

Diplomarbeit

**Vitamin D und Niereninsuffizienz – Grundlagen und
Übersicht über die Literatur**

eingereicht von

Wolfgang Klein

Geb.Dat.:26.5.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

klinischen Abteilung für Nephrologie

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Sabine Horn

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

"Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Diplomarbeit mit dem Titel „Vitamin D und Niereninsuffizienz – Grundlagen und Übersicht über die Literatur“ selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angeführten Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und alle wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet habe."

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

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

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau ao.Univ.-Prof.in Dr.in med.univ. Sabine Horn für ihre Betreuung recht herzlich bedanken. Wann immer Fragen auftauchten stand sie mir mit Rat und Tat zur Seite.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich während der gesamten Studienzeit in jederlei Hinsicht unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Studienfreund Bernhard bedanken, der mir des Öfteren half die nötige Motivation zum Lernen aufzubringen.

Vielen Dank auch an meine Freundin Claudia, die viel Verständnis für den benötigten Zeitaufwand aufbrachte und mich stets motivierte und unterstützte.

Und natürlich vielen Dank an alle, die zu einer unvergesslichen Studienzeit beigetragen haben!

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	II
DANKSAGUNG	III
INHALTSVERZEICHNIS.....	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS / GLOSSAR	VIII
KURZFASSUNG.....	IX
EXECUTIVE SUMMARY.....	X
1 VITAMIN D STOFFWECHSEL.....	11
1.1 VITAMIN D IN DER NAHRUNG.....	11
1.2 CHEMISCHE STRUKTUR DER CALCIFEROLE	12
1.3 PHOTOCHEMISCHE SYNTHESE VON VITAMIN D ₃	13
1.4 REGULATION DER VITAMIN D ₃ SYNTHESE IN DER HAUT	13
1.5 VITAMIN D METABOLISMUS.....	15
1.5.1 VITAMIN D AKTIVIERUNG	15
1.5.2 REGULATION DER VITAMIN D-AKTIVIERUNG.....	17
1.5.3 VITAMIN D INAKTIVIERUNG.....	18
1.5.4 VITAMIN D TRANSPORT	18
1.5.5 1,25(OH) ₂ D ₃ - VITAMIN D REZEPTOR (VDR) INTERAKTIONEN	19
2 KLASSISCHE WIRKUNGEN VON VITAMIN D	20
2.1 WIRKMECHANISMEN VON VITAMIN D IM DARM	20
2.2 WIRKMECHANISMEN VON VITAMIN D IM KNOCHEN	21
2.3 WIRKMECHANISMEN VON VITAMIN D IN DER NEBENSCHILDDRÜSE	24
2.4 WIRKMECHANISMEN VON VITAMIN D IN DER NIERE	24
3 NICHT-KLASSISCHE WIRKUNGEN VON VITAMIN D.....	25
3.1 VITAMIN D UND MALIGNEN ENTARTUNG	25
3.2 VITAMIN D ALS IMMUNMODULATOR.....	27

3.3	KARDIOVASKULÄRE UND METABOLISCHE EFFEKTE VON VITAMIN D.....	30
4	VITAMIN D MANGEL.....	32
4.1	DEFINITION UND PRÄVALENZ	32
4.2	KALZIUM, PHOSPHAT UND KNOCHENHAUSHALT BEI VITAMIN D MANGEL	33
4.2.1	OSTEOPOROSE UND PATHOLOGISCHE FRAKTUREN.....	34
4.2.2	MUSKELSCHWÄCHE	35
4.3	URSACHEN DES VITAMIN D MANGELS.....	37
4.3.1	STÖRUNG DER PHOTOSYNTHESE VON VITAMIN D ₃ IN DER HAUT	37
4.3.2	VERMINDERTE ENTERALE RESORPTION VON VITAMIN D.....	40
4.3.3	HEPATISCH BEDINGTER VITAMIN D MANGEL.....	40
4.3.4	NEPHROTISCH BEDINGTER VITAMIN D MANGEL.....	41
5	VITAMIN D MANGEL BEI NIERENINSUFFIZIENZ.....	42
5.1	PRÄVALENZ DES VITAMIN D MANGELS BEI NIERENINSUFFIZIENTEN PATIENTEN.....	42
5.2	MECHANISMEN DES GESTÖRTEN VITAMIN D METABOLISMUS	43
5.3	AUSWIRKUNGEN DES VITAMIN D MANGELS BEI NIERENINSUFFIZIENZ.....	44
6	VITAMIN D THERAPIE	47
6.1	SUBSTITUTION VON NATIVEN VS. AKTIVEN D VITAMINEN BEI NIERENINSUFFIZIENZ.	48
6.2	SUBSTITUTION VON VITAMIN D ₂ VS. VITAMIN D ₃	52
6.3	INTERNATIONALE GUIDELINES EINER ADÄQUATEN VITAMIN D SUPPLEMENTATION.	53
6.3.1	KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) GUIDELINES	54
7	LITERATURVERZEICHNIS	55

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: chem. Struktur der D-Vitamine [modifiziert nach²]
- Abbildung 2: Photosynthese von Vitamin D₃ in der Haut [modifiziert nach⁶¹]
- Abbildung 3: Vitamin D Stoffwechsel. [modifiziert nach¹⁴]
- Abbildung 4: Regulation des intestinalen epithelialen Kalziumtransports (modifiziert nach¹⁶)
- Abbildung 5: Die Rolle von 1,25(OH)₂D₃ im RANK/RANKL System [modifiziert nach¹⁷]
- Abbildung 6: Wirkung von 1,25(OH)₂D₃ auf das Immunsystem (modifiziert nach³¹)
- Abbildung 7: Verhältnis der Vitamin D Serum Konzentration in Abhängigkeit der Zeit nach Ganzkörperexposition mit einer minimalen Eyrthemdosis. [modifiziert nach⁵⁷]
- Abbildung 8: Prächolecalciferol Synthese nach 1h Sonnenbestrahlung von 7-Dehydrocholesterol in Boston, USA. (modifiziert nach⁶¹)
- Abbildung 9: Mechanismen einer gestörten 1,25(OH)₂D₃ Synthese bei Niereninsuffizienz. (modifiziert nach⁶⁸).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vitamin D Gehalt pro 100g.[modifiziert nach¹]

Tabelle 2: Vitamin D Formen [modifiziert nach⁷⁸].

Tabelle 3: mögliche Effekte einer Vitamin D Supplementation bei Patienten mit einer Nierenerkrankung. [modifiziert nach⁷⁸]

Abkürzungsverzeichnis/Glossar

25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D = Calcidiol
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxycholecalciferol = Calcitriol
7-DHC	7-Dehydrocholesterol
DBP	Vitamin D bindendes Protein
PTH	Parathormon
FGF	fibroblast growth factor
VDR	Vitamin D Rezeptor
RXR	Retinoid X Rezeptor
VDRE	vitamin d responsive element
PKC	Proteinkinase C
CaPb9	Calbindin
NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
RAS	Renin-Angiotensin-System
SHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
VDRA	Vitamin D Rezeptor Aktivatoren

Kurzfassung

Vitamin D ist vermutlich das mit dem größten Forschungsaufwand untersuchte Vitamin der letzte Jahrzehnte. Heute wird ihm nicht mehr ausschließlich die klassische Aufgabe des Aufrechterhaltens eines adäquaten Kalziumspiegels zugeschrieben. Vielmehr wurde seine entscheidende Rolle in zahlreichen physiologischen Vorgängen wie etwa im Immun- und kardiovaskulären System wissenschaftlich belegt. Mit der Entdeckung verschiedenster Effekte von Vitamin D auf den Körper wurde auch klar, dass ein Mangelzustand, der knapp eine Milliarde Menschen auf der Welt betrifft, Auswirkungen auf allen biologischen Ebenen haben kann. Besonders gefährdet für einen Vitamin D Mangel sind neben Kindern und älteren Menschen auch solche Personen, die eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen. Eine Niereninsuffizienz führt über verschiedene Mechanismen zu einer Abnahme des aktiven Calcitriols. Damit geht der artheroprotektive Effekt des Vitamin D verloren, sodass niereninsuffiziente Patienten ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben. Diverse Studien haben gezeigt, dass ein Vitamin D Mangel, neben einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Malignome, Autoimmunerkrankungen oder metabolische Erkrankungen einhergeht.

In dieser Diplomarbeit werden die Synthese und der Metabolismus des Vitamin D sowie die Effekte auf den Körper ausführlich besprochen. Neben der Prävalenz, den Ursachen und den Folgen des Vitamin D Mangels, unter anderem bei niereninsuffizienten Patienten, wird die Therapie des Vitamin D Mangels unter Berücksichtigung neuester Studien evaluiert.

Executive Summary

Vitamin D is probably one of the most investigated topics in the last decades. Next to the classical effect of maintaining the calcium and phosphat metabolism, it plays a decisive role in a variety of human processes, e.g. in the immune system and the cardiovascular system. Nearly a billion people all over the world suffer from Vitamin D deficiency. Not only children and elderly people, but also people suffering from kidney diseases are concerned. Chronic kidney diseases (CKD) lead to reduced levels of Calcitriol, caused by different mechanism. As a consequence, the cardioprotective effect of Vitamin D is reduced, so people suffering from CKD have an increased risk of cardiovascular diseases. A lot of studies have demonstrated that a vitamin D deficiency is associated with an increased risk of cancer, autoimmune diseases and metabolic diseases.

In this dissertation I have focused on the Vitamin D metabolism and the effects of vitamin D on the body. Next to the causes and the linked consequences of a vitamin D deficiency, I will elaborate on the therapy of the Vitamin D deficiency based on new studies.

1 Vitamin D Stoffwechsel

Der Mensch kann seinen Vitamin D Bedarf einerseits durch die Aufnahme über die Nahrung, andererseits über die Synthese in der Haut decken.⁴

1.1 Vitamin D in der Nahrung

Grundsätzlich gibt es nur wenige Vitamin D reiche Nahrungsmittel. Vitamin D ist vor allem in Fischleberöl, Eigelb, Milch, Butter, Margarine, Hefe, in Pilzen und in fettreichen Meeresfischen wie Lachs, Sardinen und Makrelen enthalten. In manchen Staaten, zum Beispiel in den USA, werden Nahrungsmittel künstlich mit Vitamin D versetzt. Dies ist jedoch in Österreich verboten.¹

Quelle (pro 100g)	Vitamin D Gehalt
Wildlachs	600-1000 IU Vitamin D ₃
Lachs (aus Zucht)	100-250 IU Vitamin D ₃
Sardinen (Dose)	300 IU Vitamin D ₃
Makrele	250 IU Vitamin D ₃
Thunfisch	230 IU Vitamin D ₃
Shiitake Pilze	100 IU Vitamin D ₂
Shiitake Pilze, sonnengetrocknet	1600 IU Vitamin D ₂

Tabelle 1: Vitamin D Gehalt pro 100g.[nach¹]

1.2 Chemische Struktur der Calciferole

D-Vitamine, auch antirachitische Vitamine bezeichnet, gehören zu der Familie der Steroide. Genauer betrachtet sind es Secosteroide, dessen B Ringe aufgebrochen sind.

Das pflanzliche Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und das tierische Vitamin D₃ (Cholecalciferol) werden mit der Nahrung aufgenommen. Vitamin D₂ führt im Vergleich zu Vitamin D₃ zu einer geringeren 25(OH)D Spiegelhöhung. Des Weiteren hat es eine geringere Halbwertszeit und eine geringere Bindung zu dem Vitamin-D-bindenden Protein (DBP).

Da Vitamin D₃ in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol, welches in der Leber synthetisiert wird, produziert werden kann, sind Calciferole keine Vitamine im eigentlichen Sinn und können somit zu der Gruppe der Hormone gerechnet werden.^{2,3}

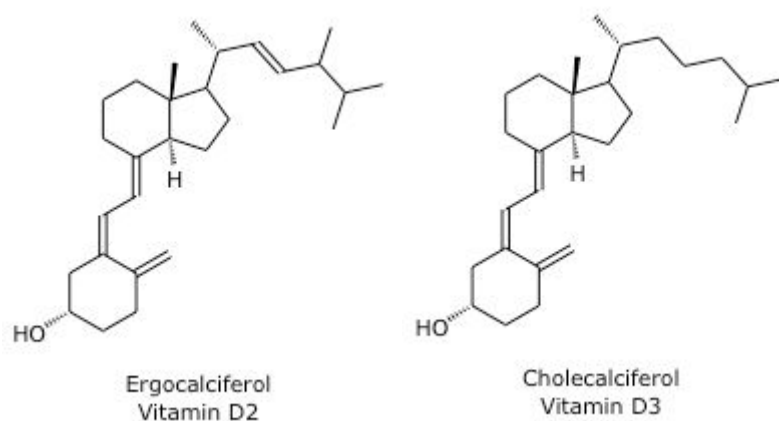


Abbildung 1 : chem. Struktur der D-Vitamine [modifiziert nach²]

1.3 Photochemische Synthese von Vitamin D₃

Die Haut spielt eine entscheidende Rolle in der Synthese von Vitamin D₃.

So ist das Molekül 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) der Ausgangspunkt in der Vitamin D₃ - Biosynthese in der Haut. Dieses wird in der Leber mit Hilfe der Cholesteroldehydrogenase aus Cholesterin gebildet.

Wenn Sonnenlicht auf die Haut trifft, wird diese von UVB Photonen mit einer Energie von 290-315 nm durchdrungen. Die Photonen werden von 7-DHC, welches nach Transport von der Leber zur Haut in der Plasmamembran vorhanden ist, absorbiert.

Durch diesen Prozess wird 7-DHC zu Prävitamin D₃ in einer cis-cis Anordnung, welches thermodynamisch äußerst instabil ist, transformiert. Es folgt eine thermal induzierte Isomerisierung zu Vitamin D₃.

Anschließend wird Vitamin D₃ aus der Plasmamembran der Hautzelle in den Extrazellulärraum gebracht. In dem dermale Kapillarbett wird es an DBP gebunden und gelangt so in die Blutzirkulation.⁴

1.4 Regulation der Vitamin D₃ Synthese in der Haut

Eine Vitamin D Intoxikation kann selbst bei langer und exzessiver Sonnenbestrahlung nicht stattfinden.⁴

Innerhalb weniger Minuten werden ca. 10-15% der ursprünglichen 7-DHC Konzentration der Haut zu Prävitamin D₃ umgewandelt.⁴ Selbst bei andauernder Sonnenbelastung bleibt die Menge an Prävitamin D₃ konstant. Jenes Prävitamin D₃, das es nicht in die Blutbahn schafft wird durch weitere UVB-Photonen Aufnahme in für den Kalziumhaushalt vermutlich unwirksame Produkte umgewandelt. Vitamin D₃ verhält sich bei weiterer UVB Einstrahlung ähnlich und wird in 5,6-Transvitamin D und Suprasterol 1&2 umgewandelt.^{57,61} Eine verminderte Vitamin D₃ Synthese in der Haut ist hingegen möglich. Grundsätzlich kann alles, was die Zahl der auf die Haut treffenden UVB Photonen reduziert, einen abschwächenden Einfluss auf die Photosynthese von Prävitamin D₃ haben.⁵⁷

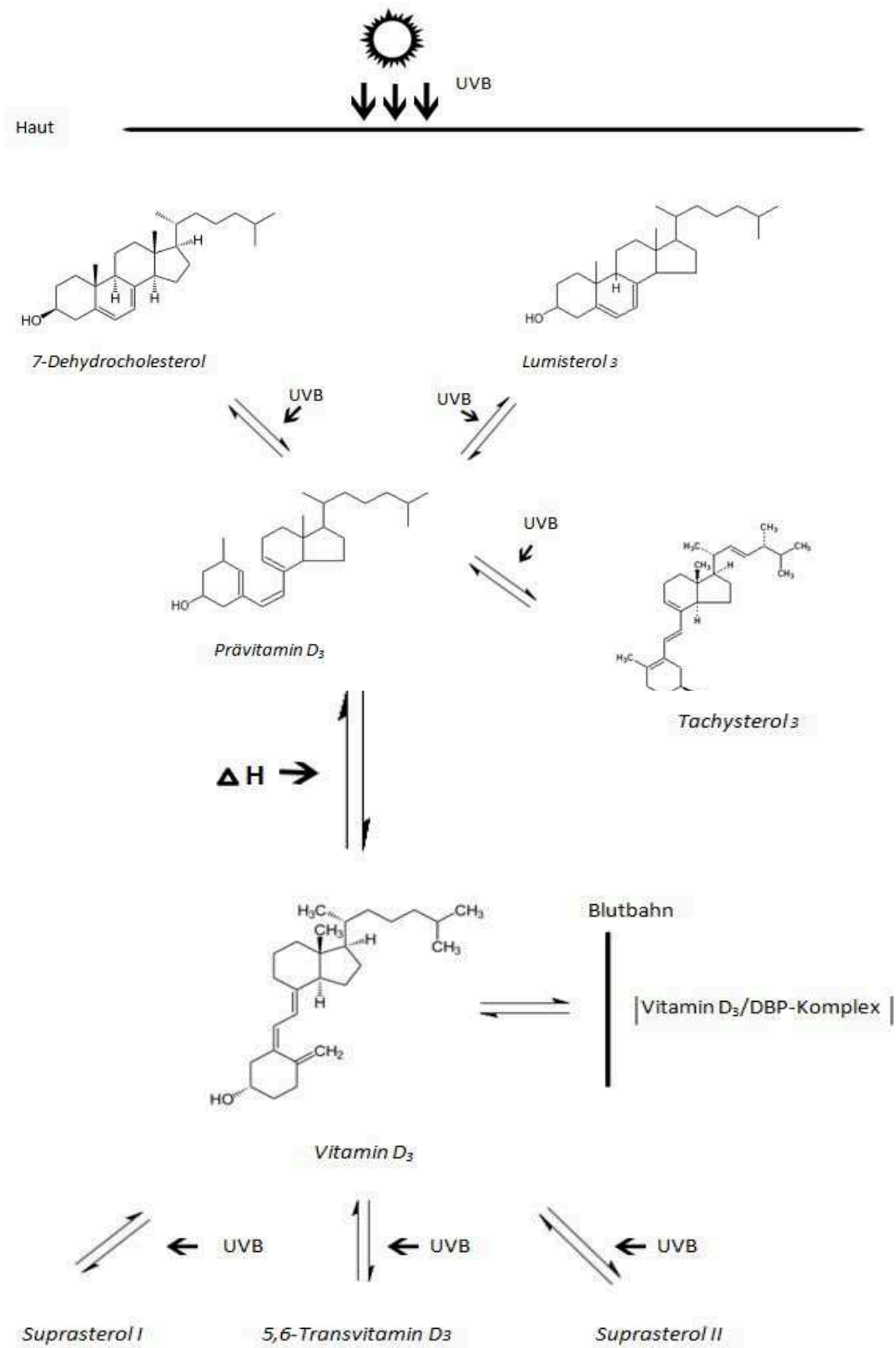


Abbildung 2: Photosynthese von Vitamin D₃ in der Haut [modifiziert nach⁶¹]

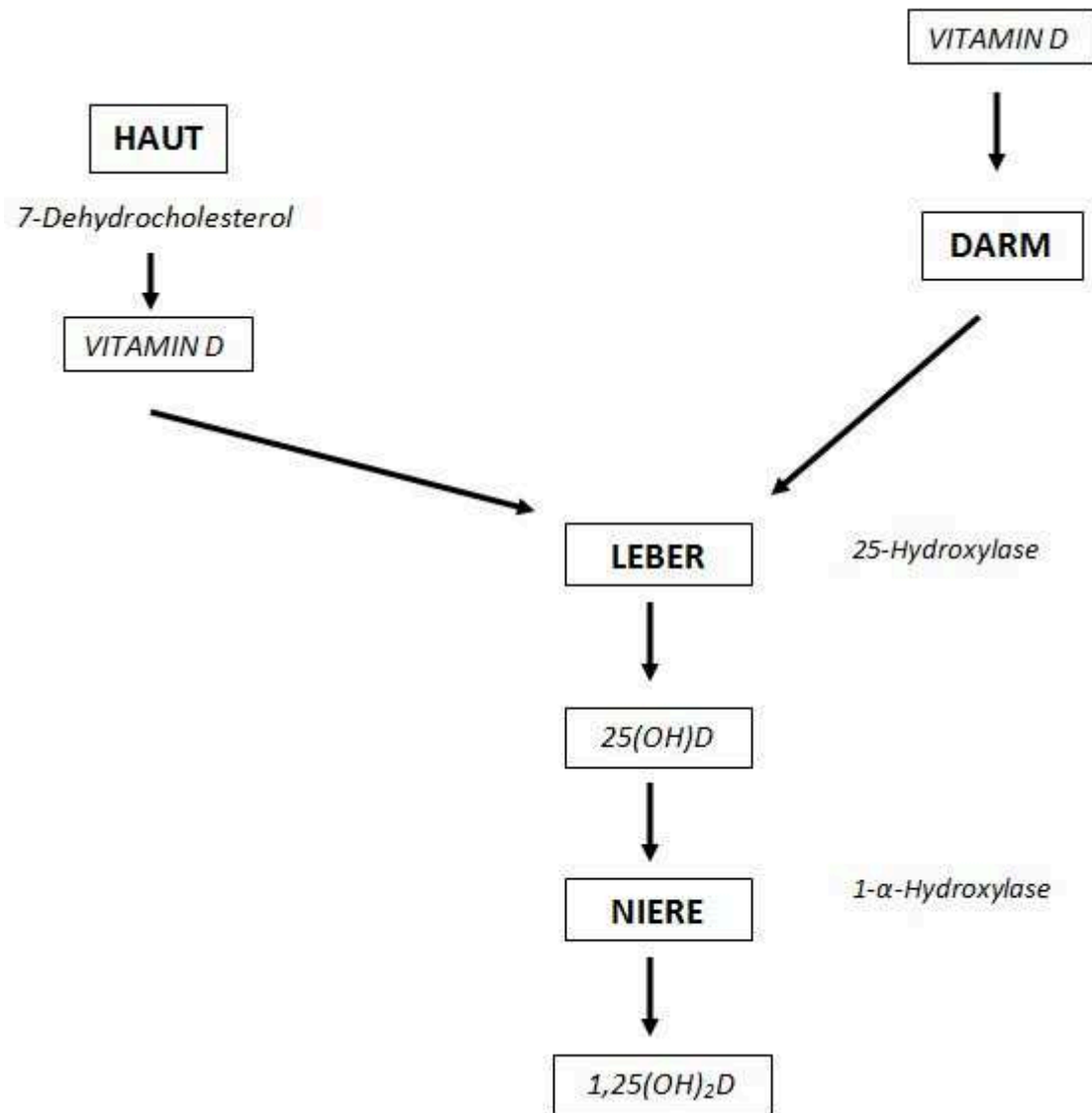
1.5 Vitamin D Metabolismus

1.5.1 Vitamin D Aktivierung

Nachdem das pflanzliche Vitamin D₂ oder das tierische Vitamin D₃ im Darm von Chylomikronen aufgenommen worden sind, wird es über das lymphatische System in den venösen Kreislauf gebracht. Danach kann es entweder in den Fettzellen gespeichert und bei Bedarf wieder frei gelassen werden oder es wird an das Vitamin D-bindende-Protein (DBP) gebunden und in die Leber transportiert, wo es zu einer aktiven Form umgewandelt wird.

Der erste Schritt dieser Aktivierung erfolgt durch eine Hydroxilierung des Kohlenstoffatoms an Stelle 25 zu 25-Hydroxyvitamin D [25-(OH)D = Calcidiol]. Dies geschieht mit Hilfe der D-25-Hydroxylase, welche vor allem in der Leber vorhanden ist, aber bereits auch in anderen Organen und Zelllinien wie Prostata, Brust, Darm, Lunge, Pankreas, Monozyten und Schilddrüsenzellen identifiziert worden ist.⁵ Die D-25-Hydroxylase wird durch mehrere, dem hepatischen Cytochrom-P450 ähnliche Enzyme, katalysiert.

In dem zweiten Aktivierungsschritt wird vor allem in der Niere unter physiologischen Bedingungen 25-Hydroxyvitamin D durch die 1 α -Hydroxylase zu der aktivsten Form 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D umgewandelt. Nachdem Vitamin D an DBP gebunden aus der Leber zur Niere transportiert wird, wird dieser Vitamin D-DBP-Komplex nach glomerulärer Filtration, durch eine Megalin vermittelte Endozytose reabsorbiert. Intrazellulär wird das freigesetzte Calcidiol zu der aktivsten Form dem 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D₃ = Calcitriol] umgewandelt.^{1,4,6}

Abbildung 3: Vitamin D Stoffwechsel. [modifiziert nach ¹⁴]

1.5.2 Regulation der Vitamin D-Aktivierung

Die Vitamin D Aktivierungsdekade ist auf Höhe der Hydroxilierung von C25 nur sehr schwach reguliert. So steigt der 25(OH)D Spiegel direkt proportional zur Vitamin D Aufnahme. Einerseits wegen der direkten Proportionalität, andererseits wegen der Tatsache, dass Calcidiol die vorherrschende zirkulierende und dominante Speicherform im Körper ist, wird in der Praxis der Vitamin D Status anhand des 25(OH)D Spiegels bestimmt.⁶

Die renale 1 α -Hydroxylase hingegen ist stark reguliert. So kann, über die Nahrung aufgenommenes Kalzium entweder direkt durch Änderungen im Serum Kalziumspiegel, oder indirekt durch Änderung des Parathormon (PTH) Spiegels, auf die 1 α -Hydroxylase wirken.⁷

Eine diätetische Phosphateinschränkung führt zu einer Steigerung der renalen 1 α -Hydroxylase unabhängig von PTH und Kalzium. Da in Zellkulturen festgestellt werden konnte, dass Phosphat keinen direkten Effekt auf die 1 α -Hydroxylase besitzt, wird vermutet, dass ein systemisches Hormon als Mediator fungiert. Neben Phosphationen und verschiedenen fibroblast-growth-factors (FGF) wird vor allem dem FGF-23 eine entscheidende Rolle in dem Phosphathaushalt nachgesagt.

Der zirkulierende Spiegel an 1,25(OH)₂D₃ wird unter anderem durch einen Feedbackmechanismus reguliert. So unterdrücken Kalzium und Calcitriol nach Normalisierung des Kalziumspiegels die PTH Sekretion und die 1 α -Hydroxylase Aktivität.^{6,9}

1.5.3 Vitamin D Inaktivierung

Da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ über eine hohe Potenz verfügt, im Serum den Kalzium und Phosphatspiegel zu steigern, benötigt es einen Mechanismus, um seine Aktivität abzuschwächen.

Dies geschieht über die durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induzierte Vitamin D 24-Hydroxylase, welche eine Reihe von Oxidationen an den Kohlenstoffatomen 23 und 24 katalysiert und somit zu einer Kettenspaltung und Inaktivierung führt. Anschließend wird das Abbauprodukt über die Galle ausgeschieden.

Die 24-Hydroxylase wird in einer umgekehrten Weise zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ reguliert. So wird ihre Aktivität durch Phosphat gesteigert und durch PTH gesenkt.^{6,61}

1.5.4 Vitamin D Transport

Vitamin D Metaboliten sind lipophile Moleküle mit einer schlechten Wasserlöslichkeit. Daher müssen sie im Blutkreislauf an Plasmaproteine gebunden werden. Mehr als 99% der Metaboliten sind an Proteine gebunden. Das Vitamin D bindende Protein (DBP) ist der wichtigste Vertreter. Albumin und div. Lipoproteine haben einen niedrigeren Stellenwert in dem Vitamin D Transport. An DBP gebundene D Vitamine haben nur eine eingeschränkte Fähigkeit in Zielzellen einzudringen.⁸ Diese Tatsache ist auch pharmakokinetisch interessant, da der DBP-Vitamin D Komplex weniger anfällig für einen hepatischen Abbau und eine biliäre Ausscheidung ist. Somit kann die Halbwertszeit verlängert und eine erhöhte biologische Aktivität erzielt werden.

Des Weiteren fungiert das DBP als Puffer für freie aktive Vitamin D Metaboliten und verhindert somit eine Vitamin D Intoxikation.⁶

1.5.5 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Vitamin D Rezeptor (VDR) Interaktionen

Damit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ an der Zielzelle einen Effekt auslösen kann, ist meist als Bindungsstelle ein Vitamin D Rezeptor (VDR) notwendig, der von den meisten Zellen und Geweben im Körper exprimiert wird.

Der VDR gehört zur Familie der nuklearen Rezeptoren für Steroidhormone. Typisch für diese Gruppe fungiert er als Liganden-aktivierbarer Transkriptionsfaktor.⁶ Der durch Calcitriol aktivierte VDR bindet seinen Partner den Retinoid X Rezeptor (RXR) durch eine Heterodimerisierung an sich. Dieses Heterodimer bindet an Vitamin D responsive elements (VDREs) in der Promoterregion der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – zuständigen Gene und rekrutiert Transkriptionsfaktoren, Koaktivatoren sowie Korepressoren um die Transkription von Vitamin D-abhängigen Genen durch die RNA Polymerase entweder zu fördern oder zu hemmen.^{9,10}

Der VDR hat gegenüber $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eine 100x höhere Affinität als zu $25(\text{OH})\text{D}$, die Serumkonzentration von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jedoch ist um das 500 fache niedriger als von $25(\text{OH})\text{D}$, so dass eine Rezeptoraktivierung vor allem durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zustande kommt.⁶

Vitamin D Verbindungen können dermaßen rasch zu einer Zellantwort führen, so dass oft keine Zeit bleibt um Veränderungen der Genexpression vorzunehmen. Diese raschen Vorgänge dürften durch Zelloberflächen gebundene Rezeptoren vermittelt werden. Jedoch ist bis dato der genaue Vorgang dieser nicht-genomischen Antwort unklar.¹⁰

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kann über diese nicht-genomischen Vorgänge zu einer raschen Stimulierung des Phosphoinositid-Stoffwechsels, des zytosolischen Kalziumspiegels, des cGMP Spiegels, der Proteinkinase C (PKC) und der MAP Kinasen, sowie zu einer Öffnung von Chloridkanäle führen.^{6,9}

2 Klassische Wirkungen von Vitamin D

Einerseits spielt das Vitamin D System eine wesentliche Rolle im Kalzium-Haushalt und Knochenstoffwechsel, andererseits haben zahlreiche Untersuchungen in den letzten Jahrzehnten gezeigt, dass Vitamin D viele weitere Funktionen hat. So unter anderem die Hemmung von Zellwachstum und Differenzierung, Modulation des Immunsystems und die Kontrolle von anderen Hormonsystemen.^{27,28}

Die zentrale Rolle von Vitamin D ist es, den Kalziumspiegel auf einem optimalen physiologischen Spiegel zu halten. Dies ist jedoch nur durch ein perfektes Zusammenspiel von Niere, Knochen, Schilddrüse und Darm möglich.^{6,11}

2.1 Wirkmechanismen von Vitamin D im Darm

Vitamin D spielt eine wesentliche Rolle in der Absorption von mit der Nahrung aufgenommenem Kalzium und Phosphat. Studien zeigen, dass ohne $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ und Vitamin D bindende Rezeptoren nur 10 bis 15% des Kalziums und 60% des Phosphates aus der Nahrung aufgenommen werden würden.^{12,13}

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ führt nach Bindung an spezifische intrazellulär gelegene VDR zur Öffnung von Kalziumkanälen in der intestinalen Bürstensaummembran. Zu diesen Kanälen zählen TRPV5 und TRPV6. Nachdem die Kalziumionen ins Zellinnere geströmt sind, werden sie sofort an spezifische Kalzium-bindende Proteine (Calbindin / CaPB9) gebunden und durch die Zelle an die basolaterale Membran gebracht. Letztendlich kommt das Kalzium mit Hilfe von der Membran-gebundenen Ca^{2+} ATPase, PMCA1b und dem $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Antiporter, wahrscheinlich im Austausch gegen Natrium, in die Blutbahn.^{14,15}

Die aktive Phosphataufnahme wird ebenfalls durch $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ erhöht. Dies geschieht durch eine Stimulation der Expression des Na-P Cotransporters und durch eine Änderung in der Enterozytenmembran, um die Durchlässigkeit und die Phosphataufnahme zu erhöhen. Im Gegensatz zum Kalzium ist über den Transport von Phosphat durch die Zelle in die Blutbahn äußerst wenig bekannt.^{6,16}

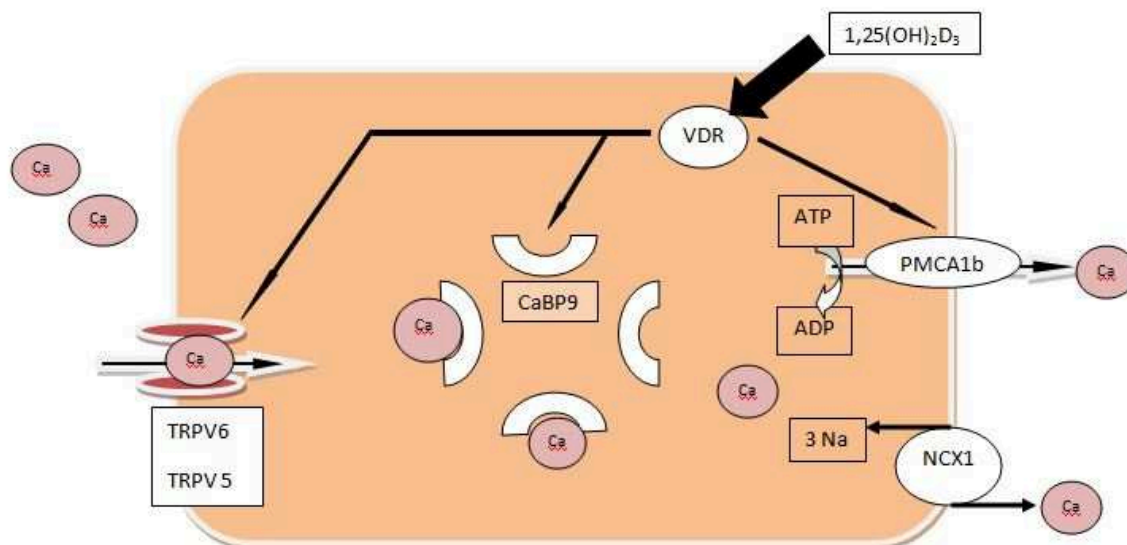


Abbildung 4: Regulation des intestinalen epithelialen Kalziumtransports (modifiziert nach ¹⁶)

2.2 Wirkmechanismen von Vitamin D im Knochen

Eine der Hauptaufgaben von Vitamin D besteht im Knochenaufbau.^{6,14} Da der Knochen ein dynamisches Gewebe ist, befindet er sich im ständigen Umbau. Die Osteoblasten sind für die Synthese und Mineralisierung der Knochenmatrix verantwortlich. Ihre Gegenspieler, die Osteoklasten, bauen den Knochen ab. Der Knochen ist auf Kalzium und Phosphat angewiesen, um eine stabile Knochensubstanz aufbauen zu können.

Bei erniedrigtem Kalziumspiegel führt 1,25(OH)₂D₃, gemeinsam mit dem Parathormon (PTH), zu einer vermehrten Kalzium Freisetzung aus dem Knochen.¹¹ Dies geschieht indem sich 1,25(OH)₂D₃ an den VDR der Osteoblastenzelle bindet. Der 1,25(OH)₂D₃ – VDR Komplex führt zu einer Erhöhung der RANKL Anzahl an der Zelloberfläche. RANKL ist ein Membranprotein, welches auf der Osteoblaste-

oberfläche ausgebildet wird und zur Familie der Tumor Nekrose Faktoren zählt. Die Osteoklasten Vorläuferzellen hingegen, haben auf ihrer Oberfläche den RANK, der Rezeptor für RANKL ausgebildet. Das Zusammenspiel zwischen RANK und RANKL dürfte eine entscheidende Rolle in der Ausreifung von Osteoklasten Vorläuferzellen zu Osteoklasten inne haben.¹⁷

Diese Signalkaskade, die schlussendlich zu einer Reifung und Differenzierung von Osteoklasten führt, kann neben $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auch durch PTH und Prostaglandinen beeinflusst werden.⁶

Kinder entwickeln bei einem Vitamin D Mangel Rachitis, eine Krankheit, die durch Knochendehformierung, Tetanie und eingeschränktes Skelettwachstum gekennzeichnet ist.¹⁸

Bei der Rachitis nimmt, im Gegensatz zur Osteoporose, die Knochenmatrix nicht an Substanz ab, sondern es wird zu wenig Kalzium und Phosphat in die Matrix eingelagert. Dadurch verliert der Knochen an Stabilität und sie werden weich und biegsamer.

Bei der Osteomalazie hingegen, dies entspricht einer Rachitis im Erwachsenenalter, ist nicht der Knochenaufbau, sondern der Knochenumbau gestört. Da, wie bereits erwähnt, der Knochen sich in ständigen Umbau befindet, führt somit ein Kalzium und Phosphatmangel zu einer zu weichen neu gebildeten Knochensubstanz. Dies macht sich durch diffuse belastungsabhängige Schmerzen an verschiedensten Stellen des Skeletts bemerkbar. Im weiteren Krankheitsverlauf können Muskelschwäche, schnelle Erschöpfbarkeit und Knochenverbiegungen hinzu kommen.^{18,19}

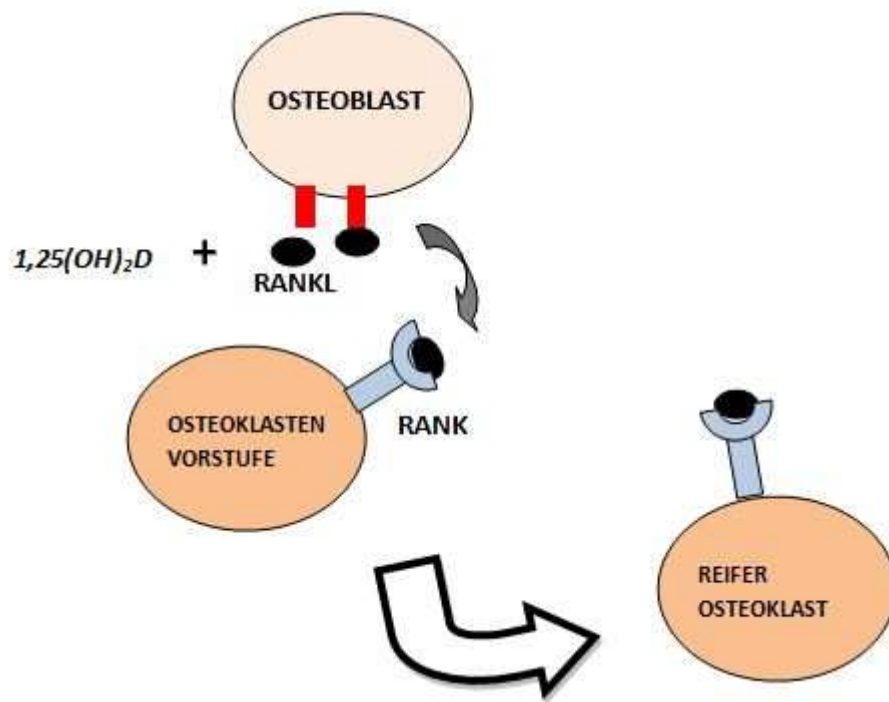


Abbildung 5: Die Rolle von $1,25(OH)_2D_3$ im RANK/RANKL System [modifiziert nach¹⁷]

2.3 Wirkmechanismen von Vitamin D in der Nebenschilddrüse

Das Vitamin D - System ist ein wichtiger Regler der Nebenschilddrüsenfunktion. So kommt es bei einem Vitamin D Mangel zu einer Nebenschilddrüsenhyperplasie und einer gesteigerten Parathormon Synthese und Ausscheidung. Die Gabe von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ unterdrückt jedoch die PTH Synthese und wirkt antiproliferativ auf die Zellen der Nebenschilddrüse.⁶

Eine verminderte Kalziumkonzentration wird von den Kalziumsensoren in der Nebenschilddrüse sofort erkannt und führt zu einer vermehrten Expression, Produktion und Sekretion von PTH.¹⁴

Das Parathormon hilft, durch eine Erhöhung der tubulären Rückresorption von Kalzium in der Niere und eines Antreibens der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Produktion sowie durch die Osteoklastenreifung im Knochen, welche der oben besprochenen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vermittelten ähnlich ist, den Kalziumspiegel konstant zu halten.⁴

2.4 Wirkmechanismen von Vitamin D in der Niere

Der wichtigste endokrine Effekt von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in der Niere, ist die enge Kontrolle seines eigenen Stoffwechsels, einerseits durch Unterdrückung der 1α -hydroxylase und Stimulierung der 24 -hydroxylase, andererseits, durch Beeinflussung der Megalin Expression im proximalen Tubulus. Megalin ist ein Endozytose-rezeptor, der maßgeblich an der Aufnahme des $25(\text{OH})\text{D}$ -DBP-Komplexes im proximalen Tubulus beteiligt ist.²⁰

Neben einer vermehrten Kalziumrückresorption wird die Expression des, für die Kalziumaufnahme im Darm wichtigen Proteins, Calbindin, gesteigert. Weiter beschleunigt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ den PTH abhängigen Kalziumtransport im distalen Tubulus.⁶

Ausschließlich 2% des glomerulär filtrierte Kalziums wird mit dem Urin ausgeschieden. Der Rest wird zu 65% im proximalen Tubulus, 20% im aufsteigenden

Teil der Henle Schleife und die restlichen 15% werden in der Pars convoluta des distalen Tubulus, rückresorbiert.¹⁴

Eine vermehrte Phosphat Rückresorption bei gesteigertem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Spiegel dürfte jedoch nicht durch einen direkten Effekt von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auf die Niere bedingt sein.¹⁴

3 Nicht-klassische Wirkungen von Vitamin D

3.1 Vitamin D und maligne Entartung

Verschiedenste, groß angelegte epidemiologischen Studien haben eine umgekehrte Korrelation zwischen Sonnenbestrahlung oder zugeführtem Vitamin D und dem Risiko an kolorektalem Karzinom, Brust- oder Prostatakrebs zu erkranken, gezeigt.^{21,22,23}

Dass jedoch die Sonnenbestrahlung und die Vitamin D Nahrungsaufnahme keine guten Indikatoren für den Vitamin D Status sind, zeigt die Tatsache, dass Menschen, die in den sonnigen südlichen Teilen von Europa leben, niedrigere Spiegel haben als Menschen, die im Norden Europas leben. Des Weiteren ist der Vitamin D Gehalt in der Nahrung äußerst unterschiedlich. Aus diesem Grund wird bei prospektiven Studien der $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel verwendet um einen Vitamin D Status zu erheben. So zeigt eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse²¹ einen doch recht klaren Zusammenhang zwischen $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel und kolorektalen Karzinomen. Diese Studie unterstützt die Annahme, dass erniedrigte $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel zu einer höheren Wahrscheinlichkeit führen, an kolorektalen Karzinomen zu erkranken.

Eine englische Forschungsgruppe konnte in einer Studie einen Zusammenhang zwischen einem erniedrigten $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel und dem Brustkrebsrisiko zeigen.²³

Diese belegte, dass Frauen, mit einem $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel unter 50nmol/l gegenüber Frauen mit einem Spiegel über 50nmol/l ein 3.5-fach erhöhtes Risiko haben, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Ergebnisse konnten jedoch nicht durch andere

Studien bestätigt werden. Ein Zusammenhang zwischen $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel und Prostatakarzinomen konnte nicht eindeutig festgestellt werden.²⁴

Eine eindeutige Korrelation zwischen dem $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel und dem generellen Risiko, ein Karzinom zu entwickeln, ist bis dato noch ausständig. Es ist unumstritten, dass es auf diesem Gebiet noch weiterer Forschung bedarf. Im Speziellen sind noch weitere Studien notwendig, um einen klaren Zusammenhang zwischen einer Vitamin D Supplementierung und dem Karzinomrisiko zu zeigen.

Die Tumorforschung auf diesem Gebiet brachte unter anderem eine äußerst interessante Erkenntnis. Die Umwandlung von $25(\text{OH})\text{D}_3$ in den aktivsten Metaboliten im Vitamin D Stoffwechsel, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ist nicht ausschließlich auf die Niere beschränkt, sondern kann auch in malignen Zellen stattfinden. So unter anderem in Karzinomzellen der Brust, Prostata oder des Kolon. Des Weiteren wurde klar, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Dosen starke wachstumshemmende und differenzierungsfördernde Effekte auf verschiedenste Zellen besitzen. Dies wird unterstützt durch die Tatsache, dass Mäuse, die keinen VDR ausbilden können, eine Überproliferation im Kolon und in der Brust zeigen.²⁵ Dieser wachstumshemmende Effekt tritt auf, da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ den Übergang von der G1 in die S Phase des Zellzyklus erschwert. Dies dürfte nicht nur über einen singulären Signalweg funktionieren, sondern vielmehr dürfte eine Vielzahl von hoch komplexen Vorgängen involviert sein.²⁶

Die Tatsache, dass Tumoren Vitamin D bindende Rezeptoren ausbilden und dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ antiproliferative Effekte aufweist, eröffnet zahlreiche Möglichkeiten in der Tumor Prävention und Therapie.¹¹

3.2 Vitamin D als Immunmodulator

In den letzten Jahren ist die Funktion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auf das Immunsystem intensiv erforscht worden.¹¹ So wurde festgestellt, dass sich ungefähr 500 der 2500 Gene des Menschen unter der Kontrolle von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ befinden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass viele Zellen des Immunsystems, wie Makrophagen, dendritische Zellen, sowie B und T Lymphozyten, einen Vitamin D bindenden Rezeptor besitzen und auch selbst $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ produzieren können.

Einerseits fördert somit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen und ihre Phagozytoserate, andererseits die Aktivität lysosomaler Enzyme, z.B. Cathelicidin, in den Makrophagen, welche eine entscheidende Rolle in der bakteriellen und viralen Abwehr haben. Cathelicidin ist ein Peptid, welches in der Lage ist, viele Erreger, wie das Mycobakterium Tuberculosis zu zerstören.

So ist es bei einem Vitamin D Mangel den Monozyten oder Makrophagen nicht möglich, das angeborene Immunsystem adäquat zu stimulieren. Dies dürfte auch der Grund sein, warum Afroamerikaner, die aufgrund ihrer starken Pigmentierung und damit verbundenen verminderten Vitamin D Photosynthese in der Haut oft unter einem Vitamin D Mangel leiden, anfälliger sind, an Tuberkulose zu erkranken, und nach erfolgter Infektion einen viel aggressiveren Verlauf zeigen.^{11,31}

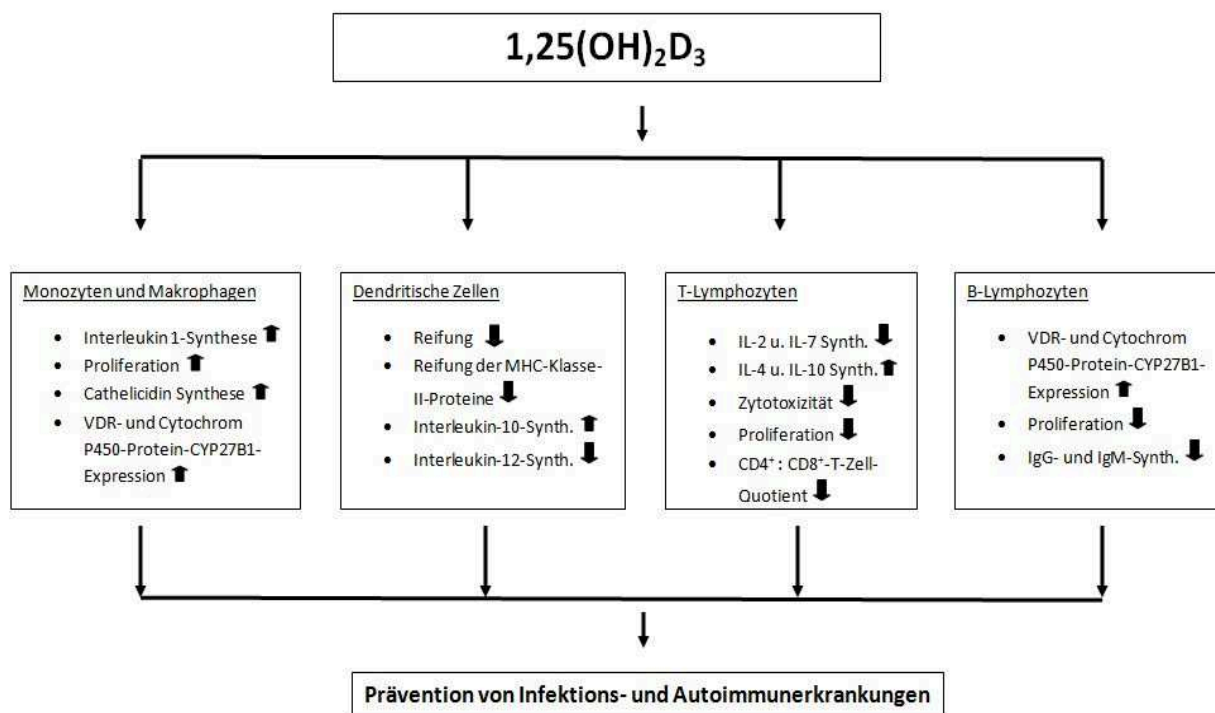


Abbildung 6: Wirkung von 1,25(OH)₂D₃ auf das Immunsystem (modifiziert nach ³¹)

Dieser immunmodulatorische Effekt von Vitamin D konnte bereits in zahlreichen Studien belegt werden.²⁷⁻²⁹ Eine Studie bezüglich des Risikos an TBC zu erkranken besagt, dass Personen mit einer adäquaten Vitamin D Versorgung gegenüber Personen mit einem Vitamin D Defizit ein um 32% vermindertes Risiko aufweisen.²⁷ Weiter sinkt das Risiko eines Erkrankungsausbruchs nach Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* in Abhängigkeit vom Vitamin D Spiegel.

In New York wurde eine weitere Studie bezüglich des Effektes von Vitamin D auf das Immunsystem durchgeführt.²⁸ 208 postmenopausalen afroamerikanischen Frauen wurde für 36 Monate entweder täglich 20 µg Vitamin D während der ersten 24 Monate, danach 50 µg für 12 Monate oder ein Placebo verabreicht. Hier konnte gezeigt werden, dass es vor allem im Winter gegenüber der Placebogruppe zu wesentlich weniger Atemwegsinfekten und grippalen Infekten kam.

Bei einer anderen Studie²⁹, welche den Zusammenhang zwischen Vitamin D Supplementierung und Influenza darstellen sollte, wurde zwischen Dezember 2008 und März 2009 der einen Gruppe täglich 30 µg Vitamin D, der anderen ein Placebo verabreicht. Das Risiko der Gruppe, welche einen suffizienten Vitamin D

Spiegel hatte, an Influenza A zu erkranken sank gegenüber der Placebogruppe um 61%. Bei einer populationsbezogenen Querschnittsstudie³⁰ mit 18.883 Personen zwischen 1988-1994, konnte gezeigt werden, dass Personen über 12 Jahren mit einer unzureichender Vitamin D Zufuhr, ein 36% höheres Risiko haben an Atemwegsinfekten zu erkranken, verglichen mit Personen, die einen normalen Vitamin D Status aufweisen.

Neben einer verminderten bakteriellen und viralen Abwehr bei bestehendem Vitamin D Mangel, konnte außerdem ein klarer Zusammenhang zwischen einem erniedrigten Vitamin D Spiegel und Autoimmunerkrankungen, wie DM Typ 1, multipler Sklerose und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dargestellt werden.^{11,31}

3.3 Kardiovaskuläre und metabolische Effekte von Vitamin D

Mittlerweile sind sich Experten einig, dass ein erniedrigter 25(OH)D Spiegel mit beinahe allen Aspekten des metabolischen Syndroms wie Fettleibigkeit, Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes sowie arterielle Hypertonie assoziiert ist.^{32,33,35}

Obwohl die genauen Mechanismen noch nicht eindeutig verstanden sind, geht man davon aus, dass Vitamin D einen positiven Einfluss hat. Dies dürfte über die direkte Regulation von Vitamin D bindenden Rezeptoren, sowie über die indirekte Regulation von intra- und extrazellulären Kalziumspiegel vermittelt werden.

Studien zeigen^{32,33,35}, dass ein niedriger 25(OH)D Spiegel umgekehrt proportional zu HbA1c Werten sowie zum Glucose Spiegel, Bauchumfang, diastolischen Blutdruck und Triglyceriden ist, aber direkt proportional zu HDL.

Vor allem die Insulinresistenz, welche eine entscheidende Rolle bei dem metabolischen Syndrom einnimmt, dürfte durch optimale Vitamin D Spiegel direkt und indirekt positiv beeinflusst werden. Experimentelle Studien^{34,35} haben gezeigt, dass Vitamin D die Expression von Insulinrezeptoren stimuliert und es somit zu einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber Insulin kommt. Indirekt wird die Insulinsensibilität durch die Regulation des Kalziumeinstroms in die Zelle, welcher für Insulin-vermittelte Prozesse von größter Wichtigkeit ist, beeinflusst.³⁶

Die Fettleibigkeit, welche einen Kernpunkt des metabolischen Syndroms darstellt, führt zu einer verminderten biologischen Verfügbarkeit von Vitamin D, da es im Körperfett gespeichert wird. So konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen 25(OH)D Spiegel, BMI und einer verstärkter Insulinresistenz innerhalb von 10 Jahren gezeigt werden. Eine Insulinresistenz kann zusätzlich negativ durch freie Fettsäuren aus dem Fettgewebe beeinflusst werden, während 1,25(OH)₂D₃ diesem Mechanismus entgegen wirkt.³⁶

Eine weitere Studie³⁷, die sich dem Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Blutdruck widmete, ergab, dass die eine Gruppe, welche zu ihrer Blutdruckmedikation zusätzlich alle 2 Wochen für 3 Monate 33.000 IU Vitamin D₃ erhielt, gegenüber der anderen Gruppe, der man ausschließlich die Blutdruckmedikation verabreichte, beinahe gleiche diastolische Blutdruckwerte aufwies, jedoch systolisch signifikant niedrigere Werte zeigte.

In einer anderen Studie, bei der Hypertoniker dreimal die Woche für 3 Monate UVB Strahlung ausgesetzt wurde, stieg der 25(OH)D Spiegel um 180% und der Blutdruck sank systolisch und diastolisch um 6 mmHg.³⁸

Bei Betrachtung dieser Erkenntnisse bestätigt sich die Vermutung, dass Vitamin D einen positiven Einfluss auf den Blutdruck haben könnte und zusätzlich zu einer antihypertensiven Therapie verabreicht werden sollte. Jedoch fehlen bis dato groß angelegte Studien, die dies unterstreichen.³⁹

4 Vitamin D Mangel

4.1 Definition und Prävalenz

Obwohl keine einheitliche Meinung bezüglich eines optimalen 25(OH)D Spiegel vorherrscht, wird in den meisten Journals von einem absoluten Vitamin D Mangel gesprochen, wenn der 25(OH)D Spiegel unter 20 ng pro Milliliter (50 nmol pro Liter) liegt. Ein relativer Mangel hingegen liegt bei einer 25(OH)D Serumkonzentration von 20-30 ng/ml vor.

Von einer Vitamin D Intoxikation wird ab einem 25(OH)D Spiegel höher als 150 ng gesprochen.^{1,15,22,57}

Durch das Einführen dieser Definitionen wurde klar, dass über eine Milliarde Menschen auf der Welt an einem Vitamin D Mangel leiden dürften. Bezogen auf verschiedenste Studien weisen 40% aller amerikanischen und europäischen älteren Menschen, die ohne Pflege selbstständig leben, einen Vitamin D Mangel auf.^{40,41}

Kinder und Jugendliche gehören neben älteren Menschen zur Hochrisikogruppe eines Vitamin D Mangels. So konnte bei einer Studie in Boston⁴², bei der 52% der lateinamerikanischen und schwarzen Jugendlichen, sowie bei einer Studie in Maine⁴³ bei 48% der weißen Mädchen ein Mangel aufgezeigt werden.

Da in Europa nur wenige Lebensmittel mit Vitamin D versetzt werden, sind europäische Kinder und ältere Menschen besonders gefährdet.⁴⁰

Menschen, die nahe dem Äquator in sehr sonnigen Regionen leben, weisen Spiegel deutlich über 30 ng/ml auf.⁴⁴ Jedoch selbst in diesen Regionen hat man mit dem Vitamin D Mangel zu kämpfen. So zeigten Untersuchungen in den vereinigten Arabischen Emiraten, Australien, Türkei, Indien und Libanon^{45,46,47}, dass 30 bis 50% der Kinder und Erwachsenen einen 25(OH)D Spiegel unter 20ng aufweisen. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass man in sehr sonnigen Ländern die Haut meist bedeckt hält und somit eine verminderte Synthese stattfindet.⁵⁸

Neben Kindern, Jugendlichen und älteren Menschen sind Schwangere, vor allem in der Zeit, in der sie stillen, gefährdet, einen Vitamin D Mangel zu entwickeln.

So weisen in einer Studie 73% der Mütter und 80% der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt einen Spiegel unter 20 ng/ml auf, obwohl täglich ein Multivitamin Präparat, welches 400 IU Vitamin D enthielt, verabreicht wurde.^{1,48}

4.2 Kalzium, Phosphat und Knochenhaushalt bei Vitamin D Mangel

Wie bereits erwähnt, spielt Vitamin D eine entscheidende Rolle im Kalzium und Phosphat Haushalt. Ohne Vitamin D würden nur 10 bis 15% des mit der Nahrung aufgenommenen Kalziums und 60% des Phosphats im Darm resorbiert werden. Durch die Interaktion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mit dem Vitamin D bindenden Rezeptor im Darm kann die Kalzium Resorption auf 30 bis 40% und die Phosphat-Resorption auf ungefähr 80 % gesteigert werden.¹²

In einer Studie⁴⁹, welche sich mit dieser Thematik befasste, konnte ein direkter Zusammenhang zwischen dem $25(\text{OH})\text{D}$ Spiegel und der Knochendichte bei Weißen, Schwarzen und Mexikanern, die in Amerika leben, sowohl bei Frauen wie auch bei Männern nachgewiesen werden. Bei einem $25(\text{OH})\text{D}$ Spiegel von 40 ng/ml konnte die größte Knochendichte gemessen werden, wohin gegen es bei einem Spiegel von weniger als 30ng/ml, zu einem signifikanten Abfall der Kalziumresorption im Darm und zu einem Anstieg des Parathormons kam, welcher zu einer Abnahme der Knochendichte führte. Das Parathormon stimuliert nicht nur die tubuläre Kalzium Reabsorption und die Produktion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, sondern auch die Reifung von Präosteklasten zu Osteoklasten, welche zu einer Auflösung der Knochenmatrix und somit zu Osteopenie, Osteoporose und pathologischen Frakturen führt.^{10,17}

Vor allem im Kindesalter ist ein Kalziummangel zu vermeiden, da in dieser Zeit am meisten Kalzium in den Knochen eingelagert wird und somit äußerst wichtig für ein altersentsprechendes Wachstum ist.¹⁹ Wenn jedoch ein Vitamin D Mangel über längere Zeit besteht, kommt es, um einen ausreichenden Kalziumspiegel zu erreichen, zu einer maximalen Stimulierung der Schilddrüse, welche zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus führen kann.¹⁴ Hohe Parathormonspiegel führen

einerseits über eine vermehrte Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D₃ zu einer Verschlimmerung des Vitamin D Mangels, andererseits führt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphat in der Niere, was sich in einem niedrigen Phosphatspiegel bemerkbar macht. Wenn hier auf eine adäquate Kalzium/Phosphat Substitution verzichtet wird, kann dies zu der bereits früher beschriebenen Erkrankungen Rachitis bei Kindern und Osteomalazie bei Erwachsenen führen.^{1,6,19}

4.2.1 Osteoporose und pathologische Frakturen

Ungefähr 33% der 60 bis 70 jährigen und 66% der 80 jährigen Frauen leiden an Osteoporose. Es wird geschätzt dass 47% der 50 Jährigen Frauen und 22% der 50 jährigen Männer bis zu ihrem Lebensende eine pathologische Fraktur erleiden werden.⁵⁰

Bei einer französischen Studie⁵¹ wurde 3270 älteren Frauen für 3 Jahre täglich 1200mg Kalzium und 800 IU Vitamin D₃ gegeben. Das Risiko für eine Hüftfraktur war im Vergleich um 43 % und das Risiko einer nichtvertebralen Fraktur um 32 % verringert.

Eine Metaanalyse⁵² von sieben randomisierten klinischen Studien, welche alle einen positiven Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Auftreten von Frakturen bei älteren Personen (bei einer täglichen Gabe von 400 IU Vitamin D₃) aufweisen sollten, konnte bezüglich nichtvertebraler und Hüftfrakturen nur ein sehr geringer Vorteil nachgewiesen werden.

In einer anderen Studie⁵³, bei der täglich eine Dosis von 800 IU Vitamin D₃ verabreicht wurde, konnte das relative Risiko für eine Hüftfraktur um 26% und für nichtvertebrale Frakturen um 23%, reduziert werden.

Die „Womans Health“ Initiative startete darauf hin eine Studie⁵⁴, bei der 36000 postmenopausalen Frauen täglich 400 IU Vitamin D₃ und 1000 mg Kalzium verabreicht wurden. Dabei konnte gegenüber der Placebogruppe eine ähnliche Reduktion des Risikos gegenüber Frakturen erzielt werden, jedoch konnte keine positi-

ven Effekte des zusätzlich verabreichten Kalziums nachgewiesen werden. Es wurde dadurch sogar das Risiko von Nierensteinen erhöht.

4.2.2 Muskelschwäche

Neben vielen anderen Zellen, besitzen auch Muskelzellen Vitamin D bindende Rezeptoren. Um eine maximale Funktion gewährleisten zu können, wird ausreichend Vitamin D benötigt. So kann es bei einem Vitamin D Mangel zu Muskelschwäche kommen.⁴⁰ Früher nahm man an, dass diese Muskelschwäche nur als Begleiterscheinung der Osteomalazie einhergeht und nicht durch einen direkten Effekt von Vitamin D beeinflusst wird. Diese Vermutung wird in einer Studie von Gerund et al im Jahr 2010 hinterfragt.⁴⁹ In dieser wird speziell der Einfluss von Vitamin D Substitution auf Vitamin D assoziierte Myopathien genauer betrachtet. Dabei wurde, mit Hilfe eines Dynamometers, bei einer kleinen Gruppe von älteren Frauen und Männern mit bekannter Osteomalazie vor und nach 3 monatiger Behandlung mit den aktiven D Vitaminen Alfacalcidol, Ergocalciferol und Kalzium, die Muskelkraft gemessen. Dabei stellte sich heraus, dass sich die Muskelkraft innerhalb der 3 Monate in allen Muskelgruppen um 25% gesteigert hat. Weiter wurde eine Gruppe von dänischen Frauen, die einen normalen Vitamin D Status aufwiesen, mit arabischen Frauen, welche unter einem Vitamin D Mangel litten, bezüglich ihrer Muskelkraft und der elektrischen Muskelerregbarkeit verglichen.⁵⁵

Vor der Vitamin D Substitution wiesen alle arabischen Frauen schlechtere Werte auf. Jedoch konnten nach dreimonatiger Vitamin D Behandlung und Normalisierung des Vitamin D und PTH Spiegels in beiden Gruppen beinahe gleiche Muskelwerte erzielt werden.

Es ist eine Tatsache, dass die Muskelkraft mit zunehmendem Alter abnimmt. In wie weit dies jedoch durch Vitamin D Substitution beeinflusst werden kann, wird derzeit diskutiert. Groß angelegte und gut designte Studien unterstreichen den protektiven Effekt von Vitamin D auf die altersbedingte Muskelschwäche.^{55,56}

Visser et al, zum Beispiel, widmeten sich im Jahr 2003 dem Einfluss von niedrigen 25(OH)D und hohen PTH Serumspiegeln auf die Muskelkraft von 1008 Frauen und Männern über 65. Es stellte sich heraus, dass diejenigen mit einem niedrigen 25(OH)D und/oder hohen PTH Spiegeln eine höhere Abnahme der Muskelkraft aufwiesen.⁵⁶

4.3 Ursachen des Vitamin D Mangels

Ein Vitamin D Mangel kann entweder durch eine reduzierte Synthese in der Haut, eine verminderte Aufnahme über den Darm oder durch eine Störung im Vitamin D Stoffwechsel, bedingt sein.^{1,4}

4.3.1 Störung der Photosynthese von Vitamin D₃ in der Haut

In der Haut wird 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D₃) mit Hilfe von UVB zu Precholecalciferol (Prävitamin D₃), welches auf Grund seiner Thermolabilität zu Cholecalciferol zerfällt. Cholecalciferol wird an DBP gebunden und in den Blutkreislauf entlassen.⁴

Sowohl endogene, als auch exogene Faktoren haben einen Einfluss auf die Photosynthese von Vitamin D₃.

Einerseits ist Melanin ein ausgezeichnete körpereigener Sonnenschutz, der UV Strahlung absorbieren kann. Auf der anderen Seite jedoch kommt es dadurch zu einer verminderten UVB Belastung der Haut und einer damit verbundenen Reduktion der Precholecalciferol Photosynthese.⁶⁰

So kann Melanin, ein effektiver natürlicher Sonnenschutz, UVB Photonen absorbieren und somit die Vitamin D₃ Produktion in der Haut abschwächen.

Des Weiteren hat das Alter einen starken Einfluss auf die Vitamin D Synthese in der Haut. Ab dem 20. Lebensjahr sinkt die Hautdicke linear zum Alter. Eine Analyse der 7-Dehydrocholesterol Spiegel in der Epidermis unterschiedlichen Alters zeigte eine stark altersabhängige Abnahme. Bei einer Studie wurden Jugendliche und ältere Menschen einer gleichen Menge UV-Strahlung ausgesetzt.⁵⁷ Diese Strahlung entsprach einem 15 min Ganzkörper Sonnenbad an einem Nachmittag im Hochsommer an der amerikanischen Ostküste in der Nähe von Philadelphia. Bei den Jugendlichen konnte innerhalb von 24h ein Anstieg der Vitamin D Konzentration im Blut auf bis zu 30ng/ml, und bei den älteren Menschen lediglich ein Anstieg auf maximal 8ng/ml verzeichnen werden.⁶¹

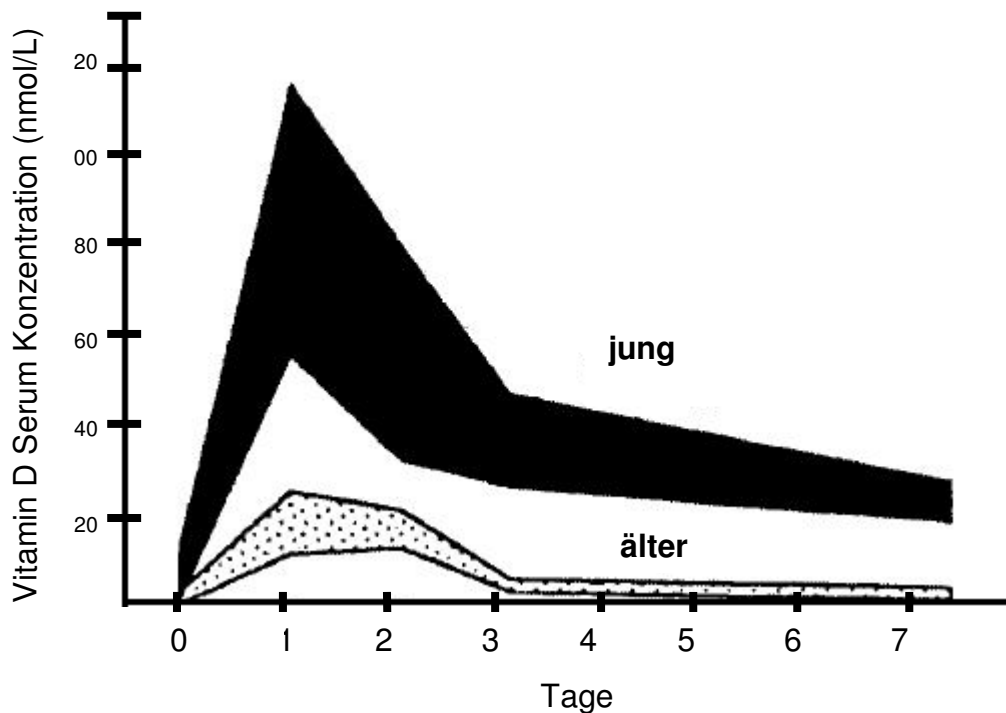


Abbildung 7: Verhältnis der Vitamin D Serum Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit nach Ganzkörperexposition mit einer minimalen Erythemdosis. [modifiziert nach ⁵⁷]

Eine lange Sonnenexposition führt bekanntlich zu Schäden und Veränderungen in der Haut. Ein jahrelanges Erziehen der Bevölkerung, bezüglich der Verwendung von adäquatem Sonnenschutz, um Hautschäden zu vermeiden, hat stattgefunden. Dadurch wird jedoch auch der steigende Effekt der UV Strahlung auf die Precholecalciferol-Synthese eingeschränkt. So absorbiert z.B. ein Sonnenschutz mit Lichtschutzfaktor 8 zwischen 92%-95% und mit Lichtschutzfaktor 15 99% der UVB Photonen und dies reduziert die Vitamin D₃ Produktion um dasselbe Ausmaß.⁵⁸

Kleidung führt ebenfalls zu einer verminderten UVB Belastung. In stark sonnenbe-
strahlten Gebieten, in denen ganztags eine den gesamten Körper bedeckende
Kleidung getragen wird, wurden verminderte Vitamin D Spiegel sowie ein erhöhtes
Risiko an Rachitis, Osteomalazie oder Osteoporose zu erkranken, nachgewie-
sen.⁵⁹

Eine weitere entscheidende Rolle spielt der Winkel in dem die Sonnenstrahlen auf
die Erdoberfläche fallen. Dieser ist von dem Breitengrad, Jahreszeit und Tageszeit
stark abhängig. Aus diesem Grund ist das Sonnenlicht früh am Morgen und spät
am Nachmittag, sowie generell während der Wintermonate bezüglich der Vitamin
D3 Synthese in der Haut, äußerst ertragsarm.⁶⁰ Dies lässt sich dadurch erklären,
dass die Strahlung in einem flacheren Winkel auf die Erde trifft und einen längeren
Weg in der Ozonschicht der Stratosphäre zurücklegen muss, wodurch weniger
UVB Photonen die Erdoberfläche erreichen. Während der Sommermonate hinge-
gen, wenn die Sonnenstrahlen in einem spitzen Winkel auf die Erde fallen, befin-
det sich die Vitamin D Photosynthese auf einem Maximum.^{4,61}

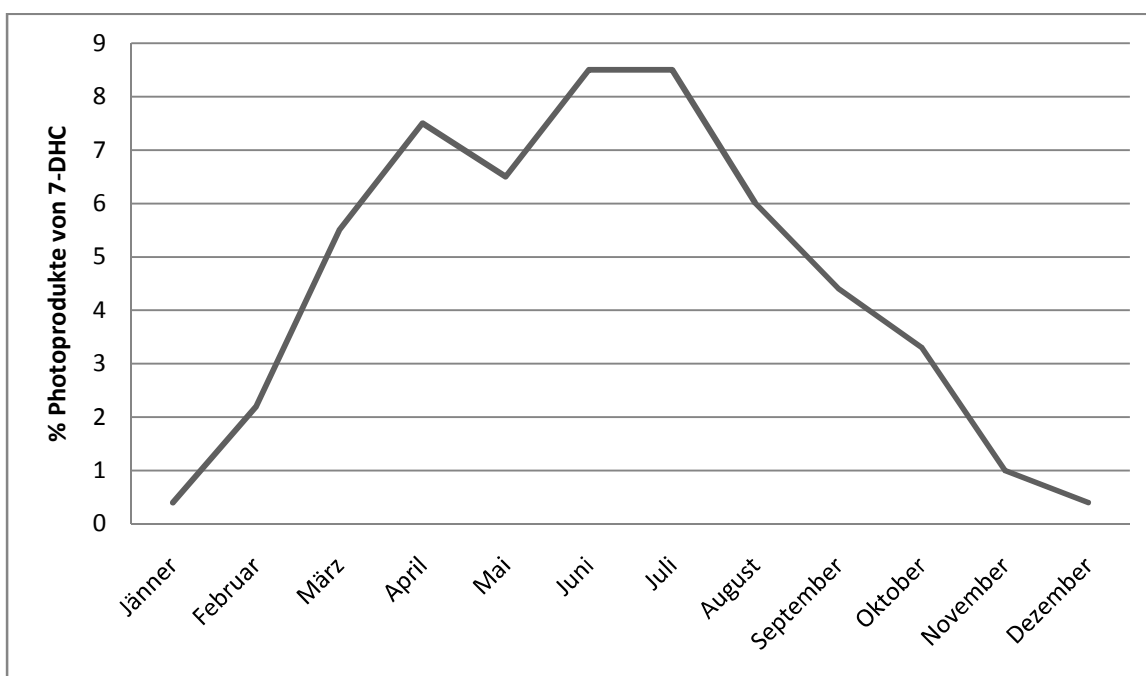


Abbildung 8: Prächolecalciferol Synthese nach 1h Sonnenbestrahlung von 7-
Dehydrocholesterol in Boston, USA. (modifiziert nach ⁶¹)

4.3.2 Verminderte enterale Resorption von Vitamin D

Eine verminderte Aufnahme kann entweder durch eine nicht ausreichende orale Vitamin D Aufnahme oder durch eine Störung der enteralen Absorption bedingt sein.¹²

Die Tatsache, dass nur wenige Lebensmittel von Natur aus Vitamin D enthalten, ist der Grund, dass lediglich ein geringer Teil der notwendigen D Vitamine über den Darm aufgenommen werden. In den USA wird diesem Problem zum Teil durch eine Anreicherung von Milchprodukten mit Vitamin D entgegengewirkt. In Europa gibt es jedoch bis dato keine einheitliche Meinung bezüglich einer Nahrungsmittelsubstitution.¹

Das pflanzliche Vitamin D₂ und das tierische Vitamin D₃ sind beides unpolare Moleküle, welche in diesem hydrophilen Milieu nur mit Hilfe der Gallenflüssigkeit absorbiert werden können. So kann jede Erkrankung, die mit einer verminderten Fettaufnahme einhergeht, wie z.B. Zöliakie, Mb. Crohn, chron. Pankreatitiden, zystische Fibrose oder Lebererkrankungen, zu einer Vitamin D Malabsorption führen.⁶²

4.3.3 Hepatisch bedingter Vitamin D Mangel

Wie bereits erwähnt, wird das entweder mit der Nahrung aufgenommene oder in der Haut synthetisierte Vitamin D in der Leber durch die 1 α -Hydroxylase zu 25(OH)D umgewandelt.⁶

So kommt es bei einer gestörten hepatischen Leistung, wie es z.B. bei der Leberzirrhose der Fall ist, zu einer verminderten Synthese von 25(OH)D.

Ab einer 90%igen Funktionsabnahme der Leber ist keine 25(OH)D Synthese mehr möglich.¹

4.3.4 Nephrotisch bedingter Vitamin D Mangel

Der nephrotisch bedingte Vitamin D Mangel, kann entweder durch eine vermehrte Ausscheidung von 25(OH)D über den Urin oder durch eine verminderte Synthese von 1,25(OH)₂D₃ bei chron. Erkrankungen der Niere, auftreten.⁶⁸ Der nephrotisch bedingte Vitamin D Mangel wird im nächsten Kapitel ausführlich besprochen.

5 Vitamin D Mangel bei Niereninsuffizienz

5.1 Prävalenz des Vitamin D Mangels bei niereninsuffizienten Patienten

Seit längerem ist klar, dass ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Serumspiegel und dem Schweregrad einer Niereninsuffizienz bestehen dürfte.

Eine Forschungsgruppe aus Los Angeles hat versucht, anhand der Daten, die bei der „Third National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES III)⁶³ erhoben wurden, diesen Zusammenhang zu belegen. Bei der NHANES III, die zwischen 1988 bis 1994 stattfand, nahmen 15.828 über 18 Jährige teil.

Dabei konnte unter Beachtung der den 25(OH)D Spiegel beeinflussenden Faktoren (Alter, Geschlecht, Herkunft, BMI, medizinischer Versorgung, täglicher Vitaminaufnahme) bei Patienten, die unter einer Niereninsuffizienz litten, ein 32% höheres Risiko für einen Vitamin D Mangel (<30ng/ml) nachgewiesen werden.⁶⁴

Eine andere amerikanische Studie beschäftigte sich mit dem 25(OH)D Spiegel bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Niereninsuffizienz, die keine Dialyse erhielten.⁶⁵ Dabei wurde ein absoluter Mangel mit einem Calcidiolspiegel <10ng/ml und ein relativer Mangel <30ng/ml definiert. 201 Patienten zwischen 52 und 78 Jahren und einer GFR zwischen 16-38 mL/min, Niereninsuffizienz Schweregrad 3-5 wurden evaluiert. So hatten lediglich 29% der Patienten, die an einer moderaten Niereninsuffizienz (Grad 3) litten, und 17% der Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (Grad 4/5) einen ausreichenden Calcidiol Spiegel.

Bei einer weiteren Studie aus den USA wurde der Vitamin D Spiegel von 43 Patienten mit Niereninsuffizienz, die keine Dialyse erhielten, sowie von 103 dialysepflichtigen Patienten erhoben.⁶⁶ Dabei wurde bei 37 der 43 (86%) nicht-dialysepflichtigen Patienten ein Vitamin D Spiegel niedriger als 30ng/ml, festgestellt. Außerdem konnte ein umgekehrter Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D und dem Parathormon Spiegel sowie ein linearer Zusammenhang zwischen 25(OH)D und dem Albumin Spiegel aufgezeigt werden. Bei der dialysepflichtigen Gruppe hingegen hatten 97% der Patienten einen Calcidiol Spiegel unter 30ng/ml.

Des Weiteren konnte bei dieser Gruppe kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D, PTH und Albumin Spiegel nachgewiesen werden.

5.2 Mechanismen des gestörten Vitamin D Metabolismus

Verschiedenste Studien zeigten, dass es bei chronischen Nierenerkrankungen zu einer stetigen Abnahme des aktiven 1,25(OH)₂D₃ Serumspiegels kommt.^{66,68,69} Dies dürfte durch unterschiedliche Mechanismen bedingt sein. So dürfte eine Abnahme des funktionstüchtigen Nierengewebes zu einer verminderten Menge des Enzyms 1 α -Hydroxylase, welches für die Hydroxylierung von 25(OH)D zu der metabolisch aktiveren Form 1,25(OH)₂D₃ essentiell ist, führen.⁶⁶

Ein Nierenschaden, wie er bei einer fortschreitenden Niereninsuffizienz der Fall ist, führt zu einer konstanten Abnahme der Glomerulären Filtrationsrate (GFR). Dies macht sich auch beim Vitamin D Metabolismus negativ bemerkbar. Es kommt somit, durch eine Abnahme der GFR, zu einer verminderten Bereitstellung von 25(OH)D für die 1 α -Hydroxylase.⁶⁸ Nykjaer zeigte in einer seiner Arbeiten⁶⁷, dass die glomeruläre Filtration von an VBP gebundenem 25(OH)D und dessen Bindung an die Megalin Rezeptoren in den tubulären Abschnitten einschränkende Schritt in der Bereitstellung von 25(OH)D für die 1 α -Hydroxylase darstellt.

So führt eine Abnahme der GFR, durch eine Abnahme der Substratbereitstellung, zu einer verminderten 1,25(OH)₂D₃ Synthese.

Des Weiteren hat der „fibroblast growth factor 23“ (FGF-23), dessen Spiegel im Laufe einer Niereninsuffizienz ansteigt, einen unterdrückenden Einfluss auf die 1 α -Hydroxylase. FGF23 kann die Spiegel von 1,25(OH)₂D₃ einerseits senken, indem er die 24-Hydroxylase induziert, und andererseits indem er die m-RNA Bereitstellung für die 1 α -Hydroxylase herabsetzt. So erschwert FGF23 zusätzlich, bei abnehmender Nierenfunktion, einen adäquaten 1,25(OH)₂D₃ Spiegel aufrecht zu erhalten.

Zusätzlich kann die 1 α -Hydroxylase durch eine gesteigerte Phosphat Retention und der damit verbundenen Hyperphosphatämie unterdrückt werden.^{68,69}

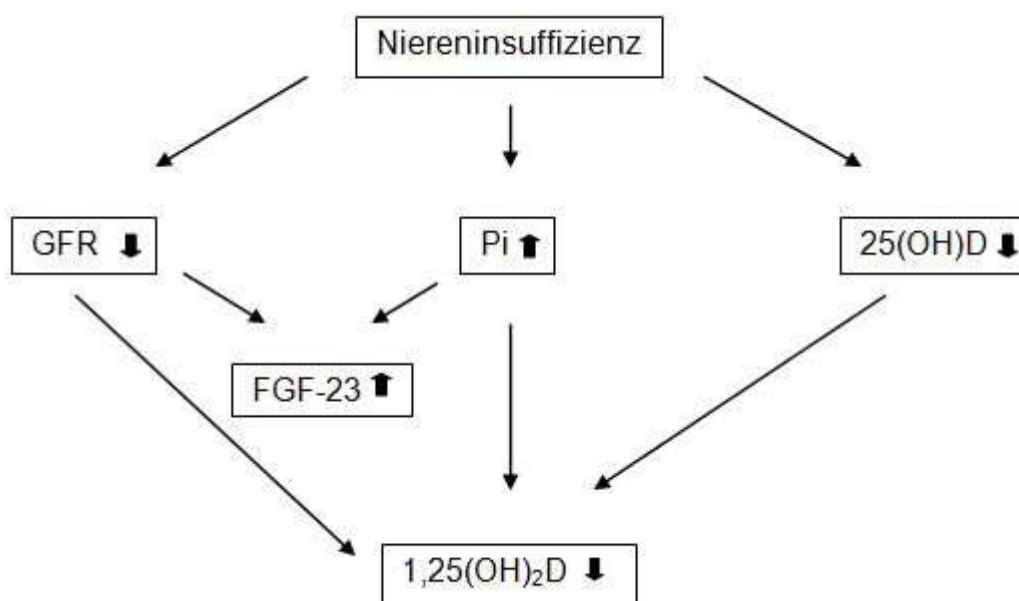


Abbildung 9: Mechanismen einer gestörten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Synthese bei Niereninsuffizienz. (modifiziert nach ⁶⁸). GFR, glomeruläre Filtrationsrate; FGF-23, fibroblast growth factor-23; Pi, Phosphat.

5.3 Auswirkungen des Vitamin D Mangels bei Niereninsuffizienz

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hat die Aufgabe, die mRNA Transkription für die PTH Synthese in der Nebenschilddrüse zu regulieren. Jedoch kommt es bei verminderten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Spiegeln, wie sie bei Patienten mit Niereninsuffizienz vorzufinden sind, zu einer fehlerhaften Regulation in der Nebenschilddrüse, was mit einer übermäßigen PTH Sekretion einhergeht. Wie bereits erwähnt, führt PTH zu einer vermehrten Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen. So führen hohe PTH Spiegel einerseits zu einem erhöhten Risiko an Knochen und Muskelstörungen zu erkranken, andererseits werden hohe Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen damit verbunden. Ein Großteil der an Niereninsuffizienz leidenden Patienten versterben schlussendlich an einer kardiovaskulären Komplikation.⁷⁰ In den letzten Jahren haben Studien jedoch gezeigt, dass Vitamin D in der Lage ist, einen kardioprotektiven Effekt aus-

zuüben.^{68,70,78} Es ist nun bekannt, dass die Aktivierung von Vitamin D bindenden Rezeptoren eine wichtige Rolle in der Regulation der entzündlichen Prozesse, die im Rahmen der Arteriosklerose auftreten, spielen. Die Arteriosklerose wird durch die T-Helfer Zellen 1, Interleukin 1/6, den Tumor Nekrose Faktor und ein Anlocken der Monozyten an die Gefäßwand unterstützt. Durch das Verhindern einer weiteren Makrophagen Aktivierung wird den T-Helfer Zellen 2 und dem Interleukin 10 ein artheroprotektiver Effekt nachgesagt. Bei fehlender VDR Aktivierung, infolge eines Vitamin D Mangels, ist dieser artheroprotektive Effekt vermindert und chronisch Nierenkranke haben somit ein erhöhtes Risiko artherosklerotische Läsionen zu entwickeln.⁶⁸

Des Weiteren haben niereninsuffiziente Patienten ein höheres Risiko für Gefäß Kalzifizierungen. Der genaue Mechanismus der Kalzifizierung ist jedoch bis dato nicht vollständig geklärt.

Neben den artheroprotektiven Effekten und der vaskulären Kalzifikation, kann eine VDR Aktivierung auch über andere Effekte zu einer Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse führen.⁶⁹

Vitamin D dürfte unter anderem einen dämpfenden Einfluss auf das Renin-Angiotensin-System (RAS) haben⁷⁰. Am Ende der RAS Kaskade kommt es zu einer Aktivierung von Angiotensin II, welches bei niereninsuffizienten Patienten über einen Blutdruckanstieg zu einer weiteren Schädigung des Nierenparenchyms führen kann. Versuche mit Mäusen, die keinen VDR besaßen, zeigten, dass es zu einer Erhöhung des Renin und Angiotensin II Spiegels kam, welcher zu Bluthochdruck, kardialer Hypertrophie, sowie zu einer vermehrten Wassereinlagerung führte.⁷¹ Des Weiteren dürfte das RAS System auch bei der diabetischen Nephropathie, welche eine der Hauptursachen einer Niereninsuffizienz ist, eine Rolle spielen.⁶⁸ Es scheint, dass es neben dem Vitamin D Mangel auch durch eine Hyperglykämie zu einer Aktivierung der in der Niere ablaufenden Schritte des RAS System, kommt. So kann der Angiotensin II Spiegel im Nierengewebe bei Diabetikern bis zu 1000mal höher sein kann als beim Gesunden.⁶⁸ Ebenfalls über das RAS System dürfte der von der bereits weiter oben erwähnten „Third National Health and Nutrition Examination Survey“ bescheinigte positive Effekt von Vitamin D auf die Proteinurie vermittelt werden. Diese Studie zeigte einen umgekehrt pro-

proportionalen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Spiegel und der mit dem Harn ausgeschiedene Menge an Eiweiß.⁷² Weitere Studien, die einen positiven Effekt von Vitamin D auf die Eiweißausscheidung belegen, werden unter dem Punkt „Vitamin D Therapie“ noch besprochen.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz dürfte NF-KB eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Nierenerkrankungen spielen.⁷⁰ Bei NF-KB handelt es sich um eine Gruppe von Transkriptionsfaktoren für Gene, die für die Immunantwort, Entzündung und Fibrosen verantwortlich ist. Nach Aktivierung des NF-KB Systems kommt es zur Freisetzung von Chemokinen, Zytokinen und anderen Faktoren, die den Nierenschaden und den Krankheitsverlauf weiter verschlimmern.⁷³ Verschiedene Studien haben jedoch einen inhibierenden Effekt von Vitamin D auf das NF-KB System und weiter einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen Vitamin D und Entzündungsfaktoren, welche bei chronischen Nierenerkrankungen auftreten, gezeigt.^{74,75}

6 Vitamin D Therapie

Die Zahl der Studien bezüglich Vitamin D Substitutionen, nicht nur bei Nierenkranken Patienten, sondern auch bei der gesunden Allgemeinbevölkerung, ist in den letzten Jahren dermaßen angestiegen, dass es schwierig geworden ist klare Richtlinien und eindeutige Empfehlungen in der Vitamin D Therapie zu finden.

Grundsätzlich gibt es in der Vitamin D Therapie zwei Gruppen. Einerseits die beiden nativen, mit der Nahrung aufgenommenen Formen Ergocalciferol (Vitamin D₂) und Cholecalciferol (Vitamin D₃), andererseits die aktiven Formen des Vitamin D. Zu den aktiven Formen zählen, neben dem bereits erwähnten Calcitriol, die Calcitriol ähnlichen, aus Vitamin D₂ und Vitamin D₃ synthetisch erzeugten Derivate, wie Paricalcitol (D₂), Doxercalciferol (D₂), Maxacalcitol (D₃), 1 α -Calcidiol (D₃) und 22-oxacalcitriol (D₃).⁷⁶

Native Vitamin D Formen	Aktive Vitamin D Formen
<p><i>Ergocalciferol (D₂)</i> <i>Cholecalciferol (D₃)</i></p>	<p><i>Calcitriol (D₃)</i> <i>Paricalcitol (D₂)</i> <i>Doxercalciferol (D₂)</i> <i>Maxacalcitol (D₃)</i> <i>1-α-calcidiol (D₃)</i> <i>22-oxacalcitriol (D₃)</i></p>

Tabelle 2: Vitamin D Formen[modifiziert nach ⁷⁸]. Das in Klammer stehende D₂ oder D₃ beschreibt die zugrunde liegende Struktur.

6.1 Substitution von nativen vs. aktiven D Vitaminen bei Niereninsuffizienz

Wie ja bereits erwähnt, haben niereninsuffiziente Patienten eine verminderte 1α -Hydroxylaseaktivität in der Niere, welche $25(\text{OH})\text{D}$ zu seinem aktiven Metaboliten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ umwandelt.⁶ So führt eine chronische Nierenfunktionsstörung zu niedrigen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Spiegel, niedrigen Kalzium und hohen Phosphat Spiegel und in weiterer Folge zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus (SHPT). Studien belegen, dass ein SHPT einerseits stark mit Knochenerkrankungen und andererseits mit einem schlechten Outcome bei Dialysepatienten assoziiert ist.^{69,77} Aus diesem Grund ist es bei chronisch nierenkranken Patienten wichtig einem SHPT vorzubeugen. Früher wurden diese Patienten mit hohen Dosen von nativem Vitamin D behandelt.

Jedoch zeigten nach der Entdeckung des Calcitriols einige Studien, dass dieser aktivere Metabolit Vorzüge gegenüber dem nativen Vitamin D hat. Somit wurde Calcitriol oder analoge aktive Metaboliten schnell ein wichtiger Bestandteil der SHPT Therapie.⁷⁸

Die Entdeckung, dass die 1α -Hydroxylase nicht nur in der Niere, sondern auch in extrarenalen Geweben gebildet werden kann, veranlasste viele Forschungsgruppen, neuerliche Studien bezüglich der Wirkung von nativen Metaboliten auf den Vitamin D Stoffwechsel bei niereninsuffizienten Patienten durchzuführen. Bei einer rezenten Studie mit 158 dialysepflichtigen Patienten⁷⁹ konnte gezeigt werden, dass selbst bei nierenkranken Patienten, die sich bereits im Endstadium befanden, noch genug extrarenale 1α -Hydroxylase vorliegt, um den $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Spiegel nach Gabe von nativem Vitamin D zu beeinflussen. So zeigten diese Patienten, nach Gabe von Cholecalciferol einen gesteigerten $25(\text{OH})\text{D}$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und Serumalbumin Spiegel sowie einen verminderten Kalzium und PTH Serumspiegel. Zisman et al.⁸⁰ zeigte bei 52 Patienten mit NI Grad 3 und 4, dass der $25(\text{OH})\text{D}$ Spiegel durch Gabe von Ergocalciferol nur leicht angestiegen und der PTH Spiegel leicht gesunken ist.

In einer anderen Studie von Chandra et al.⁸¹ aus dem Jahr 2008 hingegen, wurde dem niereninsuffizienten Patienten (Grad 3/4) wöchentlich 50.000 Einheiten Cholecalciferol für 12 Wochen verabreicht. Somit konnte der $25(\text{OH})\text{D}$ Spiegel erfolg-

reich im Schnitt auf beinahe 50ng/ml gesteigert werden. Des Weiteren konnte eine Abnahme des PTH um 31%, verglichen mit der Placebogruppe, nachgewiesen werden.

In der Studie von Dogan et al.⁸² wurde den Patienten oral einmalig 300.000 IU Cholecalciferol verabreicht. Dies resultierte in einem signifikanten Calcidiolanstieg und einer signifikanten PTH Abnahme.

Oksa et al.⁸³ konnte nach 12 monatiger Cholecalciferol Behandlung eine klare Verbesserung des Vitamin D Mangels darstellen.

Kovesdy et al.⁸⁴ verabreichte 80 chronisch nierenkranken Patienten entweder Ergocalciferol oder das aktive Paricalcitol. Dabei zeigte die Paricalcitolgruppe vergleichsweise niedrigere PTH Werte.

Calcitriol, der aktive Metabolit des Vitamin D₃, war das erste synthetisch hergestellte aktive Vitamin D⁸⁵, welches für die Behandlung des SHPT geeignet war und für viele Jahre als Goldstandard galt.⁷⁶ Im Vergleich zu moderneren, selektiveren aktiven D Vitaminen führt die Gabe von Calcitriol zu einem Anstieg des Kalziumspiegels und kann eine Hyperphosphatämie, vor allem bei nierenkranken Patienten, noch weiter verschlimmern. Die Entwicklung von selektiveren Vitamin D Rezeptor Aktivatoren (VDRA), wie z.B. Paricalcitol oder Maxacalcitol, welche die Vitamin D Rezeptoren im GI Trakt weniger aktivieren, führen zu einer geringeren Aufnahme von Kalzium und Phosphat aus dem Darm, während die nützlichen Vitamin D Rezeptoren in anderen Organen aktiviert werden.⁸⁵

In den letzten 10 Jahren wurden viele Studien durchgeführt, die einen positiven Effekt von den VDRA auf die Mortalität zeigten. So zeigte Shoben et al.⁸⁶ 2008 bei einer Studie mit 1418 Probanden mit Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4, die entweder Calcitriol oder keine Behandlung bekamen, dass es zu einer geringeren Progression der Niereninsuffizienz sowie im Vergleich zu einer höheren Überlebensrate kam.^{76,85}

Bis dato gab es lediglich eine Studie, die natives mit aktivem Vitamin D verglichen hat.⁸⁷ Die eine Gruppe der 47 an Niereninsuffizienz Stadium 3 oder 4 leidenden Patienten wurde mit Cholecalciferol und die andere mit Doxercalciferol für 12 Wochen behandelt. Beide Gruppen zeigten dabei annähernd gleich signifikant erniedrigte PTH Spiegel.

Neben den klassischen Effekten der Vitamin D Therapie bei Nierenkranken auf den Knochenstoffwechsel, haben verschiedene Untersuchungsgruppen auch noch andere Auswirkungen auf den Körper nachweisen können. Mehrere Studien haben sich mit der Albuminurie, welche, wie bereits erwähnt, bei zunehmendem Nierenschaden ansteigt, unter Vitamin D Therapie beschäftigt. Neben einigen kleineren Studien^{88,89}, konnte vor allem bei einer großen Studie⁹⁰ mit 281 Typ-2 Diabetikern ein positiver Effekt von Vitamin D auf die Albuminurie nachgewiesen werden. Bei dieser Placebo kontrollierten Studie wurde den im Schnitt 64 jährigen Probanden entweder täglich eine 1µg oder eine 2µg Dosis Paricalcitol verabreicht. Bei denen, die 2µg verabreicht bekommen haben, konnte eine signifikante Reduktion des Harnalbumin/Kreatininverhältnis dargestellt werden. Außerdem konnte eine Blutdruckreduktion um 8 mm/HG im Vergleich zur Placebogruppe gezeigt werden. Weitere mögliche Effekte einer Vitamin D Therapie mit nativen oder aktiven Metaboliten bei Patienten, die eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, werden in der Tabelle 3 aufgezeigt.

Outcome	Natives/Aktives Vitamin D	Mechanismus
PTH Unterdrückung	Aktives, eventuell Natives	Direkte Unterdrückung der Nebenschilddrüse
Albuminurie ↓	Aktives, eventuell Natives	Unterdrückung des RAS-Systems
Infektionsrisiko ↓	Natives	Erhöhung des Cathelicidinspiegels
Blutdruck ↓	Aktives, eventuell Natives	Unterdrückung des RAS-Systems
Progression der Nierenerkrankung	Aktives, eventuell Natives	Unterdrückung des RAS-Systems
Positive Kardiovaskuläre Effekte	Aktives	Unterdrückung des RAS-Systems, ev. direkten Effekt auf Monozyten
Mortalität ↓	Aktives	Wahrscheinlich über verschiedene komplexe Mechanismen

Tabelle 3: mögliche Effekte einer Vitamin D Supplementation bei Patienten mit einer Nierenerkrankung. [modifiziert nach⁷⁸]

Zu diesem Zeitpunkt bleiben noch viele Fragen bezüglich einer Vitamin D Therapie bei chronischen Nierenerkrankungen offen. Wir wissen, dass sowohl natives als auch aktives Vitamin D in der Lage sind, PTH Spiegel zu senken, jedoch wissen wir nicht eindeutig, in wie fern sich dies auf das Outcome und die Mortalität auswirkt. Diesbezüglich sind noch weitere Studien notwendig, bei denen Daten über eine Kombination von nativem und aktivem Vitamin D, gesammelt werden müssen.⁷⁸

So kann man zu diesem Zeitpunkt die jeweiligen Vorteile der beiden Vitamin D Gruppen nicht eindeutig definieren, sodass weitere Studien auf diesem Gebiet unumgänglich sind.⁷⁶

6.2 Substitution von Vitamin D₂ vs. Vitamin D₃

Die Frage, ob sich Ergocalciferol (Vitamin D₂) oder Cholecalciferol (Vitamin D₃) besser für die Substitutionstherapie bei einem Mangelzustand, welcher nicht nur bei Nierenkranken vorliegen kann, eignet, sowie die Frage nach der optimalen Dosierung und die Verabreichungsform sind Themen vieler weiterer Studien.

Einige Studien konnten belegen, dass Vitamin D₃ potentere Auswirkungen auf den Calcidiol Spiegel hat.^{91,92,93}

So zeigte z.B. eine aus dem Jahre 1998, dass eine tägliche Dosis von 4000 IU Vitamin D₃ nach 14 Tagen den 25(OH)D Spiegel effektiver anhub als die selbe Dosis Vitamin D₂⁹³. Armas et al.⁹² zeigte hingegen, dass es nach einer einmaligen Dosis von 50.000 IU Vitamin D₂ oder Vitamin D₃ zu einem vergleichbaren Anstieg des Calcidiol Spiegels kam, während nach 14 Tagen die mit Vitamin D₂ behandelten Patienten einen unter dem Ausgangswert liegenden und die mit Vitamin D₃ Behandelten einen gleichbleibenden 25(OH)D Spiegel aufwiesen.

Bei einer Studie von Heaney et al.⁹⁴ wurde 33 Patienten für 12 Wochen entweder mit 50.000 IU Vitamin D₂ oder Vitamin D₃ behandelt. Dabei wurde gefunden, dass Vitamin D₃ um 56-87% potenter als Vitamin D₂ wirkte.

Holick et al.⁹⁵ konnte 2008 jedoch zeigen, dass eine 11-wöchige Behandlung entweder mit 1000 IU Vitamin D₂, 1000 IU Vitamin D₃ oder einer Kombination aus beiden zu einem gleichen Anstieg der Serum 25(OH)D Konzentration führte.

Ein ähnliches Ergebnis konnte Thacher et al.⁹⁶ 2010 erzielen. Er verabreichte nigerianischen Kindern einmalig entweder 50.000 IU Vitamin D₂ oder Vitamin D₃. Nach 14 Tagen hatten beide Gruppen ähnliche 25(OH)D Spiegel.

Auf diesem Wissen basierend, hat sich in den letzten Jahren das Vitamin D₃ als Standard-Verabreichungsform hier in Österreich eingebürgert.

Eine neue Studie von Holick et al.⁹⁷ hingegen beschreibt, dass eine reine Vitamin D₂ Substitution bestens geeignet ist, um die 25(OH)D, 25(OH)D₂ und 25(OH)D₃ Spiegel zu steigern. Die Frage nach dem am besten geeigneten Vitamin D scheint noch länger unbeantwortet zu bleiben, so dass mit Sicherheit noch weitere Studien auf diesem Gebiet publiziert werden.

6.3 Internationale Guidelines einer adäquaten Vitamin D Supplementation

Empfehlungen bezüglich einer adäquaten Vitamin D Supplementation basieren auf Erkenntnissen, die mit Hilfe von, unter anderen oben angeführten, Studien⁹¹⁻⁹⁷ gewonnen werden. Da ständig neue Studien auf diesem stark beforschten Gebiet, publiziert werden, finden häufig Modifikationen der Guidelines statt.

Die ersten Empfehlungen wurden anlässlich einer Studie aus den frühen 40er Jahren veröffentlicht. Bei dieser wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin D und Rachitis bei Kindern evaluiert. Damals wurde zur Rachitisvorbeugung eine tägliche Dosis von 200 IU Vitamin D empfohlen.⁹⁸

Gemäß der kürzlich aktualisierten US-amerikanischen IOM Richtlinien⁹⁹ sollten Kinder unter 1 Jahr 400IU und Kinder über einem Jahr und Erwachsene bis zum 70. LJ täglich 600 IU Vitamin D zu sich nehmen. Über 70 Jährige sollten, aufgrund ihres höheren Risikos eines Mangels, täglich 800 IU einnehmen.

Die derzeitigen Guidelines der „Endocrine Society“¹⁰⁰ hingegen unterscheiden sich von US IOM Richtlinien durch deutlich höhere empfohlene Vitamin D Mengen. Laut der Endocrine Society reiche die oben beschriebene Menge nicht aus, um abgesehen vom Knochenstoffwechsel alle positiven Effekte des Vitamin Ds auszuschöpfen. Sie meinen, dass Kinder unter 1 Jahr 400-1000 IU, Kinder über einem Jahr bis zum 18 LJ 600-1000 und Erwachsene 1500-2000IU Vitamin D täglich zu sich nehmen sollten um einen optimalen 25(OH)D Spiegel von über 30ng/ml zu erhalten.

Beide Gesellschaften sind sich einig, dass von 8 – 18 Jahren eine sichere Einnahme bis 4000 IU täglich unbedenklich möglich ist. Für Erwachsene werden oft höhere Dosen benötigt, um einen Mangelzustand zu behandeln. Dabei ist eine tägliche Einnahme bis zu 10000 IU ungefährlich und führt nicht zu einer Hyperkalzämie oder einer Intoxikation.

6.3.1 *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines*

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ist eine unabhängige gemeinnützige Organisation, die sich zum Ziel gesetzt hat, weltweit die Behandlung von Patienten mit Nierenkrankheiten zu verbessern. 2009 wurde die letzte Version der KDIGO-Leitlinien zur klinischen Diagnostik, Bewertung, Vorbeugung und Behandlung von Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei chronischer Nierenerkrankung veröffentlicht.¹⁰¹ Der gesamte Umfang der Leitlinien kann hier nicht wiedergegeben werden, sodass ich mich auf die für diese Diplomarbeit interessanten Punkte konzentriere.

Um einen klaren Verlauf einer Niereninsuffizienz darstellen zu können, wird von KDIGO ein regelmäßiges Messen der Kalzium, Phosphat und PTH Serumspiegel in Abhängigkeit von der Schwere des Nierenschadens empfohlen. Bei einer Niereninsuffizienz im Stadium 3 sollte Kalzium und Phosphat alle 6-12 Monate und PTH in Abhängigkeit von den Ausgangswerten und Progression der Niereninsuffizienz gemessen werden. Im Stadium 4 sollte Kalzium und Phosphat alle 3-6 Monate und PTH alle 6-12 Monate gemessen werden. Im Stadium 5 sollte Kalzium und Phosphat alle 1-3 Monate und PTH alle 6-12 Monate gemessen werden.

Des Weiteren sollte, laut den KDIGO Guidelines, der Calcidiol Serumspiegel ab dem Stadium 3 gemessen werden. Die Häufigkeit hängt dabei von dem Calcidiol Grundspiegel und der erhaltenen Therapie ab.

Ein Vitamin D Mangel sollte bei niereninsuffizienten Patienten bis einschließlich Stadium 4 laut diesen Richtlinien mit Behandlungsstrategien, die für die Allgemeinbevölkerung gelten, behandelt werden.

Gemäß dieser Guidelines sollte das Ziel einer richtigen Therapie bei niereninsuffizienten Patienten in einer Erniedrigung des zu hohen Serumphosphat Spiegels und in einem Stabilisieren des Kalziumspiegels liegen.

Ein zu hoher PTH Spiegel sollte im Stadium 3-5 mit einer erniedrigten diätarischen Phosphatzufuhr, Gabe von Phosphatbindern, Kalzium Supplementation und/oder mit nativen Vitamin D behandelt werden. Bei Patienten, die sich bereits im Stadium 5 befinden, wird zur Senkung des erhöhten PTH Spiegels entweder Calcitriol

oder dessen Derivate oder ein Kalziummimetikum oder eine Kombination von beiden empfohlen.

7 Literaturverzeichnis

¹MF Holick et al. Vitamin D Deficiency. 2007. N Engl J Med 2007;357:266-81

² <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Vitamin%20D>; gelesen am 5.3.2012

³ Wachter, Hausen. Chemie für Mediziner. Walter de Gruyter, Berlin; 8. Aufl. New York 2002. S422-423

⁴ MF Holick et al. 2007 Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. Journal of Bone and Mineral Research Volume 22, Supplement 2

⁵ Hewison et al. 2004. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra renal 1 α -hydroxylase. Mol Cell Endocrinol 215: 31-38

⁶ Dusso et al. 2005. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol 289: F8-F28.

⁷ Omdahl et al. 1972. Regulation of metabolism of 25OHD by kidney tissue in vitro by dietary calcium. Nat New Biol. 237: 63-64

⁸ Cooke et al. 1989. Vitamin D binding protein. Endocr Rev 10:295-7

⁹ Dusso et al. 2011. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. Kidney International 79; s715-729

¹⁰ Ceglia 2009. Vitamin D and Its Role in Skeletal Muscle. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 12(6): 628–633

¹¹ Verstuyf et al 2010. Vitamin D: a pleiotropic hormone. Kidney International 78, s140-145

¹² Lo et al. 1985. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. Am J Clin Nutr. 42: 644-9

-
- ¹³ Aris et al. 2005. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*; 90: 1888-9
- ¹⁴ Klinke, Pape, Silbernagl. *Physiologie*. Thieme, New York 2005. S400-s404
- ¹⁵ Bouillon et al. 2003. Intestinal calcium absorption: molecular vitamin d mediated mechanism, *J Cell Biochem* 88; 332-339.
- ¹⁶ Fleet 2010. Molecular Mechanisms for Regulation of Intestinal Calcium Absorption by Vitamin D and Other Factors. *Crit Rev Clin Lab Sci* 47: s181-195
- ¹⁷ Gonzales 2000. The role of cytokines in skeletal remodelling: possible consequences for renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 15: s945 – 950
- ¹⁸ Li et al. 1998. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia but not alopecia in vitamin d receptor-ablated mice. *Endocrinology* 139: 4391-6
- ¹⁹ http://www.meduniqa.at/Medizin/Erkrankungen/Rachitis_und_Osteomalazie/
gelesen am 8.3.2012
- ²⁰ Liu et al. 1998. Regulation of gp330/megalin expression by vitamins A and D. *Eur J Clin Invest* 28: 100-107
- ²¹ Yin L et al. 2009. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther*; 30: 113–125.
- ²² Gorham et al. 2007. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med*; 32: 210–216.
- ²³ Colston. 2008. Vitamin D and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* ; 22: 587–599.
- ²⁴ Travis RC, Crowe FL, Allen NE et al. Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol* 2009; 169:1223–1232.
- ²⁵ Bouillon R et al. 2008. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*; 29: 726–776.
- ²⁶ Deeb et al. 2007. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anti-cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 7:684–700.
- ²⁷ Noaham 2008. Low Serum Vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 37: 113-9

-
- ²⁸ Aloia JF. 2007. Epidemic Influenza and Vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 135:1095-6
- ²⁹ Urashima et al. 2010. Randomized Trial of vitamin d supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 91:1255-60
- ³⁰ Gindee et al. 2009 Association between serum 25OHD and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition survey. *Arch Int Med* 169: 384-90
- ³¹ Reimann. 2012. Vitamin D3 bei grippalem Infekt. *Apo punkte* 2/2012: s.19-21
- ³² Ford et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 28:1228-1230,
- ³³ Hypponen et al. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 57:298-305, 2008
- ³⁴ Pittas et al. 2007. The role of vitamin d and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2017-2029.
- ³⁵ Forou et al. 2008. Baseline Serum 25-hydroxyvitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the medical research council ely prospective study 1990-2000. *Diabetes* 57:2619-2625.
- ³⁶ Ling et al. 2009. Plasma 25-hydroxyvitamin D Concentration and Metabolic Syndrome among Middle-aged and Elderly Chinese. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online April 14, 2009.
- ³⁷ Zitterman A. 2006. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 92:39-48
- ³⁸ Krause et al. 1998. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 352: 709-10
- ³⁹ Goel et al. 2011. Role of Vitamin D Supplementation in Hypertension. *Ind J Clin Biochem* 26/1: s88-90
- ⁴⁰ Holick. 2006. High prevalence of vitamin d inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.*: 81: 353-73.
- ⁴¹ Malabanan et al. 1998. Redefining vitamin d insufficiency. *Lancet.* 351: 805-6
- ⁴² Gordon et al 2004. Prevalence of vitamin d deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 148: 531-7

-
- ⁴³ Sullivan 2005. Adolescence Girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc*; 105: 971-4
- ⁴⁴ Vieth et al. 2004. Why the optimal requirement for vitamin d3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem*. 90: 575-9
- ⁴⁵ Sedrani et al. 1984. Low 25OHD and normal Serum calcium concentrations in Saudi Arabia. *Ann Nutr Metab*; 28: 181-5
- ⁴⁶ Marwaha et al. 2005. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern india. *Am J Clin Nutr*; 82: 477-82
- ⁴⁷ El Hajj et al. 2001. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001; 1007: E53
- ⁴⁸ Lee et al. 2007. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr*. 46: 42-4
- ⁴⁹ Bischoff et al. 2006. Estimation of optimal serum concentration of 25OHD for multiple health outcome. *Am J Clin Nutr*. 84: 18-28
- ⁵⁰ Boonen et al. 2006. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin d: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006; 78:257-70
- ⁵¹ Chapuy et al. 1992. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*. 327:1637-42
- ⁵² Grant et al. 2005. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low trauma fractures in elderly people. *Lancet*; 365: 1621-8
- ⁵³ Porthouse et al. 2005. Randomized controlled trial of supplementation with calcium and cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ*;330: 1003-6
- ⁵⁴ Jackson et al. 2006. Calcium plus vitamin d supplementation and the risk of fractures. *N Engl J* ; 345: 669-83
- ⁵⁵ Glerup et al 2000. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Intl*: 66: 419–424.
- ⁵⁶ Hamilton. 2010. Vitamin D and Human Skeletal Muscle. *Scand J Med Sci Sports* 20: s182–190

-
- ⁵⁷ MF Holick. 1995. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin d. *Am J Clin Nutr* 61: s638-s45
- ⁵⁸ Matsuoka et al. sunscreen suppress cutaneous vitamin d3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 2:1104-5
- ⁵⁹ Matsuoka et al. chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25OHD. *Arch Dermatol*; 1988: 124: 1802-4.
- ⁶⁰ Webb, Holick et al. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin d3. *J Clin Endocrinol Meta.* 1988: 67: 373-8
- ⁶¹ MF Holick. 2004. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*;80(suppl):1678S– 88S
- ⁶² Tsiaras et al. 2011 Factors influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: s115–124.
- ⁶³ Ezzati et al.1992. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Vital Health Stat* 1: 1-407
- ⁶⁴ Mehrotra et al. 2008. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: s1144-1151.
- ⁶⁵ LaClair et al. 2005. Prevalence of Calcidiol Deficiency in CKD: A Cross-Sectional Study Across Latitudes in the United States.
- ⁶⁶ Gonzales. 2004. Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 24: s503-510.
- ⁶⁷ Nykjaer et al. 2002. Expression profiling confirms the role of endocytic receptor megalin in renal vitamin D3 metabolism. *Kidney Int*; 62: 1672-81
- ⁶⁸ Al-Badr et al. 2008. Vitamin D and Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3: 1555-1560.
- ⁶⁹ Cheng et al. 2007. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16: s77-82.
- ⁷⁰ Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1535–1541.
- ⁷¹ Zhang Z, Sun L, Wang Y, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008;73:163–171.

-
- ⁷² de Boer IH et al. 2007. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J kidney Dis*;50:69–77.
- ⁷³ Nagpal et al. 2005. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*; 26: 662–687.
- ⁷⁴ Williams et al. 2009. Vitamin D and Chronic Kidney Disease. *Ethn. Dis*; 19:5-11
- ⁷⁵ Guijarro C et al. 2001. Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease. *Kidney Int*; 59: 415–424.
- ⁷⁶ Moorthi et al. 2011. Optimal Vitamin D, Calcitriol, and Vitamin D analog replacement in chronic kidney disease: to D or not to D: that ist he question. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20: s354-359.
- ⁷⁷ Boudville et al. 2010. Association between 25(OH)D, somatic muscle weakness and falls risk in end stage renal failure. *Clin Endocrin*; 73: 299-304
- ⁷⁸ Melamed et al. 2012. Vitamin D Therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: s358-365
- ⁷⁹ Jean et al. 2008. Evidence for persistet vitamin d 1 alpha-hydroxylation in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 110: c58-c65.
- ⁸⁰ Zisman et al. 2007. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 27: 36–43,
- ⁸¹ Chandra et al. 2008. Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled pilot study. *Endocr Pract* 14: 10–17
- ⁸² Dogan et al. 2008. Effect of depot oral cholecalciferol treatment on SHPT in stage 3 and stage 4 chronic kidney diseases patients. *Ren Fail* 30: 407-410.
- ⁸³ Oksa et al. 2008. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 31:322-329
- ⁸⁴ Kovesdy et al. 2008. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 168: 397–403.

-
- ⁸⁵ Kalantar-Zadeh. 2009. Clinical Outcomes with active versus nutritional vitamin d compounds in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: s1529-1539.
- ⁸⁶ Shoben et al. 2008. Association of oral calcitriol with improved survival in non-dialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 19:1613-1619
- ⁸⁷ Moe et al. 2010. A randomized trial of cholecalciferol versus doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*; 5: 299-306
- ⁸⁸ Fishbane et al. 2009. Oral Paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria. *Am J Kidney Dis* 54: 647-652
- ⁸⁹ Alborzi et al. 2008. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease. *Hypertension* 52: 249-255
- ⁹⁰ De Zeeuw et al. 2010. Selective vitamin d receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 376: 1543-1551
- ⁹¹ Romagnoli et al. 2008. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 93:3015-3020.
- ⁹² Armas et al. 2004. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*;89:5387-5391.
- ⁹³ Trang et al. 1998. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr.*;68:854-858.
- ⁹⁴ Heaney et al. 2011. Vitamin D3 Is More Potent Than Vitamin D2 in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.*;96:E447-E452
- ⁹⁵ Holick et al. 2008. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.*;93: 677-681.
- ⁹⁶ Thacher et al. 2010. Comparison of metabolism of vitamins D2 and D3 in children with nutritional rickets. *J Bone Miner Res.*;25:1988-1995.
- ⁹⁷ Holick 2012. Effect of treatment with 50,000 IU Vitamin D2 every other week on serum 25-hydroxyvitamin D2, 25-hydroxyvitamin D3 and total 25-hydroxyvitamin D in a clinical setting. *Endocrine Practice* 2/2012: s1-12.
- ⁹⁸ Jeans et al. 1950. Vitamin D. *JAMA*; 143: 177-181

⁹⁹ IOM 2011. Dietary reference intakes for calcium and vitamin d. Washington DC: The National Academies Press;

¹⁰⁰ Holick et al. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96: 1911-1930

¹⁰¹ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). Kidney International 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130.