Pflugers Arch.* 2009; 458: 99-109.
 57. Li X, Zheng W, Li YC. Altered gene expression profile in the kidney of vitamin D receptor knockout mice. *J Cell Biochem.* 2003; 89: 709-19.
 58. Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D analogs: therapeutic applications and mechanisms for selectivity. *Mol Aspects Med.* 2008; 29: 433-52.
 59. Dobnig H. Vitamin D – Woher die plötzliche Aufregung?. *Spectrum Osteoporose.* 2009; 1: 6-7.
 60. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med.* 2008; 29: 361-8.
-

-
61. Baeke F, van Etten E, Gysemans C, Overbergh L, Mathieu C. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med.* 2008; 29: 376-87.
 62. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med.* 2008; 29: 407-14.
 63. Glerup H. Investigations on the role of vitamin D in muscle function. Dissertation. Dänemark 1999
 64. Obermayer-Pietsch B. Analytische Aspekte zum Vitamin-D-Status. *Spectrum Osteoporose.* 2009; 1: 18-20
 65. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1087S-91S.
 66. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 ; 84: 18-28.
 67. Holick MF. Schützendes Sonnenlicht. Haug, Stuttgart 2005
 68. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 626-32
 69. Zochling J, Chen JS, Seibel M, Schwarz J, Cameron ID, Cumming RG, March L, Sambrook PN. Calcium metabolism in the frail elderly. *Clin Rheumatol.* 2005; 24: 576-82.
 70. Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62: 813-21.
 71. <http://www.bayer-internisten.de/abstracts-geri/AbstractBauer.pdf> (Stand: 05.06.2009)
 72. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001; 22: 477-501.
 73. Tragl KH. Handbuch der Internistischen Geriatrie. Springer, Wien 1999

-
74. Theiler R, Stähelin HB, Kränzlin M, Tyndall A, Bischoff HA. High bone turnover in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999; 80: 485-9.
 75. Bruyere O, Decock C, Delhez M, Collette J, Reginster JY. Highest prevalence of vitamin D inadequacy in institutionalized women compared with noninstitutionalized women: a case-control study. *Womens Health (Lond Engl).* 2009; 5: 49-54.
 76. Bauer JM, Volkert D, Wirth R, Vellas B, Thomas D, Kondrup J, Pirlich M, Werner H, Sieber CC. Diagnostik der Mangelernährung des älteren Menschen. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006; 131:223-7
 77. Rentel-Kruse W. Epidemiologische Aspekte der Morbidität im Alter. *Z Gerontol Geriat.* 2001; 34: I/10-5
 78. Papapetrou PD, Triantafyllopoulou M, Korakovouni A. Severe vitamin D deficiency in the institutionalized elderly. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31: 784-7.
 79. Campbell PM, Allain TJ. Muscle strength and vitamin D in older people. *Gerontology.* 2006; 52: 335-8.

7. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Friedl Claudia

Geb. am 25.02.1985 in Bad Radkersburg

Staatsangehörigkeit: Österreich

Religionszugehörigkeit: röm.-kath

Familienstand: ledig, keine Kinder

Bildungsgang:

2003 Reifeprüfung mit ausgezeichnetem Erfolg

2003 – 2004 1. Abschnitt Humanmedizin O202

2004 – 2008 2. Abschnitt Humanmedizin O202

derzeit: 3. Studienabschnitt Humanmedizin O202

seit Ende 2007 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin Graz

Famulaturen:

2005: 4 Wochen auf der Abteilung für Chirurgie LKH Wagna

2006: 4 Wochen auf der Abteilung für Innere Medizin LKH Bad Radkersburg

2007: 4 Wochen auf der Abteilung für Chirurgie LKH Wagna

2008: 4 Wochen auf der Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, LKH
Graz

Mitgliedschaft:

ÖGES (Österreichische Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel)
ÖGEKM (Österreichische Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels)

Kongresse:

Mai 2008: 10th European Congress of Endocrinology, Berlin (Posterpräsentation)
Mai 2008: Gemeinsame Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel und der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels, St. Wolfgang (Vortrag); Posterpreis
September 2009: Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin, Graz (Posterpräsentation)
März 2009: Osteologie 2009, Frankfurt (Posterpräsentation) Mai 2009: 14. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel und 17. Österreichisches Osteoporoseforum (Posterpräsentation)

Publikationen:

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel, 1. Jahrgang 2008, Sonderheft 1
„Klinische Vignette: Mb. Cushing und sekundäre Osteoporose – oder doch nicht?“ S. 24-25 (C. Friedl, A. Fahrleitner-Pammer)

Spectrum Osteoporose 1/2009
Die Geschichte des Vitamin D „A Never Ending Story“ S. 10-12 (C. Friedl, A. Fahrleitner-Pammer)