

Vitamin D – Bedeutungswandel Update 2012

Epidemiologie des Vitamin D – Mangels

**Regulation des Calcium – Stoffwechsels
- Vitamin D – Rezeptor –**

**Funktion und Bedeutung der ubiquitären, nicht-calcium-regulierenden
Vitamin D – Rezeptoren**

**Referent: Prof. Dr. med. Lutz Tharandt
apl. Prof. f. Klin. Endokrinologie
Universität Essen**

**Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Lutz Tharandt
c/o Praxis Dr. Petersohn
Wildenbruchstr. 115
40545 Düsseldorf
Tel. 0211 – 555880
FAX 0211 - 551620
e-mail: Lutz-Tharandt@t-online.de**

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Historie des Vitamin D

Vitamin D-Synthese

Vitamin D-Verteilung im menschlichen Gewebe

Normwerte

Vitamin D-Mangel in Deutschland

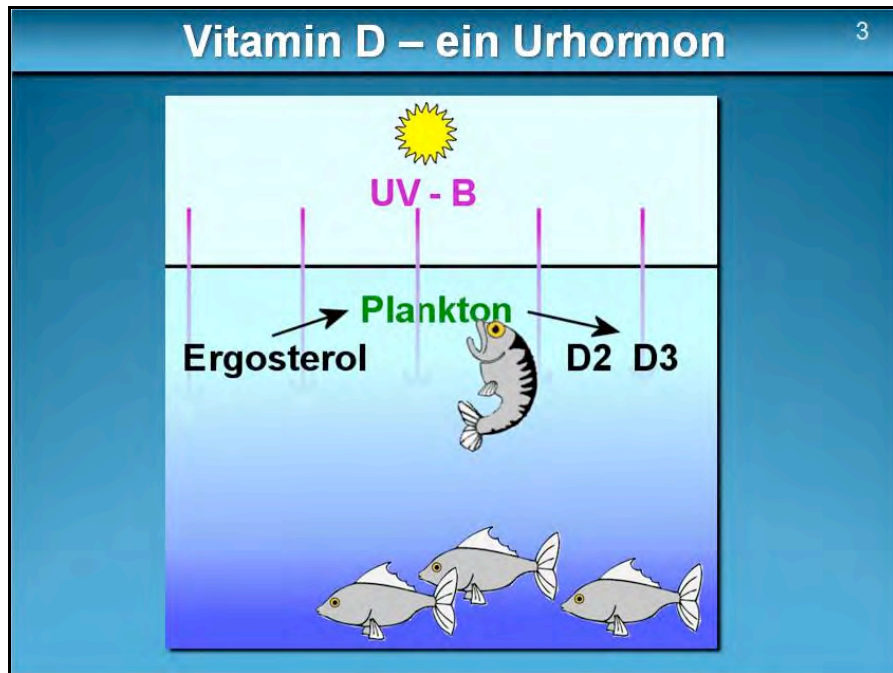
Vitamin D und Lebensalter

Faktoren des Vitamin D-Mangels

Zusammenfassung

Einleitung

Vitamin D ist ein Ur-Hormon des Lebens. Seit über 3 Milliarden Jahren synthetisiert Plankton Vitamin D (Abb. 3) in den oberflächennahen Wasserregionen unter UVB-Aktivierung der Vitamin D – Vorstufen zu Vitamin D3. Via Nahrungskette wird das Plankton-Vitamin D von Fischen aufgenommen. Die Fische sichern durch Speicherung in der Leber ihren Vitamin D3 – Vorrat in größeren Wassertiefen, wo eine UV-B-gesteuerte Vitamin D3 – Analyse nicht möglich ist.



Die Nahrungskette setzt sich fort: der Mensch nimmt Lebertran des Dorsches immer noch als gute Vitamin D3 – Quelle auf.

Störung des biologischen Gleichgewichtes des Vitamin D – Haushaltes

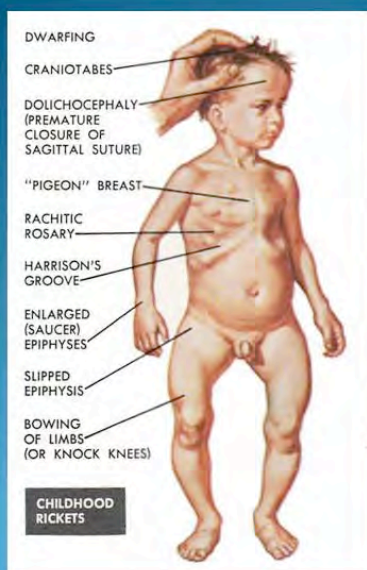
Die Industrialisierung Ende des 19. Jahrhunderts / Anfang des 20. Jahrhunderts störte das biologische Gleichgewicht des Vitamin D – Haushaltes des Menschen gravierend. Armut (Abb. 4) mit mangelnder Vitamin D – Aufnahme, das Leben in sonnenlichtarmen Mietskasernen, wenig Freizeit induzierten die ersten schweren epidemisch auftretenden Vitamin D – Mangelkrankheiten. Die „Englische Krankheit“, die Rachitis, wurde zur Geißel der Kleinkinder (Abb. 5). Assoziiert mit dieser Erkrankung traten Tuberkulose-Erkrankungen vermehrt auf. Seit wenigen Jahren wissen wir, daß diese Assoziation durchaus kausaler Natur war. Ich werde darauf in den folgenden Referaten zurückkommen.

Störung der Vitamin D - Homöostase ⁴



- Armut
- Mangel-Ernährung
- wenig Sonne
(Mietskasernen)

Rachitis ⁵



- Armut
- Mangel-Ernährung
- wenig Sonne
(Mietskasernen)

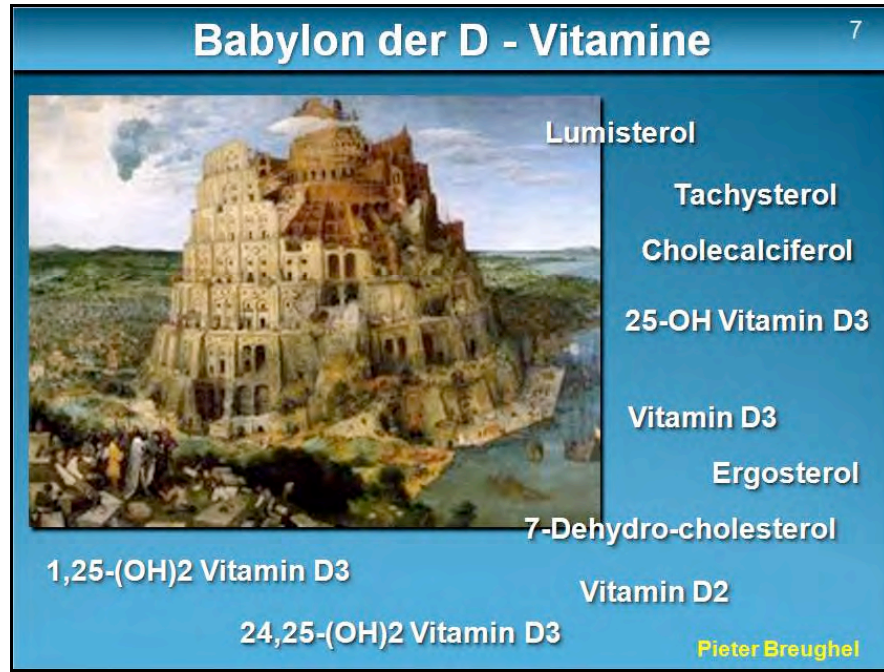
Historie des Vitamin D (Abb. 6)

- 1822** Behandlung der Rachitis durch Sonnenkuren
- 1824** Deutsche Wissenschaftler entdecken die hervorragende Wirksamkeit von Lebertran zur Behandlung der Rachitis
- 1920** Erkennung der Bedeutung des Vitamin D für die Regulation der Calcium-Homöostase
- 1932** Der deutsche Chemiker Hans Brockmann isoliert aus Fischleberölen den Wirkstoff der Rachitistherapie, der Vitamin D₃ genannt wurde.
- 1960 (bis 1970)** biologisch aktives Vitamin D ist 1,25(OH)₂Vitamin D₃
- 1969** Nachweis eines Vitamin D–Rezeptors im Zellkern
- 1985** Nachweis eines rasch wirkenden Vitamin D-Zellmembranrezeptors
Nachweis der extrarenalen 1,25(OH)₂Vitamin D₃–Synthese
Nachweis ubiquitärer Vitamin D-Rezeptoren

Die Historie von Vitamin D		6
• 1822	Behandlung der Rachitis durch Sonnenkuren	
• 1824	Entdeckung der Wirksamkeit von Lebertran	
• 1920	Vitamin D reguliert die Calcium Homöostase	
• 1932	H. Brockmann: Vitamin D ₃ aus Fischleber-Öl	
• 1960	Biolog. akt. Vit. D = 1,25(OH) ₂ Vit D ₃	
• 1969	Vit. D - Rezeptor im Zellkern	
• seit 1985	Vit. D Zellmembran-Rezeptor Extrarenale 1,25(OH) ₂ Vit. D ₃ – Synthese Ubiquitäre Vit. D - Rezeptoren	

Vitamin D – Synthese

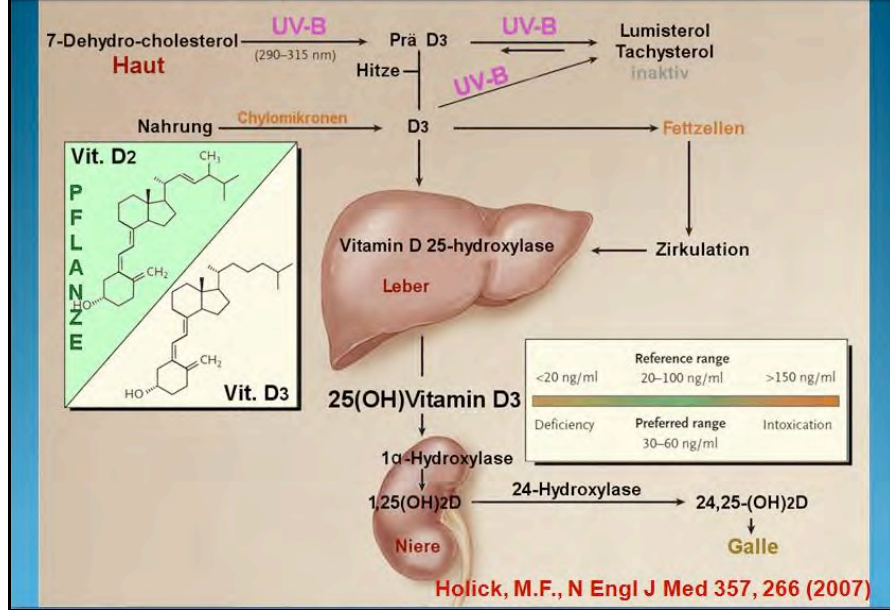
Der Nachweis verschiedener Vitamin D-Moleküle und ihre biologische Wertigkeit führen bis heute zu einer babylonischen Sprachverwirrung (Abb. 7), wenn wir über Vitamin D sprechen. Der Vitamin D-Mangel wird über die Konzentration des 25-OH-Vitamin D3 definiert.



Ich möchte Ihnen deshalb die Wege der Vitamin D-Synthese vorstellen (Abb. 8):

Die Synthese beginnt mit Ergosterol, einem Cholesterin-Derivat, über UV-B-Photolyse wird Ergocalciferol (Vitamin D₂) in Pflanzen gebildet und mit der Nahrungskette aufgenommen. Ein alternativer Syntheseweg findet in der menschlichen Haut statt: aus 7-Dehydrocholesterol wird über UV-B Photolyse Prä-D₃ gebildet, durch Wärmeeinwirkung entsteht Vitamin D₃ (Cholecalciferol).

D-Vitamine: Synthese und Metabolismus ⁸



Eine übermäßige UV-B-Bestrahlung der Haut kann nicht zu einer Vitamin D-Intoxikation führen, da ein Übermaß an UV-B-Bestrahlung sofort die Synthese von Vitamin D3 hemmt und stattdessen inaktives Lumisterol oder Tachysterol gebildet und im Fettgewebe gespeichert wird. In sonnenarmen Zeiten werden diese Metabolite ohne UV-B-Einwirkung in Vitamin D umgewandelt, zur Erhaltung eines hinreichenden Vitamin D3-Spiegels in der Winterzeit. 80 % des Vitamin D3 stellt unser Körper durch diese Wege selbst her, nur 20 % entstammen der Nahrungszufuhr.

Die Leber bildet aus Vitamin D3 25-OH-Vitamin D3 (25-OH-Cholecalciferol). Die Nieren sind der Hauptsyntheseort für das aktive Vitamin D: 1,25(OH)₂Vitamin D3. Nach neuesten Kenntnissen sind aber auch alle Gewebe, die Vitamin D-Rezeptoren haben, zu einer geringen 1,25(OH)₂Vitamin D3-Synthese fähig. Ich werde auf diese Bedeutung in den späteren Referaten ausführlich eingehen. Eine Inaktivierung des aktiven Vitamin D3 erfolgt durch 24-Hydroxylierung des Moleküls durch Bildung von 24,25(OH)₂Vitamin D3. Zur Erfassung eines Vitamin D-Mangels ist nur die Messung des 25(OH)-Vitamin D3 geeignet.

Vitamin D-Verteilung im menschlichen Gewebe

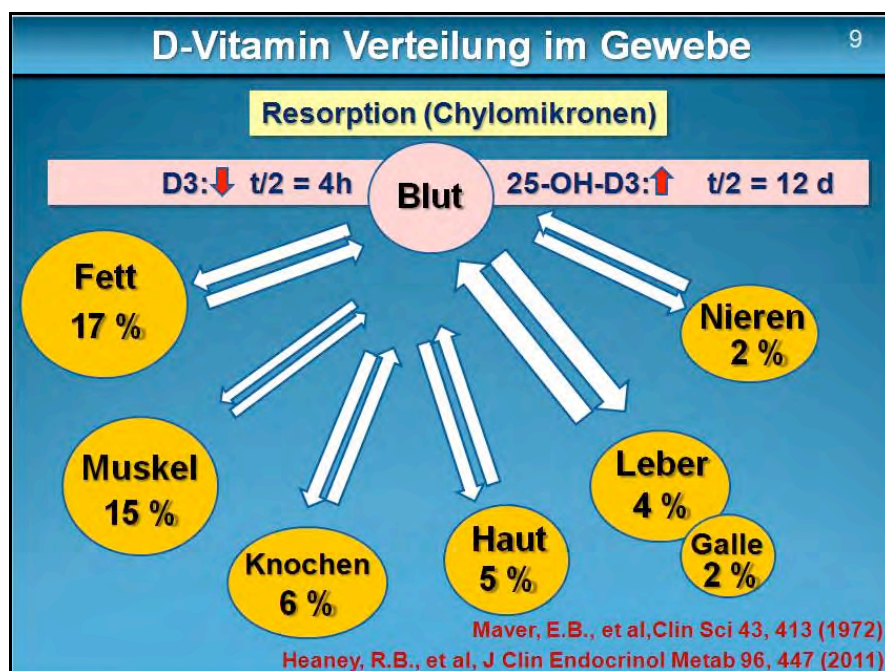
Abb. 9 stellt die Vitamin D-Verteilung (i.v. Applikation von ^3H -, ^{14}C -radioaktiv markiertem Vitamin D3) im menschlichen Gewebe nach Mawer und aktuellen Daten von Heaney (2011) dar.

Vitamin D3 wird als fettlösliches Vitamin D in Chylomikronen zu 70 % bis nahezu 100 % resorbiert. Die Abb. 9 stellt die prozentuale Anreicherung des radioaktiven Tracers dar. Die Molekülstrukturen wurden zusätzlich analysiert ohne Berücksichtigung der renalen Exkretion.

Parenteral appliziertes Vitamin D3 hat eine kurze Serum-Halbwertszeit von ca. 4 Stunden. Dem raschen Abfall des Vitamin D3 folgt ein kontinuierlicher Anstieg als radioaktiv markiertes 25(OH)Vitamin D3 im Serum mit langer Serum-Halbwertszeit von 12 Tagen. (biologische Halbwertszeit 25(OH)Vitamin D3: 4 – 6 Wochen, $1,25(\text{OH})_2\text{Vit.D3}$ mindestens 1 Woche).

Der größte Anteil (17 %) des applizierten Vitamin D3 wird im Fettgewebe angereichert mit einem Quotienten Vitamin D3 : 25(OH)Vit.D3 = 20 : 1. Bei einer mittleren Gesamtkörperfettmasse von 25 kg reicht dieser Vitamin D-Vorrat knapp 1 Monat. Das Depot ändert sich selbstverständlich entsprechend dem Angebot an Vitamin D. Bei dieser Kalkulation sind die Vorräte an inaktivem Lumisterol und Tachysterol nicht berücksichtigt. In Abhängigkeit von dem Vitamin D-Status eines Menschen kann die Lagerzeit eines Vitamin D-Moleküls im Fettgewebe zwischen 2 - 20 Monaten liegen.

15 % des radioaktiv markiertem Vitamin D3 werden in der Muskulatur nachgewiesen, 6 % im Knochen, 5 % in der Haut, 4 % in der Leber, 1 – 2 % in der Galle, 2 % in den Nieren (keine Messung der renalen Exkretion als Calcitriolsäure). Das Verteilungsmuster ändert sich rasch und sagt nichts über die Stoffwechsel-Kinetik des Vitamin D3 in den Geweben.

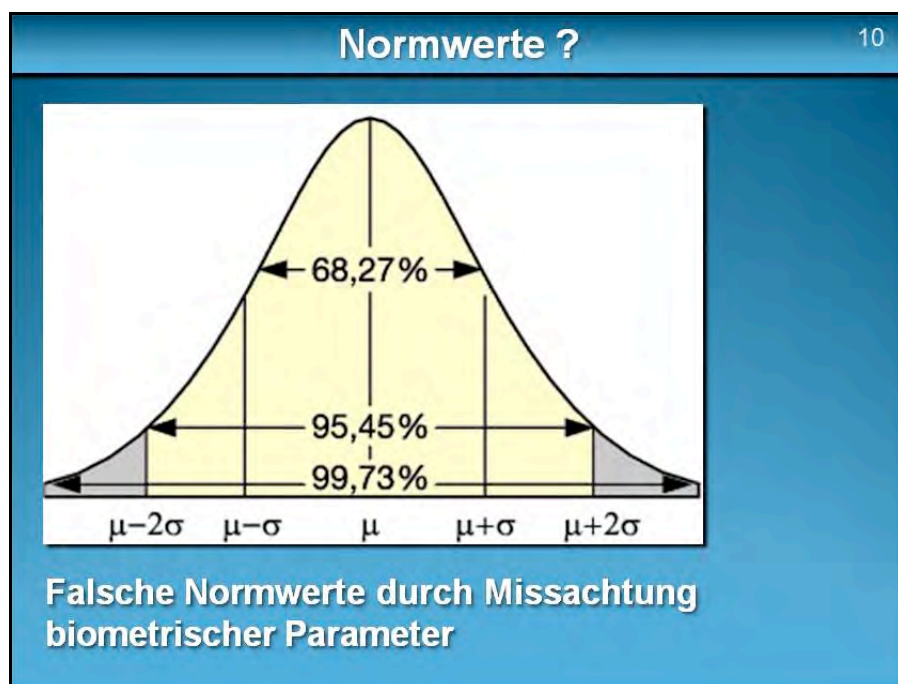


Normwerte

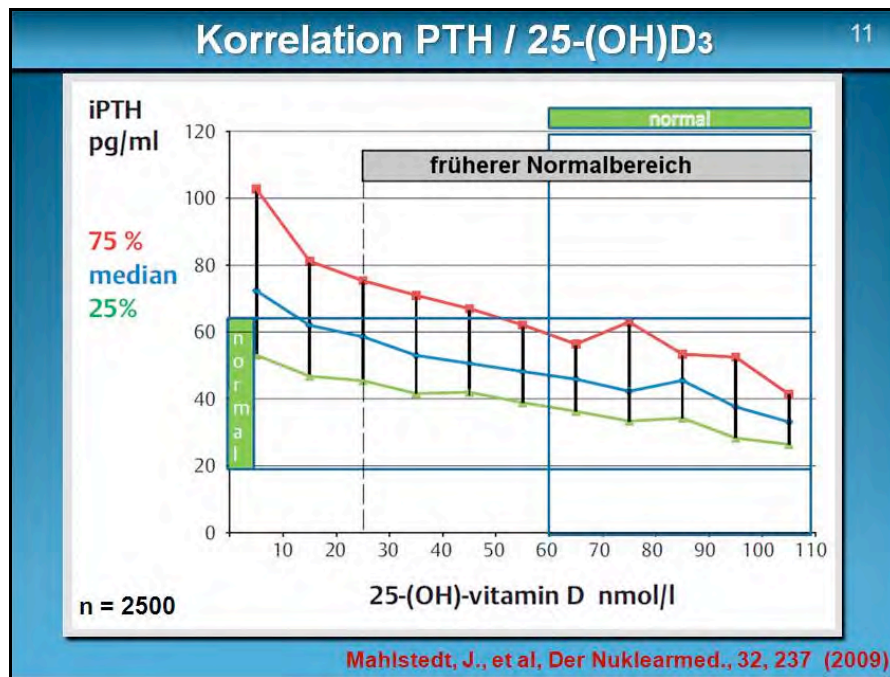
Legen wir die Messung des 25(OH)-Vitamin D3-Spiegels zur Erfassung eines Vitamin D-Mangels zugrunde, mußten neue Normwerte unter Berücksichtigung der aktuellen biometrischen Kenntnisse festgelegt werden, mit der folgenden Feststellung der Tatsache, daß ein mäßiger Vitamin D-Mangel in Deutschland häufig ist. Ich werde dieses im folgenden näher ausführen.

Normalverteilung

Wie kommt es, daß wir über Jahrzehnte mit falschen Vitamin D-Normwerten agiert haben ? Die Erstellung von Normwerten wurde bisher dominierend mathematisch-statistischen Kriterien, wie der Verteilungsform und der doppelten Standardabweichung, unterworfen (Abb. 10).



Zu wenig beachtete man biometrische Parameter zur Beurteilung, ob die gewählte Stichprobenpopulation auch als gesund gelten konnte.
 Als Beispiel darf ich Ihnen aktuelle Daten von Mahlstedt (Abb. 11) vorstellen:



die Grafik zeigt, dass Probanden mit einem früher als normal geltenden 25(OH)-Vitamin D3-Spiegel im unteren Normbereich von 10 – 20 ng/ml (25 – 50 nmol/l) bereits erhöhte Parathormonspiegel haben, also nicht als gesund gelten konnten. Beobachtet man bei 25(OH)-Vitamin D3-Spiegeln unter 20 ng/ml keine PTH-Erhöhung, kann dies an einer Hypomagnesiämie liegen (PTH-Suppression).

Berücksichtigt man die Parameter des Knochenumbaus zur Evaluation eines normalen 25(OH)-Vitamin D3-Spiegels i.S. liegt die Untergrenze zwischen 20 – 30 ng/ml, die Obergrenze bei 100 ng/ml. Ein toxischer Vitamin D3-Spiegel (mit Hypercalcämie) liegt bei > 150 ng/ml vor.

Die neuen Kenntnisse einer nichtcalcämischen Vitamin D-Wirkung, die ich in den folgenden Referaten vorstellen werde, sind hierbei noch gar nicht berücksichtigt.

Vitamin D-Mangel in Deutschland

Die einzige umfassende Untersuchung zur Erfassung des Vitamin D-Mangels in Deutschland wurde von Hintzpeter (2008) (Abb. 12) vorgestellt.

n = 4030		Gravierend < 12,5 nmol/l	Moderat 12,5 – 25 nmol/l	Leicht 25 – 50 nmol/l	Gesättigt > 50 nmol/l
Männer	Total	2,2 %	13,4 %	41,2 %	43,2 %
	All Ages (Mai – Okt)	1,1 %	8,7 %	35,4 %	54,8 %
	All Ages (Nov – April)	3,3 %	18,1 %	46,8 %	31,8 %
Frauen	Total	1,9 %	15,1 %	40,8 %	42,2 %
	All Ages (Mai – Okt)	0,9 %	11,5 %	42,4 %	45,2 %
	All Ages (Nov – April)	2,7 %	18,8 %	39,3 %	39,2 %

Hintzpeter, B., et al, Eur. J. Clin. Nutr. 62, 1079 (2008)

Die Studie umfasste 4.030 Teilnehmer, Altersspanne 18 – 79 Jahre. Ein unterer Grenzwert des 25(OH)-Vitamin D3-Spiegels i.S. von 20 ng/ml wurde festgelegt. Ohne Berücksichtigung des Lebensalters oder der Jahreszeit stellten die Untersucher einen Vitamin D-Mangel von 56,8 % ♂ und 57,8% ♀ bei den Probanden fest. 15,7 % ♂ und 17 % ♀ der Probanden hatten einen moderaten / erheblichen Vitamin D-Mangel. Mahlstedt konnte in einer aktuellen Studie bei 2.500 unausgewählten Patienten des Ruhrgebietes diesen Defizitbereich mit 55,6 % bestätigen.

Eine saisonale Zunahme des Vitamin D-Defizites in den Wintermonaten zeigt die Studie von Hintzpeter besonders für die moderaten Defizite auf.

Setzt man die untere Normgrenze des 25(OH)-Vitamin D3-Spiegels auf 30 ng/ml herauf, beobachtet man leichte Vitamin D-Defizite bis zu 80 % in der gleichen Population.

Vitamin D und Lebensalter (Abb. 13)

Hervorzuheben ist die progrediente Entwicklung des Vitamin D-Mangels bei älteren Menschen, die in der DEVID-Studie (s. Abb. 13) bei einer deutschen Population bestätigt werden konnte. Nach dieser Untersuchung ist eine deutliche Progression des Vitamin D-Mangels jenseits des 65. Lebensjahres zu beobachten. Würde man die Gruppe der hochbetagten Menschen in Heimbewohner und Nichtheimbewohner unterteilen, konnte Orwoll ein massives Vitamin D-Defizit bei Heimbewohnern beobachten.

Vitamin-D und Lebensalter 13				
Lebensalter (DEVID-study) n = 1258	25 - 45	45 - 65	65 - 75	über 75
25(OH)D3 < 25 nmol / l in % (< 10 ng / ml)	22	24	20	38
25(OH)D3 25 - 50 nmol / l in % (10 - 20 ng / ml)	50	49	55	47
25(OH)D3 50 - 75 nmol / l in % (20 - 30 ng / ml)	20	17	19	11
25(OH)D3 > 75 nmol / l in % (> 30 ng / ml)	8	10	6	4

Zittermann, A., et al, *Dermato Endocrinology* 1:6, 1 (2009)

Nahrungsunabhängige Faktoren des Vitamin D-Mangels (Abb. 14)

Betrachtet man Vitamin D-Mangel – Patienten so sind nahrungsunabhängige und nahrungsabhängige disponierende Faktoren zu unterscheiden: Abb. 14 stellt die nahrungsunabhängigen disponierenden Faktoren (Orwoll) dar: mit höherem Lebensalter sinkt die intestinale Kapazität der Calcium- und Vitamin D-Resorption wie auch die Fähigkeit, Vitamin D₃- oder 1,25(OH)₂Vitamin D₃ zu synthetisieren. Dunkle Hautfarbe schützt vor UVB-Strahlen, so daß die Vitamin D-Synthese der Haut reduziert wird. Ein Mensch mit heller Hautfarbe benötigt nur 1/10 der Sonneneinstrahlung, um die gleiche Menge Vitamin D₃ zu bilden, wie ein dunkelhäutiger Mensch.

14

Faktoren des Vitamin D - Mangels

Nahrungsunabhängige Faktoren

- Lebensalter
- Hautfarbe
- Körpergewicht
- Saisonale Unterschiede : Sommer / Winter
- Geographische Breite des Lebensraums
- Kleidungsgewohnheiten

Orwoll, E., et al., J. Clin. Endocrinol Metab, 94, 1214 (2009)

Erhöhtes Körpergewicht führt zu einem erniedrigten 25(OH)-Vitamin D₃-Spiegel i.S. durch verstärkte Speicherung im Fettgewebe.

Die saisonalen Unterschiede sind auf die oft mangelnde UVB-Bestrahlung und die dadurch geminderte Vitamin D₃-Synthese in den Wintermonaten zu beziehen.

Gleichermaßen ist die Bedeutung der Breitengrade und ihre Korrelation zur UV-Bestrahlung zu sehen. Nicht zitiert von Orwoll sind Kleidungsgewohnheiten, so sind z.B. dunkelhäutige Kopftuchträger, die in nördlichen Regionen leben, stark Vitamin D-Mangel-gefährdet.

Alle Faktoren des Vitamin D-Mangels (Abb. 15)

Faktoren des Vitamin D - Mangels		15
Weitere Faktoren nach Holick		
• Reduzierte Synthese in der Haut		
• Verminderte Bioverfügbarkeit		
• Erhöhter Vitamin D - Abbau		
• Stillen		
• Erhöhte renale Ausscheidung		
• Verminderte 1,25-(OH) ₂ Vit. D ₃ – Synthese		
• Erbkrankheiten		
• Erworbene Krankheiten		
<small>Holick, M.F., N. Engl. J. Med., 357, 266 (2007)</small>		

Abbildung 15 (nach Holick) stellt zusätzlich zu den nicht nahrungsabhängigen Faktoren alle physiologischen und pathophysiologischen Konditionen des Vitamin D-Mangels dar, die ich zusammenfassend vorstellen möchte :

1. **Reduzierte Hautsynthese**
2. **Verminderte Bioverfügbarkeit**
-Malabsorption
3. **Erhöhter Vitamin D-Abbau**
Antikonvulsiva, Glucocorticoide, HAART (AIDS-Behandlung)
Bindung an andere Rezeptoren (Xenobiotics, Pregnan-X)
4. **Stillen**
Muttermilch enthält zuwenig Vitamin D
5. **Erhöhte renale 25-OH-Vitamin D₃-Ausscheidung**
nephrotisches Syndrom (DBP-Verlust)
6. **Verminderte 1,25(OH)₂Vitamin D₃-Synthese**
Niereninsuffizienz
7. **Erbkrankheiten**
Pseudovitamin D-Mangel-Rachitis
(1 α -Hydroxylase-Gen-Mutation)
Vitamin D-resistente Rachitis (VDR-Genmutation)
Vitamin D-abhängige Rachitis, Typ 3
(Überproduktion von hormone-responsive-element-binding protein)
Autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis
(Mutation des Fibroblasten-Wachstums-Faktor 23-Gens, verändert Vitamin D-Metabolismus)
X-chromosomal assoziierte hypophosphatämische Rachitis
(Mutation PHEX-Gen, führt zu erhöhtem Spiegel des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23, verändert Vitamin D-Metabolismus)

8. Erworbene Krankheiten

Tumorinduzierte Osteomalacie

(erhöhter Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23)

Primärer Hyperparathyreoidismus

(erhöhter 25(OH)-Vitamin D3-Verbrauch durch gesteigerte

1,25(OH)₂Vitamin D3-Synthese)

-Granulomatöse Erkrankungen (Sarkoidose, Tb, einige Lymphome)

(erhöhter 25(OH)-Vitamin D3-Verbrauch durch gesteigerte

1,25(OH)₂Vitamin D3-Synthese)

-Hyperthyreose

(erhöhter 25(OH)-Vitamin D3-Metabolismus)

Hauptfaktoren des Vitamin D-Mangels (Abb. 16) bleiben ganz schlicht mangelnde Zufuhr und mangelnde UV-B-Bestrahlung.

In den Wintermonaten ist in unseren nördlichen Breitengraden die endogene Vitamin D-Synthese minimal / null. In Sibirien (Norilsk) erhalten die Kindergartenkinder in den Wintermonaten tägliche UV-B-Bestrahlungen (Quelle: F.A.S. 01.01.2012)

Haupt-Faktoren des Vitamin D - Mangels 16

- Mangelnde Vitamin D - Zufuhr
- Mangelnde UV-B Bestrahlung

Memo:
Vit. D3-Synthese an einem Sonnentag:
10.000 – 20.000 I.E. !

Memo:
1.000 I.E. Vit. D3 täglich
erhöhen 25-OH-D3 i.S.
um ca. 25 nmol/l.

Bildquelle FAS 1.1.2012

Hier müssen Sie bedenken, daß ein Mensch an einem Sonnentag durchaus 10.000 – 20.000 Einheiten Vitamin D3-Einheiten täglich produzieren kann.

Eine weitere Faustregel zur Substitution des Vitamin D-Mangels möchte ich Ihnen mitgeben:

1000 IE Vitamin D3/die heben den 25(OH)-Vitamin D3-Spiegel i.S. um ca. 10 ng/ml (25 nmol/l) an !

Zusammenfassung (Abb. 17)

1. Die mangelhafte Orientierung an biometrischen Daten des Knochenstoffwechsels erforderte biologisch adaptierte neue Vitamin D3-Normbereiche
2. Der 25(OH)-Vitamin D3-Spiegel i.S. ist der beste Parameter zum Nachweis eines Vitamin D-Mangels.
3. Die adaptierten neuen Vitamin D3-Normbereiche:
20 (30) ng/ml – 100 ng/ml demaskierten einen Vitamin D-Mangel von 57% (80 %) in der Bevölkerung
4. Hauptfaktoren des überwiegend leichten/moderaten Vitamin D-Mangels sind mangelhafte Zufuhr und unzureichende UVB-Bestrahlung der Haut

Zusammenfassung	
	17
<ul style="list-style-type: none">• Mangelhafte Orientierung an biometrischen Daten erforderte neue adaptierte Vitamin D3 Normbereiche• 25-OH-D3 Vitamin D3 im Serum ist der beste Parameter des Vitamin D - Mangels• Nach dem neuen Normbereich haben 57% der deutschen Bevölkerung einen Vitamin D3 – Mangel• Die Hauptfaktoren des überwiegend leichten / moderaten Vitamin D3 – Mangels sind mangelhafte Zufuhr und unzureichende UV-B Bestrahlung der Haut.	

Abbildungsverzeichnis Epidemiologie des Vitamin D- Mangels

- Abb. 1 Vitamin D – Bedeutungswandel**
- Abb. 2 Epidemiologie des Vitamin D-Mangels**
- Abb. 3 Vitamin D3 - ein Urhormon**
- Abb. 4 Störung der Vitamin D-Homöostase**
- Abb. 5 Rachitis**
- Abb. 6 Die Historie von Vitamin D**
- Abb. 7 Babylon der D-Vitamine**
- Abb. 8 D-Vitamine: Synthese und Metabolismus**
- Abb. 9 Vitamin D-Verteilung im menschlichen Gewebe**
- Abb. 10 Normwerte ?**
- Abb. 11 Korrelation PTH / 25 (OH) D3**
- Abb. 12 Vitamin D-Mangel in Deutschland**
- Abb. 13 Vitamin D und Lebensalter**
- Abb. 14 Faktoren des Vitamin D-Mangels (Orwoll)**
- Abb. 15 Faktoren des Vitamin D-Mangels (Holick)**
- Abb. 16 Hauptfaktoren des Vitamin D-Mangels**
- Abb. 17 Zusammenfassung**

Vitamin D – Bedeutungswandel Update 2012

**Regulation des Calcium – Stoffwechsels
- Vitamin D – Rezeptor -**

**Referent: Prof. Dr. med. Lutz Tharandt
apl. Prof. f. Klin. Endokrinologie
Universität Essen**

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Vitamin D – Kernrezeptor (VDR)

Vitamin D – Membranrezeptor (MARRS)

Intestinale Calcium – Resorption

Renale Calciumreabsorption

Vitamin D – Wirkung auf die Parathyreoidea

Vitamin D, FGF 23, PTH und Phosphat-Homöostase

Vitamin D 3 – ein Osteohormon

Zusammenfassung

Einleitung

Mit dem Nachweis (Abb. 3) eines Kernrezeptors (1969) für das aktivierte Vitamin D:

1,25(OH)₂Vitamin D₃, konnte dieses als Steroidhormon klassifiziert werden.

2004 gelang der Nachweis eines zusätzlichen 1,25(OH)₂Vitamin D₃ – Membranrezeptors, genannt MARRS (Membrane-Associated, Rapid Response Steroid binding), welcher für eine rasche, nicht-genomische Rezeptorantwort sorgt.



Vitamin D – Rezeptoren 3

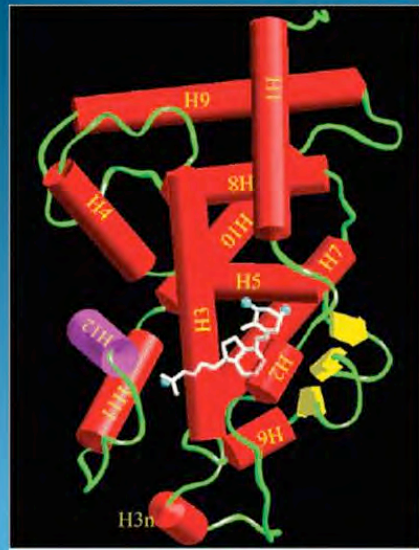
- 1969: Vitamin-D-Kern-Rezeptor (VDR)
(genomische Aktion)
- 2004: Rasch wirkender 1,25-(OH)₂-D₃-Membran-Rezeptor (MARRS)
(nicht-genomische Aktion)

Am Beispiel der klassischen Vitamin D-Wirkung zur Regulation des Calcium- und Knochenstoffwechsels möchte ich Ihnen diese neuen Kenntnisse erklären, bevor ich im letzten Referat auf die neuerkannten, nicht-calcämischen Wirkungen des VDR eingehen werde.

Die Problematik der über 100 Genmutationen des Vitamin D-Rezeptors (VDR) werde ich nicht besprechen, dies würde die Zielsetzung des Symposiums sprengen.

Vitamin-D Kern-Rezeptor

4



Chromosom 12 q13.11
14 Exone

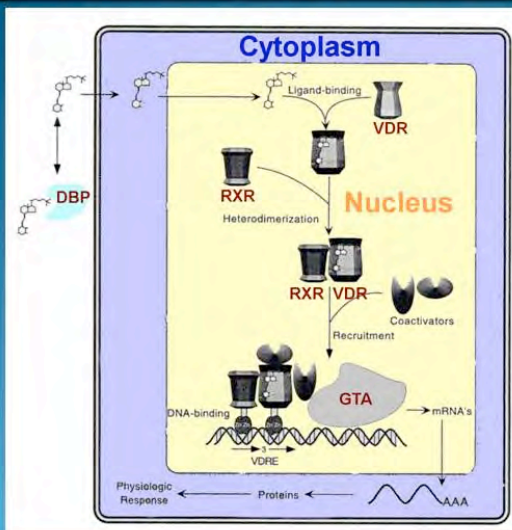
Nagpal, S., et al, Endocr. Rev. 26, 662 (2005)

Vitamin D – Kernrezeptor (VDR) (Abb. 4)

Das menschliche VDR-Gen ist auf Chromosom 12 q 13.11 lokalisiert und besteht aus 14 exons (ca. 64 kbp) der DNA. Das Rezeptorprotein besteht aus 427 oder 424 Aminosäuren (abhängig von der Gegenwart eines Thymin / Cytosin – Polymorphismus). Die Molekülstruktur ähnelt der Struktur anderer steroid-thyroid-retinoid-super-family-rezeptoren.

Die Kristallstruktur des VDR zeigt die Bindungstaschen für aktivierte Vitamin D-Moleküle. Vitamin D – Analoga können mit schwächerer Affinität auch gebunden werden.

Hetero-dimerer VDR / RXR - Komplex⁵



DBP:
Vitamin-D Binding
Protein

RXR:
Retinoid-X-Rezeptor

GTA:
General-Transcription-
Apparatus

Malloy, J., Feldman, D., Am. J. Med. 106, 355 (1999)

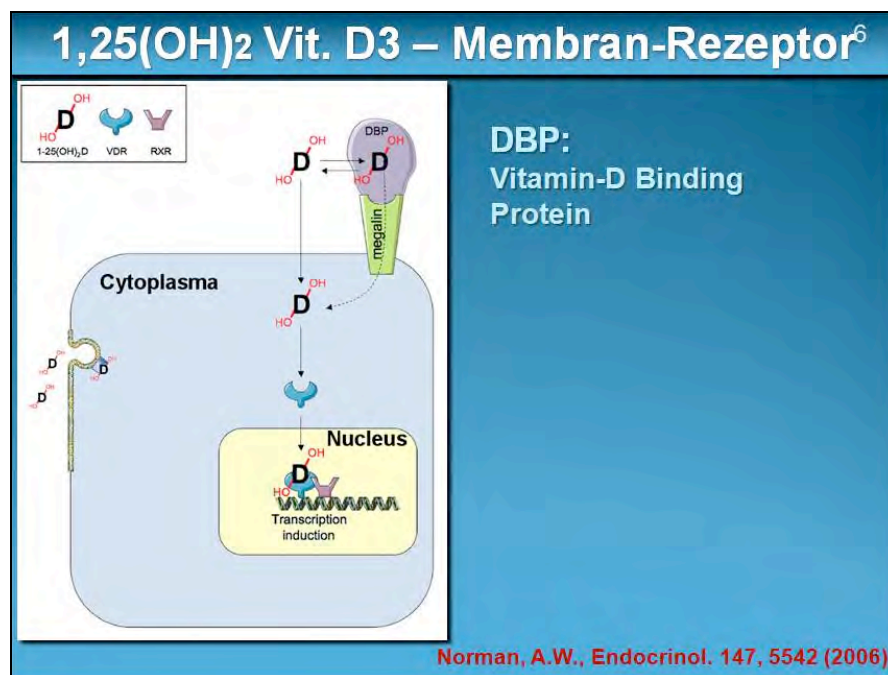
1,25(OH)₂Vit.D₃ wird im Serum zu 90 % an ein spezifisches Bindungsprotein (DBP) gebunden und transportiert (weitere unspezifische Vitamin D-Binder: Albumin, Lipoproteine i.S.). Die Kapazität des DBP ist nur zu 2 – 4 % ausgelastet.

Die $t/2$ DBP beträgt 2,5 Tage. $1,25(\text{OH})_2\text{Vit. D}_3$ passiert ungebunden oder als DBP-Komplex die Zellmembran (via eines Megalin-Transporters). Das freie $1,25(\text{OH})_2\text{Vit. D}_3$ bindet sich im Cytosol an den Vitamin D-Rezeptor (VDR). Der Vitamin D-Rezeptor bildet im Cytosol (Abb. 5) einen heterodimeren Rezeptorkomplex mit $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ und mit einem Retinoid-X-Rezeptor. Der VDR / RXR – Komplex wandert in den Zellkern zur Bindung an die gene responsive elements. Dieser Komplex wird über zwei Coactivator Komplexe aktiviert: der Steroid-Rezeptor-Activator Komplex (SRC = besteht aus der p 160-Familie des SRC1, 2 und 3) und dem Vitamin D-Rezeptor-interacting-Protein-complex (DRIP).

Blockierende Co-Repressoren hemmen die VDR vermittelten Transcriptionsaktivitäten. Diese Co-Regulatoren differieren in den verschiedenen Geweben, die Vitamin D-Rezeptoren aufweisen, dadurch können unterschiedliche gewebespezifische VDR-Antworten erbracht werden.

Der Sinn einer heterodimeren Rezeptorkonstruktion liegt immer in der Möglichkeit, ein genetisches Cross-talking in anderen Genabschnitten durchführen zu können. Auf diese Art und Weise kontrolliert der Vitamin D – Rezeptor 3 % des menschlichen Genoms.

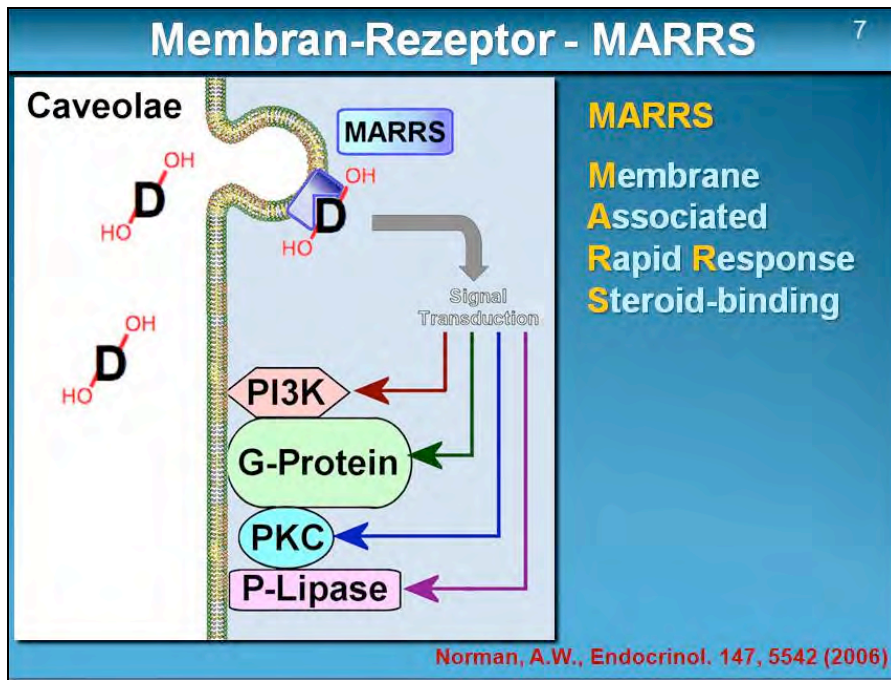
Vitamin D – Membranrezeptor (MARRS) (Abb. 6 und 7)



Der Membranrezeptor des $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ ist bisher nicht isoliert worden. Man hat als Membranbindungsorte sogenannte Caveolae in der Zellmembran lokalisiert.

Nach $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ – Membranrezeptorbindung erfolgt eine Aktivierung eines second messenger systems:

- Phosphatidyl-inositol-3-Kinase (PI3K)
- G-Protein-gekoppelten Rezeptoren
- Proteinkinase C (PKC)
- Phospholipase C



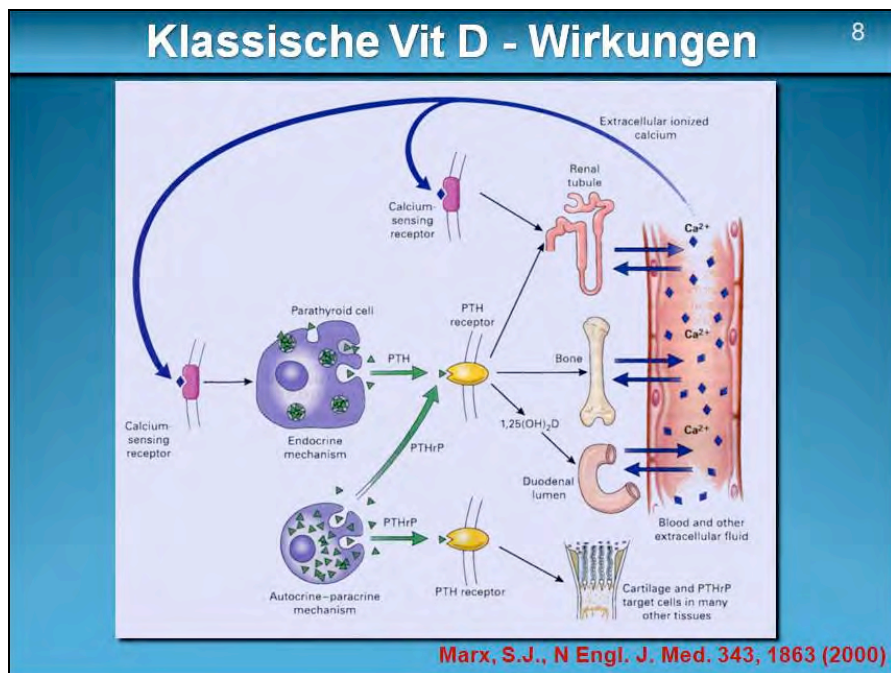
Die Zellantwort wird nicht-genomisch rasch in Sekunden bis Minuten vermittelt.

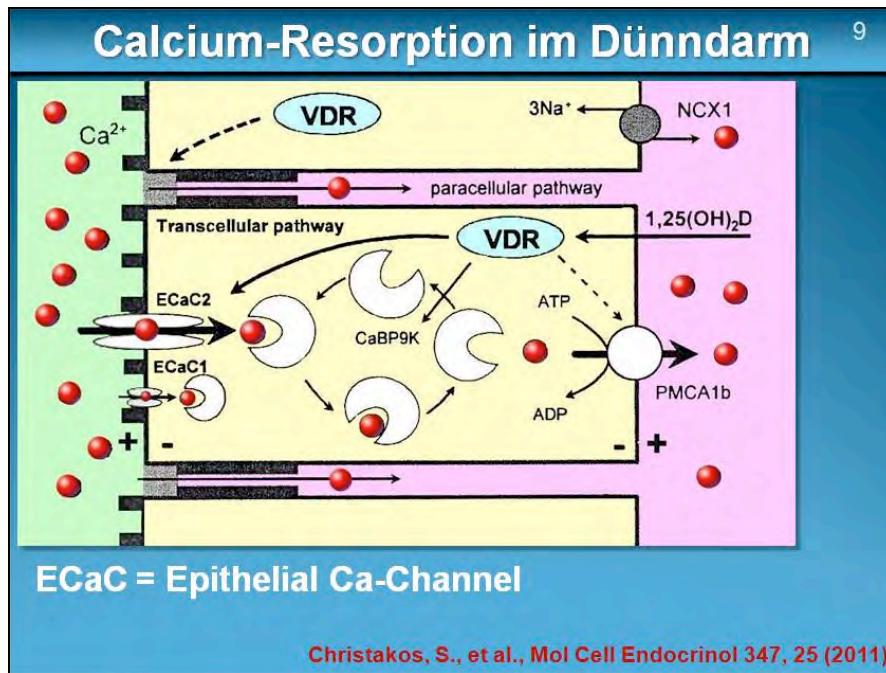
VDR – Funktionen

Die klassischen Wirkungen des Vitamin D (Abb. 8) zur Regulation der Calcium-Homöostase beginnen mit der intestinalen Calcium-Resorption, der Aufnahme, bzw. Abgabe des Calciums in den Knochen, dann folgt die Ausscheidung bzw. die Reabsorption des Calciums in den Nieren.

Dieser Prozeß wird von drei Stellgrößen reguliert:

1. Neben der zitierten Vitamin D-Wirkung
2. Parathormon
3. Calcium via Calcium-Sensing-Rezeptor





Intestinale Calcium-Resorption (Abb. 9)

Abb. 9 stellt die Mechanismen der Calcium-Absorption der Enterocyten des Duodenums dar.

Die Vitamin D-Rezeptoren sowohl des Zellkerns wie auch der Zellmembran kontrollieren die epithelialen Calcium-Kanäle (ECaC_{1,2}) der Enterocyten darmlumenseitig. Das cellulläre Calcium-Bindungsprotein (Calbindin) bindet sofort am Ionenkanal Calcium. Ein toxischer Calciumanstieg in der Zelle (Gradient extra-/ intrazellulär = 10000 : 1) wird durch die sofortige Calbindin-Bindung des Calciums vermieden.

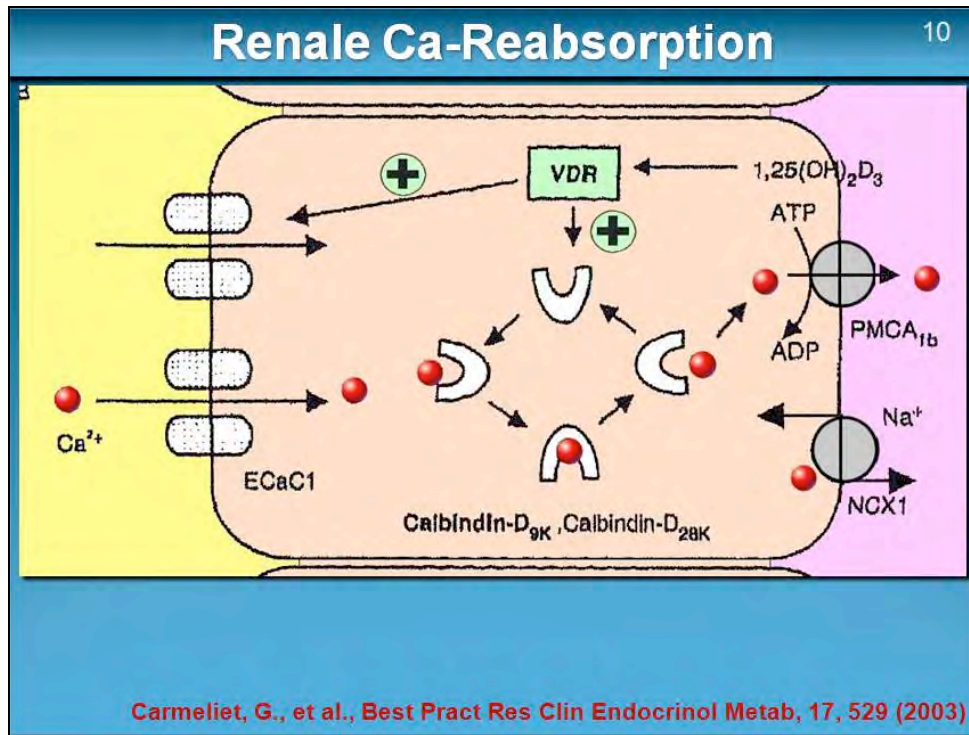
Die enterale Calcium-Passage wird durch einen Ladungsgradienten: positiv Zellaußenseite zu negativ Zellinnenseite – begünstigt.

Die Ausschleusung des intrazellulären Calciums in die Blutbahn wird durch den umgekehrten Ladungsgradienten erschwert. Hier ist ein aktiver ATP-abhängiger Ausschleusungsprozeß notwendig.

Ein zweiter Mechanismus der intestinalen Calcium-Resorption ist die paracelluläre passive Calcium-Diffusion, die bei hohem Calciumangebot im Darm stärker genutzt wird. Normalerweise teilen sich aktive und passive Calcium-Resorptionsmechanismen die Arbeit zu 60 / 40 %. Die aktive Calcium-Resorption des Darmes greift stärker regulierend bei niedrigem Calciumangebot ein. Bei Versagen des Vitamin D / Parathormonsystems zur Regulation der Calcium-Spiegel im Blut können normale Calcium-Spiegel im Blut durch kontinuierliche, sehr hohe orale Calciumgaben aufrecht erhalten werden. Nach neuesten Vorstellungen wird auch die paracelluläre Calcium-Diffusion durch den Vitamin D-Rezeptor reguliert durch Öffnung oder Schließung der sogenannten paracellulären GAP-Junctions.

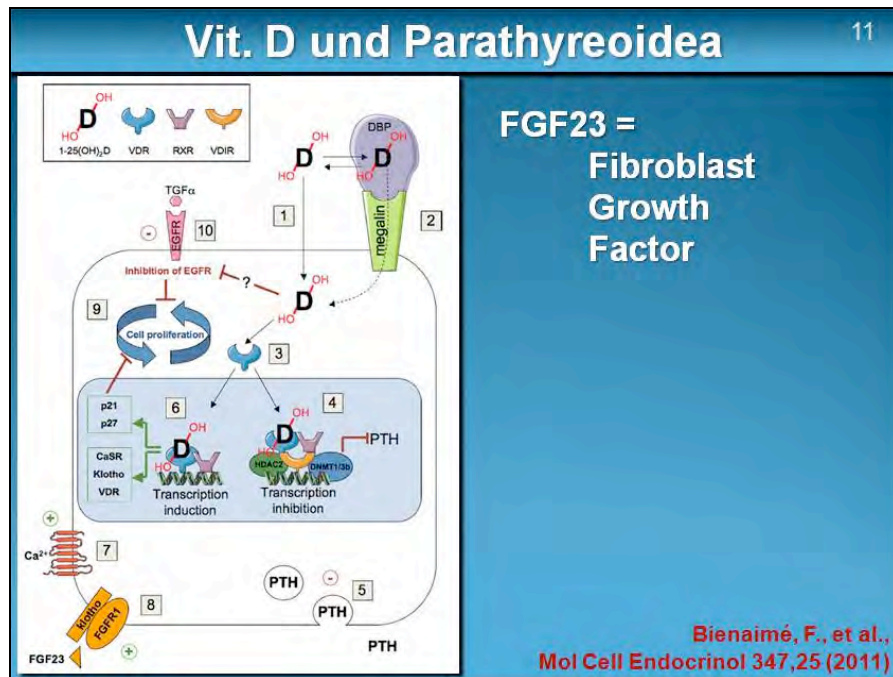
Die Vitamin D-Membranrezeptoren greifen rasch regulierend in den Calcium-Resorptionsprozeß ein, z.B. durch Öffnung der Ionenkanäle, raschen Calbindin-Transport. Der genomische Kernrezeptor sorgt für den Materialnachschub, z.B. Bau neuer Ionenkanäle, Synthese neuer Calbindin-Moleküle. Die aktive Resorption findet nur im Duodenum und Jejunum statt. Die paracelluläre Diffusion des Calciums erfolgt im ganzen Dünndarm (einschl. Ileum).

Physiologische Bedürfnisse einer erhöhten Calcium-Absorption, z.B. in der Schwangerschaft, calciumarme Diät, werden über die aktiven Resorptionsmechanismen reguliert. Höheres Lebensalter führt zu einer Abnahme der intestinalen Calcium-Absorption. Die aktive (limitierte) intestinale Calcium-Absorption (quantitativ 60 %) erfolgt nur im Duodenum und Jejunum. Die konzentrationsabhängige, paracelluläre intestinale Calcium-Absorption erfolgt im ganzen Dünndarm, einschl. Ileum (quantitativ 40 %).



Renale Calcium-Reabsorption / Exkretion (Abb. 10)

Die Wirkung des VDR in den distalen Nierentubuluszellen ist verblüffend ähnlich organisiert, wie die der Enterozyten im Darm. Eine Aktivierung der Vitamin D-Rezeptoren erhöht die renale Calcium-Reabsorption. Das intracellulär resorbierte Calcium wird sofort an Calbindin gebunden und durch einen aktiven ATP-abhängigen Prozeß aus der Zelle in die Blutbahn ausgeschleust.



Vitamin D-Wirkung auf die Parathyreoidea (Abb. 11)

Vitamin D ist der dominierende Partner im Geschäft der Erhaltung der Homöostase der Calcium-Regulation, nicht das Parathormon, nicht der Calcium-Sensing-Rezeptor. Dies möchte ich am Beispiel der Vitamin D-Wirkung auf die Parathyreoidea im folgenden darstellen.

Abb. 11 zeigt, wie $1,25(\text{OH})_2\text{Vit. D}_3$ via Vitamin D-Rezeptor (VDR) regulierend in die Arbeit der Nebenschilddrüse eingreift: $1,25(\text{OH})_2\text{Vit. D}_3$ (1) wird mit Hilfe eines Transporters, gebunden an sein Vitamin D-Bindungsprotein oder frei, aktiv in die Zelle eingeschleust (2). Im Cytosol erfolgt die $1,25(\text{OH})_2\text{Vit. D}_3$ – Bindung an den spezifischen Rezeptor (VDR) (3). Der $1,25(\text{OH})_2\text{Vit. D}_3$ -Rezeptorkomplex verbindet sich mit dem Retinoid-X-Rezeptor zu einem dimeren Rezeptorkomplex. Im Zellkern bindet der VDR/RXR-Komplex an die gene-responsive elements und blockiert die genomische PTH-Transkriptionsebene (4), die PTH-Sekretion (5) wird gesenkt. Andererseits wird genomisch (6) die Neusynthese des Calcium-Sensing-Rezeptors (CaSR) (7), die Vitamin D-Rezeptorsynthese (VDR) und die Klotho-Synthese (8) gefördert.

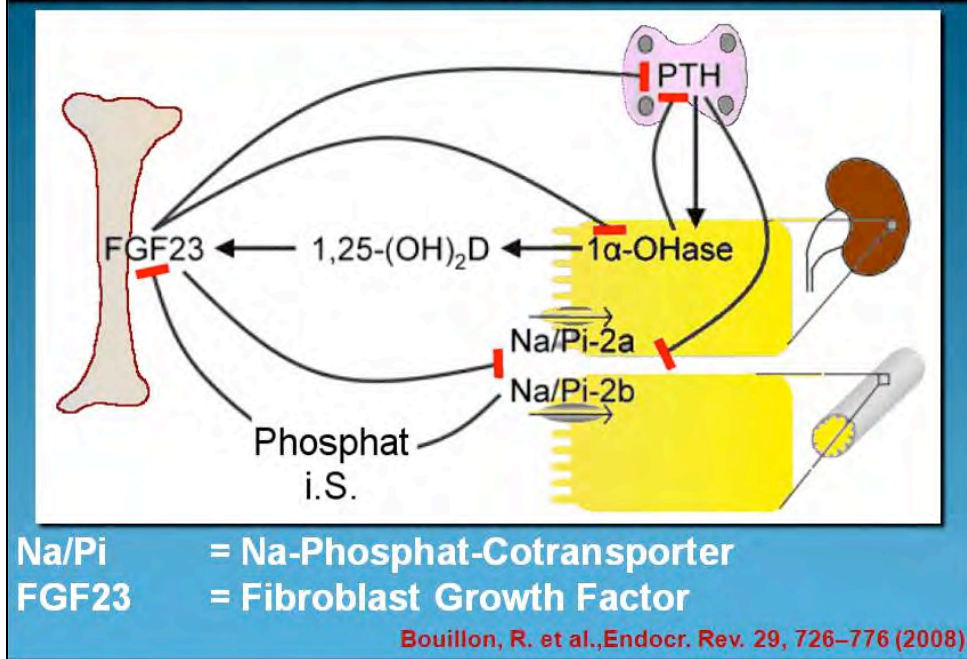
Klotho ist ein Transmembranprotein, welches als Co-rezeptor des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-1 (FGF1)-Rezeptors fungiert. Der FGF-Rezeptor bindet FGF23 (ein Fibroblasten-Wachstumsfaktor, der Signale des Phosphatstoffwechsels, der Osteoblasten und der Osteoklasten vermittelt). Dieser Rezeptor ist somit die Knochenumbau-Kontaktstelle in der Parathyreoidea.

Desweiteren wird die Neu-Synthese der Proteine P21 und P27 stimuliert (9), welche die Zellproliferation der Nebenschilddrüse bremsen.

Zusätzlich hemmt $1,25(\text{OH})_2\text{Vit. D}_3$ den epidermal-growth-factor-receptor (EGFR) (10), der die Zellproliferation stimuliert.

Wie Sie wissen, stimuliert PTH die Synthese des $1,25(\text{OH})_2\text{Vit. D}_3$ und schafft so einen Feedback-Mechanismus der eigenen Sekretion.

Faktoren der Phosphat-Homöostase ¹²



Vitamin D, PTH, FGF23 und Phosphathomöostase (Abb. 12)

Ich habe Ihnen (Abb. 11) den Einfluß des FGF23 als phosphatregulierendes Hormon kurz vorgestellt. Ich möchte dieses in der nächsten Abbildung (12) komplettieren.

Ein erhöhter Phosphatspiegel oder ein erniedrigter Calcium-Spiegel im Blut stimulieren die Parathormonsekretion. PTH stimuliert die renale 1,25(OH)₂Vit. D3 – Synthese. 1,25(OH)₂Vit. D3 induziert die FGF23-Produktion in Osteoblasten und Osteozyten. FGF23- und PTH-Erhöhen reduzieren die renale Synthese des Natrium- / Phosphat-Cotransporters mit der Folge einer erniedrigten Phosphatreabsorption. Der Phosphat-Spiegel im Serum sinkt. FGF23 reguliert supprimierend die 1-alpha-Hydroxylase und die PTH-Sekretion.

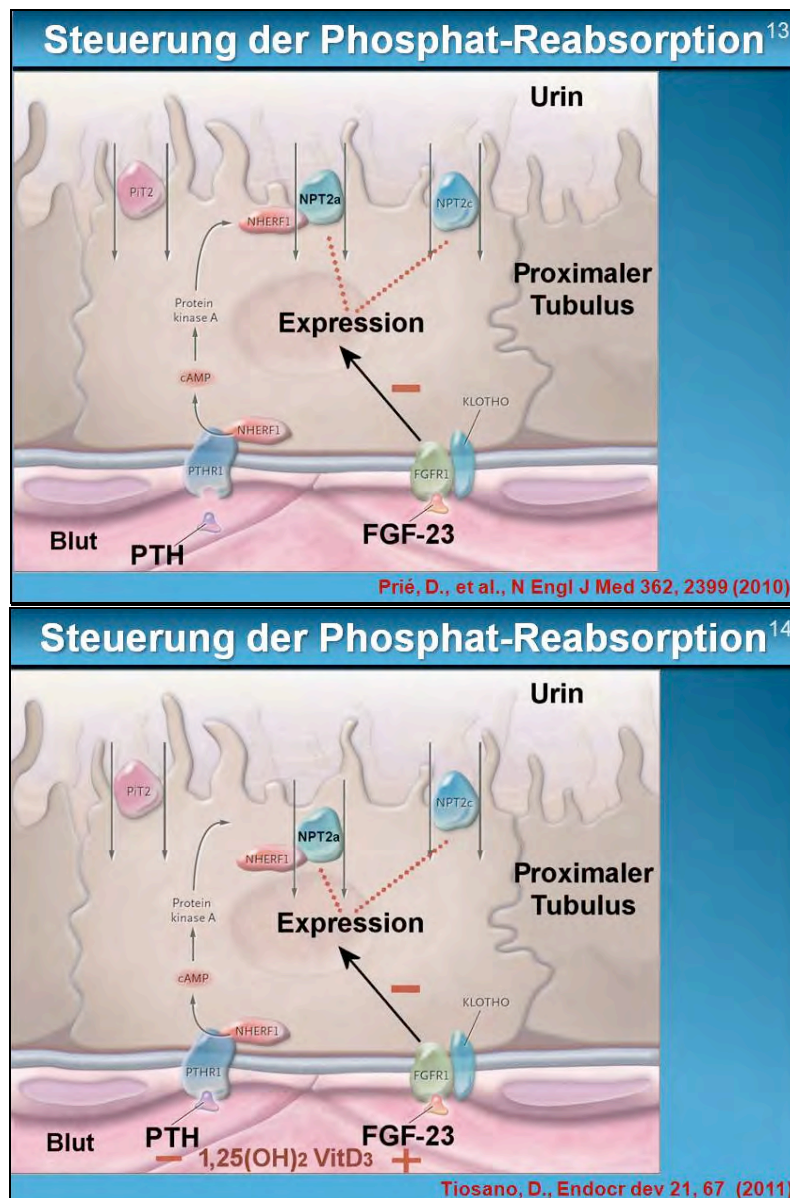
Steuerung der Phosphat-Reabsorption im proximalen Nierentubulus (Abb.13 und Abb. 14)

Abb. 13 zeigt einen schematischen Schnitt durch den proximalen Nierentubulus mit den 3 Natrium-Phosphat-Cotransportern. Der Hauptanteil des Phosphates wird durch den Natrium-Phosphat-Cotransporter NPT2a resorbiert.

FGF23 bindet an seinen tubulären Zellrezeptor (FGFR1 / Klotho) und induziert eine Hemmung der Expression der Transportermoleküle NPT2a + 2c und beeinflusst somit die Quantität der Phosphat-Reabsorption.

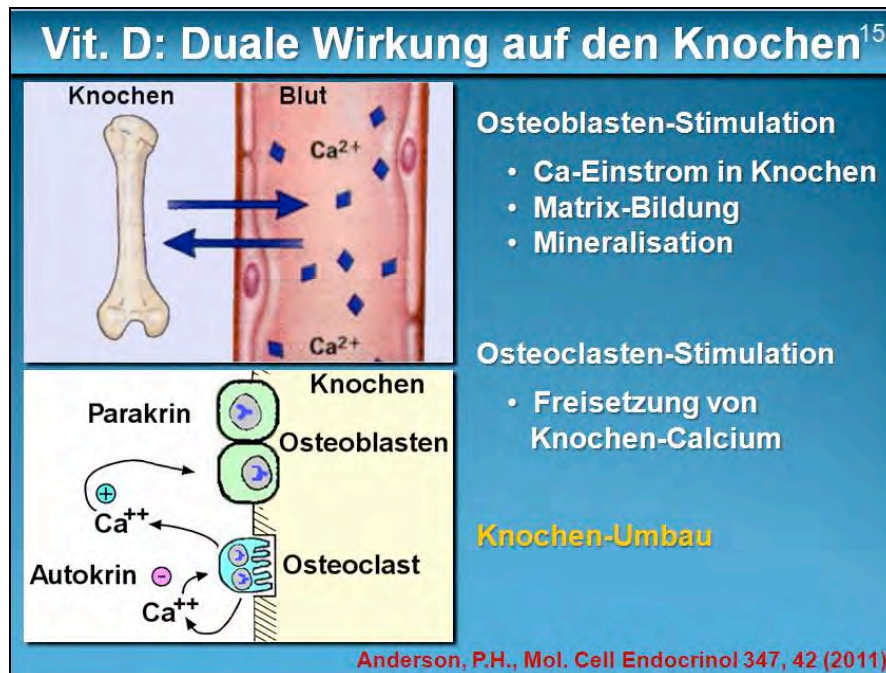
Abb. 14 zeigt die Aktion des Parathormons auf den Haupt-Phosphattransporter NPT2a. Nach Bindung des PTH an seinen tubulären Zellrezeptor erfolgt eine Aktivierung der Proteinkinase A. Dies führt zu einem Rückzug des Natrium-Phosphat-Cotransporters vom Bürstensaum zusammen mit dem Natrium-Wasserstoff-Exchanger-Faktor-1 (NHERF1)-Komplex. Eine weitere Phosphat-Reabsorption kann somit nicht mehr erfolgen.

Vitamin D mindert die PTH-Sekretion und stimuliert die FGF23-Sekretion und nimmt somit Einfluss auf die Einstellung der Phosphathomöostase.

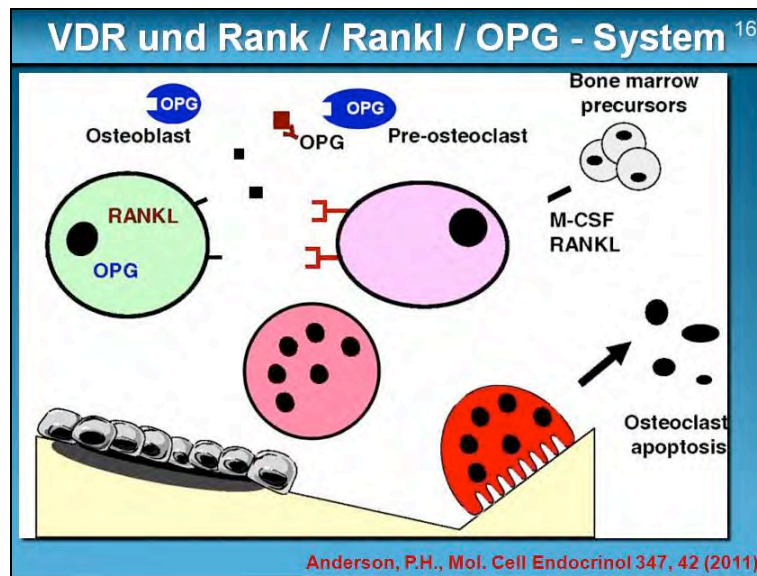


Vitamin D3 – ein Osteohormon (Abb. 15)

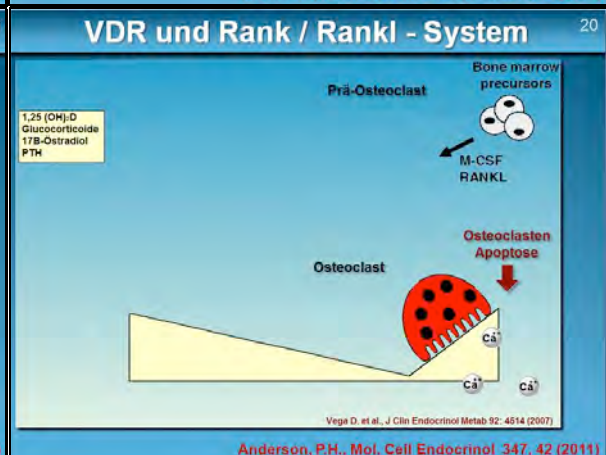
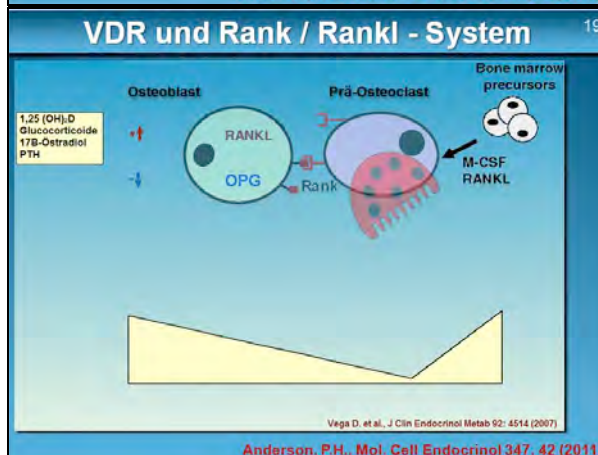
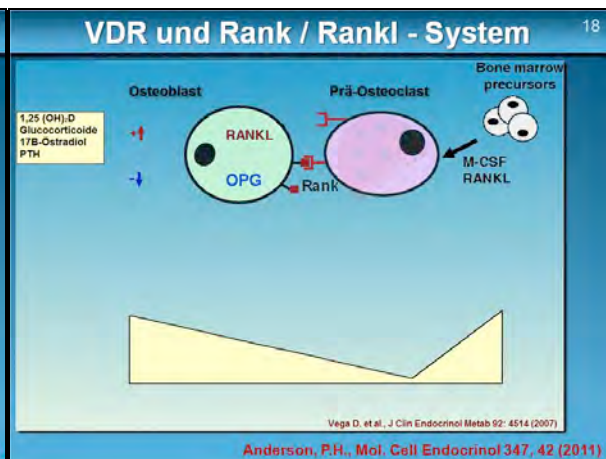
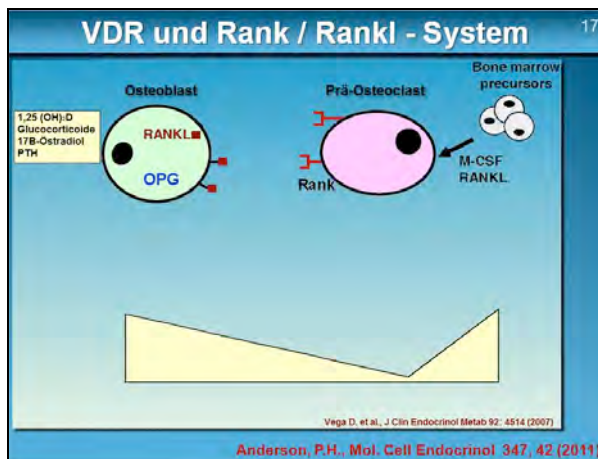
Osteoblasten und Osteoklasten haben Vitamin D-Rezeptoren, damit ist ein dualer Einfluß des Vitamin D auf Knochenanbau und Knochenabbau vorgegeben. Die Aktivierung des Vitamin D-Rezeptors in Osteoblasten führt zu einer Osteoblastenstimulation mit der Folge eines vermehrten Calcium-Einstroms in die Knochen, die zu einer Mineralisation der Knochenmatrix führt. Die Vitamin D-vermittelte Osteoklastenstimulation, die zu einem Knochenabbau, Freisetzung von Calcium und Phosphat führt, wird via Calcium-Sensing-Rezeptor gesteuert zur Vermeidung einer Störung der Calcium-Homöostase.



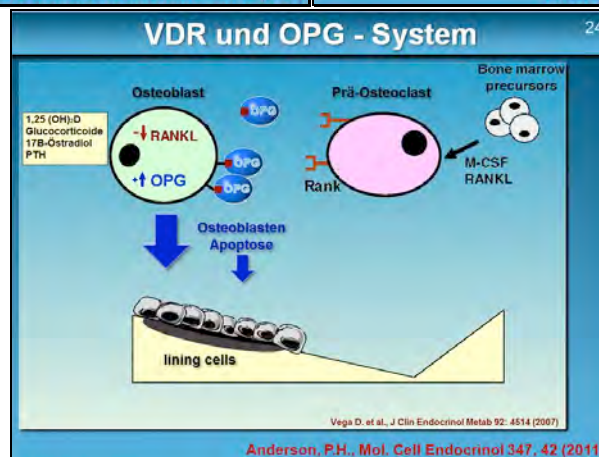
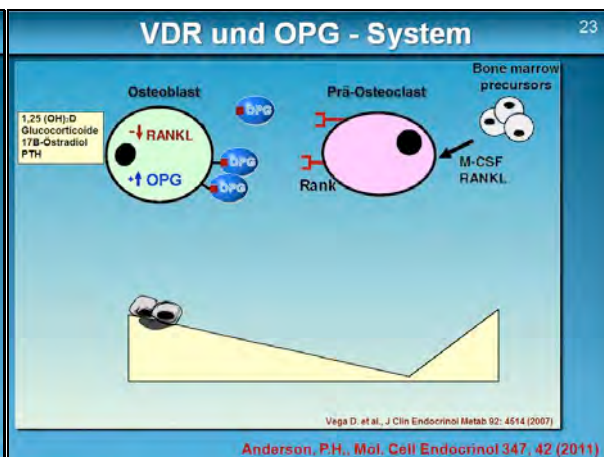
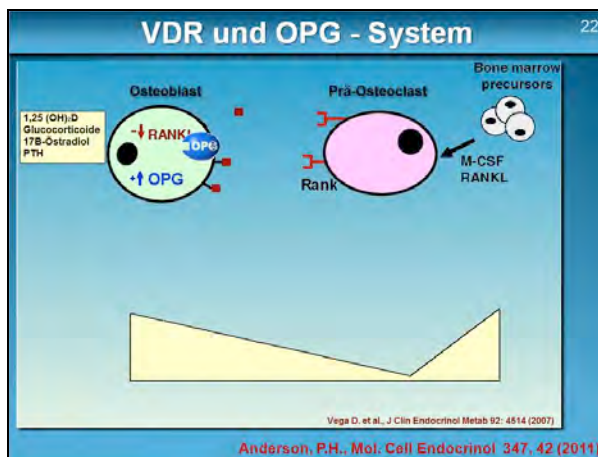
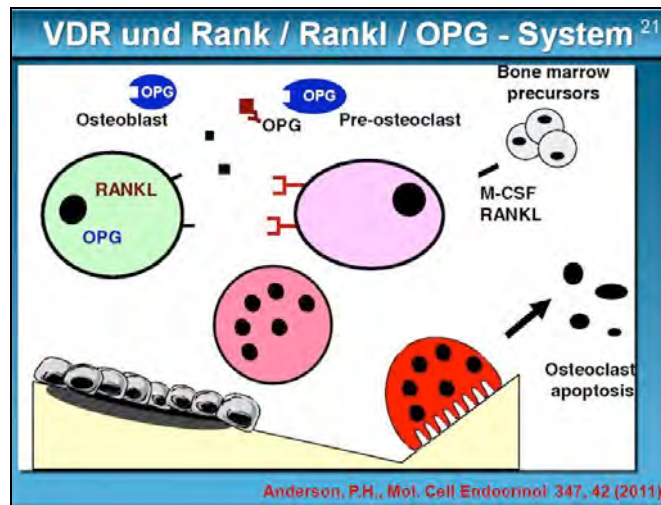
Das Rank / Rankl – OPG-System (Abb. 16 – 24)



Der weitere Parallelmechanismus läuft über das RANK/RANKL-System. Unter dem Einfluß des Vitamin D-Rezeptors sezernieren die Osteoblasten RANKL (Receptor activator of nuclear factor_{kappa} B ligand). Der Osteoblast nähert sich dem Präosteoklasten und setzt RANKL frei. RANKL verbindet sich mit dem RANK-Rezeptor. Der RANK/RANKL-Komplex induziert die Differenzierung des Präosteoklasten zum Osteoklasten. Der reife Osteoklast baut den Knochen ab, bis die Apoptose des Osteoklasten den Abbau beendet.



Ein weiteres Sekretionsprodukt des Osteoblasten ist Osteoprotegerin (OPG). OPG ist der Antagonist des RANKL. OPG bindet RANKL, so daß eine RANKL/RANK-Bindung nicht mehr möglich ist. Die Differenzierung der Präosteoklasten wird somit verhindert. (Abb. 21 – 24)



Therapeutisch kann die OPG-Wirkung durch einen RANKL-Antikörper (Denosumab) imitiert werden.

Der Gegenpartner des Vitamin D das PTH wirkt dual auf die RANKL-Synthese: ein kurzer PTH-Peak supprimiert die RANKL-Synthese. Eine kontinuierliche PTH-Stimulation erhöht die RANKL-Synthese.

**Zusammenfassung:
Vitamin D-Rezeptor- Calcium-Homöostase (Abb. 25)**

Zusammenfassung	
	25
<ul style="list-style-type: none">• 1,25(OH)₂ Vit.D3 = Steroid-Hormon• Vit.D Kernrezeptor = langsame Wirkung• Vit.D Membranrezeptor = sofortige Wirkung• Die intestinale Ca-Resorption ist Vit.D reguliert• Die renale Ca-Reabsorption ist VDR reguliert• Vit. D stimuliert Phosphat reg. Hormons (FGF23)• Vit.D reguliert dual den Knochenumbau• VDR kontrolliert die Nebenschilddrüse: PTH-Synthese Zellproliferation Ca-Sensing-Rezeptor-Synthese	

1. **1,25(OH)₂Vit. D3 wirkt als Steroidhormon**
2. **Der Vitamin D-Rezeptor (VDR) bewirkt im Zellkern eine langsame genomische Wirkung**
3. **Der Vitamin D-Membranrezeptor (MARRS) steuert Sofortwirkungen**
4. **Die intestinale Calcium-Resorption ist Vitamin D-reguliert, transcellulär + paracellulär**
5. **Die renale Calcium-Reabsorption ist VDR-reguliert**
6. **Vitamin D stimuliert die Sekretion des phosphatregulierenden Hormons (FGF23)**
7. **VDR kontrolliert die PTH-Synthese, die Zellproliferation und die Calcium-Sensing-Rezeptor-Synthese der Nebenschilddrüse**
8. **Vitamin D reguliert dual anabol / katabol den Knochenumbau**

Abbildungsverzeichnis:

Regulation des Calciumstoffwechsels – Vitamin D-Rezeptor

- Abb. 1 Vitamin D - Bedeutungswandel**
- Abb. 2 Regulation des Calciumstoffwechsels – VDR**
- Abb. 3 Vitamin D-Rezeptoren**
- Abb. 4 Vitamin D-Kernrezeptor**
- Abb. 5 Heterodimerer VDR / RXR – Komplex**
- Abb. 6 1,25(OH)₂Vit. D₃ – Membranrezeptor**
- Abb. 7 Membranrezeptor - MARRS**
- Abb. 8 Klassische Vitamin D-Wirkungen**
- Abb. 9 Calcium-Resorption des Dünndarms**
- Abb. 10 Renale Calcium-Reabsorption**
- Abb. 11 Vitamin D und Parathyreoidea**
- Abb. 12 Faktoren der Phosphat-Homöostase**
- Abb. 13 Steuerung der Phosphat-Reabsorption (Niere) IGF23**
- Abb. 14 Steuerung der Phosphat-Reabsorption (Niere) PTH**
- Abb. 15 Duale VDR-Wirkung auf den Knochen**
- Abb. 16-24 VDR und RANK / RANKL / OPG – System**
- Abb. 25 Zusammenfassung**

**Vitamin D – Bedeutungswandel
Update 2012**

**Funktion und Bedeutung der ubiquitären,
nicht-calcium-regulierenden
Vitamin D – Rezeptoren**

**Referent: Prof. Dr. med. Lutz Tharandt
apl. Prof. f. Klin. Endokrinologie
Universität Essen**

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

VDR – Wirkungen - Haut und Haar

Psoriasis

VDR – Funktionen im Haarfollikel-Zyklus

VDR und Immunität

VDR und native, unspezifische Immunität

VDR, dendritische Zellen und adaptive Immunität

Vitamin D / Immunsystem und menschliche Gesundheit

Tuberkulose

Sepsis

VDR und Autoimmunerkrankungen

VDR / Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Krebsleiden

Klinische Erfahrungen - VDR und maligne Tumoren

VDR – Versagen bei malignen Tumoren

VDR und Muskulatur

VDR und Kreislaufsystem

VDR und Fertilität

Vitamin D und Schwangerschaft

VDR und Glucosehomöostase

VDR und Hirnentwicklung

Zusammenfassung

Therapeutische Empfehlungen

Einleitung

Die Erkenntnis (Abb. 3), daß etwa 3 % des menschlichen Genoms vom Vitamin D-Rezeptor gesteuert werden, die Tatsache, daß fast alle Gewebe Vitamin D-Rezeptoren haben, die Tatsache, daß Vitamin D-Rezeptor-positive Gewebe eine 1 alpha-Hydroxylase haben zur Lokalsynthese des aktiven 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃, die Tatsache, daß diese Gewebe eine 24-Hydroxylase zur raschen Degradation des aktiven Vitamin D₃ haben, hat in den letzten 15 Jahren, besonders in den letzten 5 Jahren, unsere Vorstellung von der Rolle des Vitamin D im menschlichen Körper erheblich verändert.

Kardinalia – ubiquitäre VDR 3

- Fast alle Gewebe haben einen Vit.D-Rezeptor (VDR)

- VDR-positive Gewebe haben eine
 1- α -Hydroxylase (Synthese 1,25-(OH)₂ D₃)
 24-Hydroxylase (Vit.D – Abbau)

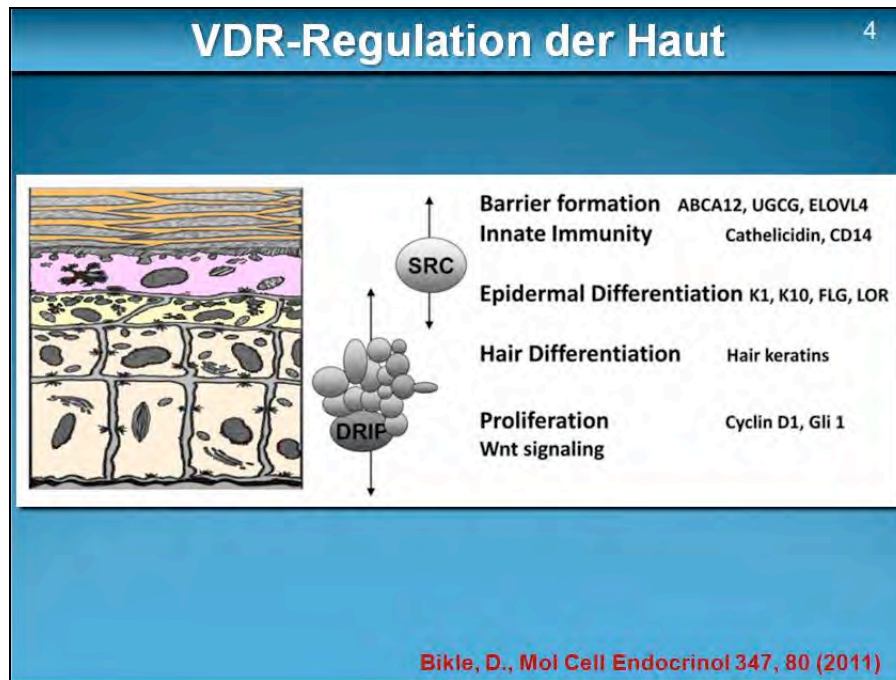
- ca. 3% des menschl. Genoms sind VDR-reguliert

Der Referent folgt dem Credo, faktenorientierte Daten zu präsentieren und die klinische Relevanz zu beurteilen, möglichst gesichert durch randomisierte, kontrollierte Doppel-Blind-Studien. Offene Studiendaten werden vorgestellt. Auf weniger sichere Daten wird hingewiesen, ungesicherte Assoziationen werden vernachlässigt.

VDR – Wirkungen Haut und Haare

Die Haut ist nicht nur der Syntheseort von 80 % unseres Vitamin D₃, sondern verfügt auch über einen Vitamin D-Rezeptor (VDR) und, wie eingangs unter Kardinalia erwähnt, über die Fähigkeit, aktives 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃ zu bilden und abzubauen.

Abb. 4 stellt einen Schnitt durch die Hautschichten dar mit den VDR-vermittelten Funktionen.



Das Stratum basale enthält die Stammzellen, die durch Proliferation für den Zellnachschub der oberen Schichten sorgen.

Die jungen Keratinocyten des Stratum spinosum differenzieren sich mit Hilfe von K1, K10, Involucrin und Transglutaminase sowie Filaggrin und Loricin des Stratum granulosum. Der Vitamin D-Rezeptor-Coaktivator DRIP wird in großen Mengen im Stratum basale und spinosum gebildet als Zeichen einer dort stattfindenden großen Vitamin D-Rezeptor-Aktivität.

Die Transkriptionsfaktoren D1 und Gli1 werden vom VDR / DRIP-System und β -Catenin kontrolliert. Der Coaktivator des Vitamin D-Rezeptors kontrolliert mit diesem die Zelldifferenzierung und sorgt für die Lipid-Barriere der Haut im Stratum granulosum.

Im Stratum granulosum induziert der Vitamin D-Rezeptor auch die Synthese der körpereigenen Antibiotika Cathelicidin und CD14, welche zum System der angeborenen Immunität gehören. Ich werde auf diese Punkte im Verlauf des Vortrages noch einmal näher eingehen (s. Kapitel Immunität). Die Keratinocyten-Differenzierung wird durch die VDR-Wirkung gefördert, die Zellproliferation wird gebremst.

Psoriasis

Sollte der VDR-gesteuerte Mechanismus der Bremsung der Hautzellproliferation, aber der Förderung der Keratinocyten-Differenzierung bedeutsam sein, so müßte bei dermatologischen Störungen des Systems: Hautzellproliferation / Hautzellendifferenzierung eine therapeutische Anwendung von Vitamin D erfolgreich sein.

Die Psoriasis betrifft 2 % der Bevölkerung und ist ein klinischer Präzedenzfall einer Störung dieses Systems: die Keratinocyten zeigen eine Hyperproliferation bei abnormaler Differenzierung neben einer CD8+ Lymphocyteninfiltration (T-Killerzellen).

Beide Zellsysteme: Keratinocyten und T-Lymphocyten haben Vitamin D-Rezeptoren (s. Kapitel Immunität).

Ohne Kenntnisse des physiologischen Hintergrundes wird in der Dermatologie bereits seit 20 Jahren eine topische Anwendung aktivierter Vitamin D-Analoga zur Behandlung der Psoriasis betrieben. Die Anwendung topischer Vitamin D-Präparate (Calcipotriol) hat die hypercalcämischen Nebenwirkungen gemindert.

Grob summarisch faßt Nagpal die Ergebnisse der offenen klinischen Studien wie folgt zusammen (Abb. 5):

Psoriasis – Behandlung mit Vit.D Analog⁵.	
Befund-Besserung:	70 – 80 %
Remission:	20 – 25 %
Rezidive:	nach Absetzen der Therapie

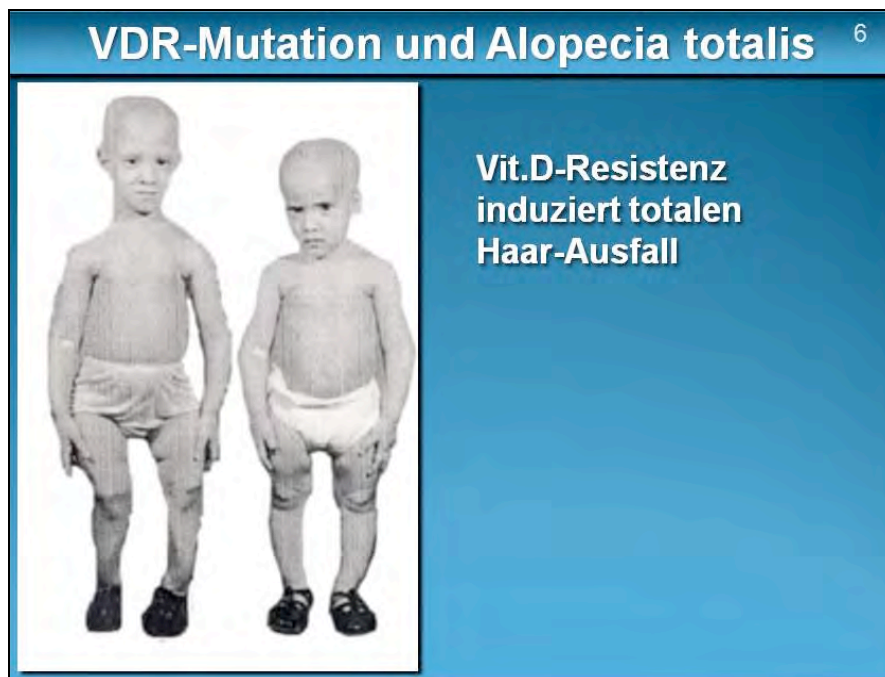
Nagpal, S., et al, Endocr. Rev 26, 662 (2005)

- 70 – 80 % der Patienten zeigten unter sechs- bis achtwöchiger Behandlung mit Calcipotriol eine deutliche Befundbesserung.
- 20 – 25 % der Behandelten erlebten eine Remission
- Rezidive nach Absetzen der Therapie scheinen die Regel zu sein

Diese Behandlungserfolge dokumentieren, daß 1) die invitro-Effekte der VDR-Wirkung in vivo am Menschen bewiesen werden und 2) das Ausmaß der Beeinflussung der Proliferationshemmung und Differenzierungsförderung der Keratinocyten auch klinisch bedeutsam sind.

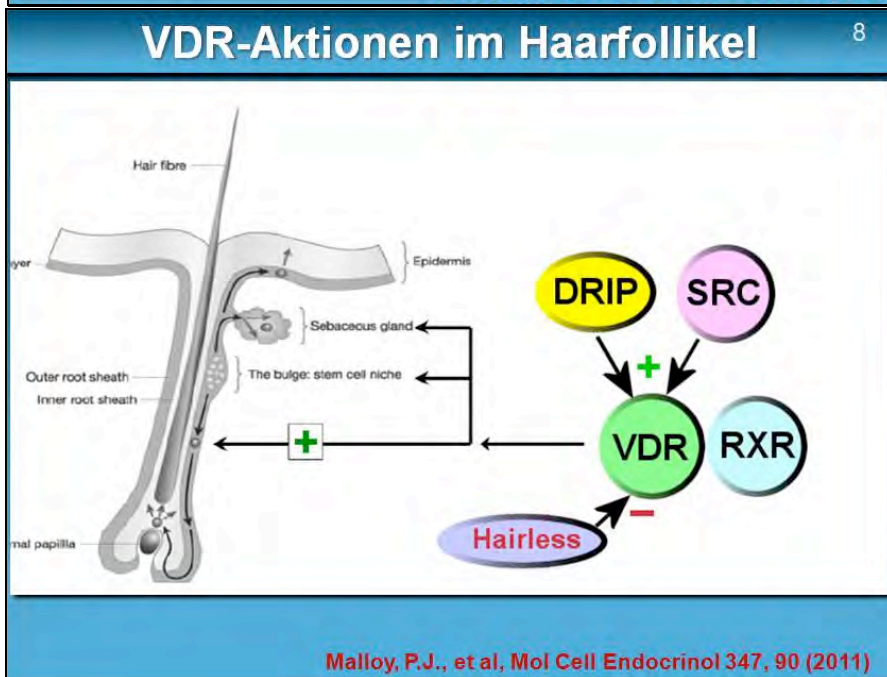
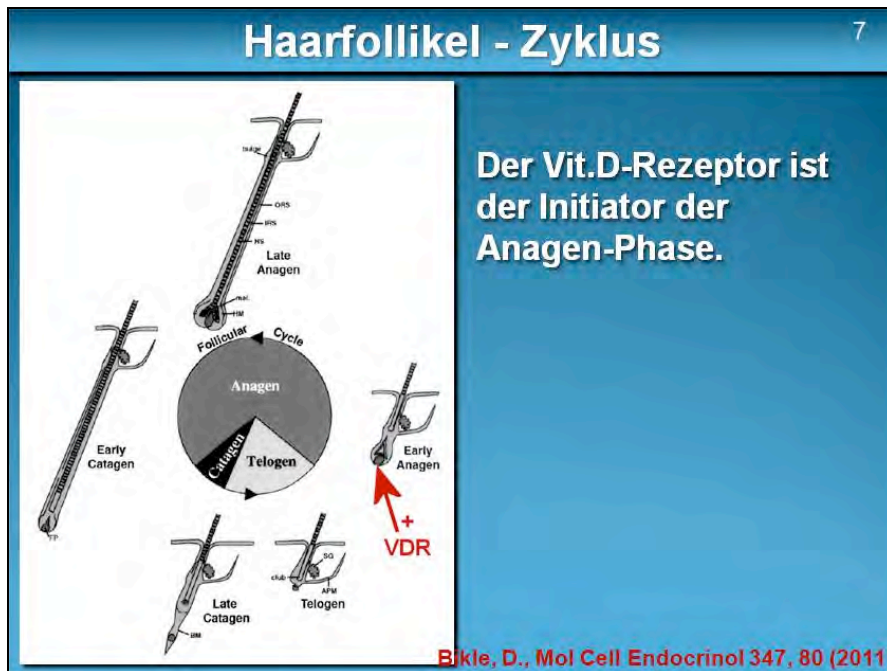
VDR – Funktion im Haarfollikel-Zyklus

Kinder mit einer inaktivierenden Vitamin D-Rezeptor-Mutation, der sogenannten Vitamin D-resistenten Rachitis, zeigen neben dem klinischen Bild einer Rachitis eine Alopecia totalis (Abb. 6).



Der Vitamin D-Rezeptor ist nicht essentiell für die Haarfollikel-Morphogenese, aber für die Initiierung der Haarwachstumsphase, der sogenannten Anagenphase (Abb. 7). Die Anagenphase dauert 2 – 6 Jahre. Der Anagenphase folgt die nur 2 – 3 Wochen dauernde Catagenphase. Die Catagenphase ist eine Übergangsphase, die zur Einstellung des Zellwachstums führt. Das Haar löst sich von der Papille und verkümmert. Die darauffolgende Telogenphase dauert 2 – 4 Monate und gilt als Ruhephase zur Erneuerung der Haarpapille.

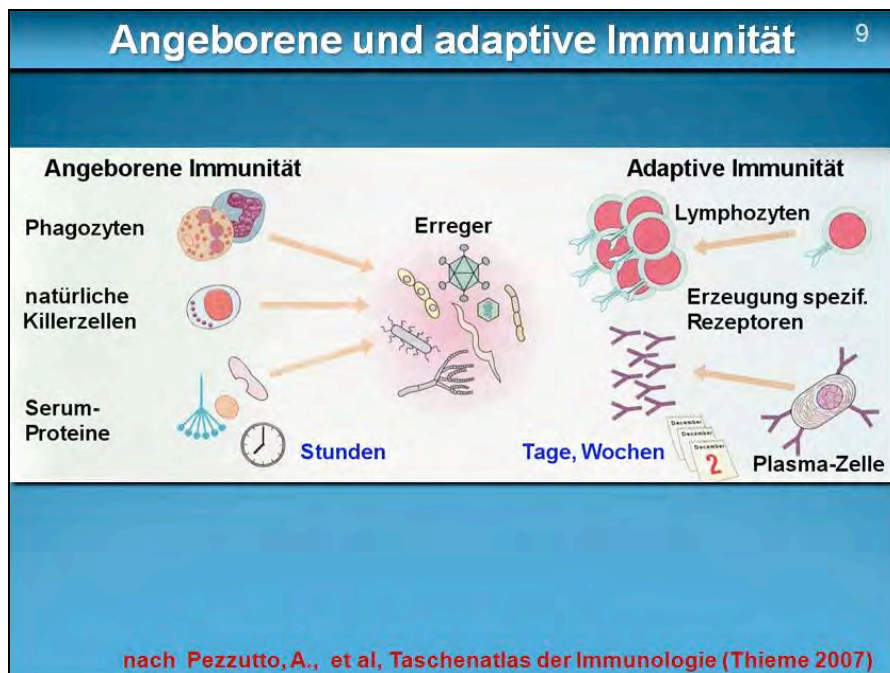
Die Aktionen des VDR im Zellkern der Haarfollikelzellen (Abb. 8) werden durch die VDR-responsive elements gesteuert, die mit dem Vitamin D-Rezeptor einen Komplex bilden (s. voriger Vortrag VDR-Rezeptor). Wie ich im vorigen Referat bereits andeutete, können diese Elemente Coaktivatoren und auch Repressoren sein. Die gewünschte VDR-Wirkung wird durch diesen Mix gewebsspezifisch arrangiert.



Im Haarfollikel hemmt das hairless-Protein: HR die 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃ vermittelte Aktivierung der Anagen-Phase des Haarfollikels. Der Ausfall des Vitamin D-Rezeptors, z.B. bei der obengenannten Situation der Vitamin D-resistenten Rachitis, führt zu einer Entgleisung des Vitamin D-Rezeptor-gesteuerten Zellumbaus mit einem Defekt der Keratinocyten-Stammzellen (Zystenbildung) mit der Folge einer Alopecie. Interessanterweise führt der Synergismus der Coaktivatoren DRIP und SRC mit dem Vitamin D-Rezeptor und die Einwirkung des Suppressors HR zu einer Unterdrückung von Gen-Arealen, die eine Alopecie begünstigen.

VDR und Immunität

Die Evolution benötigte ca. 400 Millionen Jahre zur Entwicklung eines hochdifferenzierten Abwehrsystems.



Die angeborene, unspezifische Immunität (Abb. 9) ist evolutionär älter als die spezifische, adaptive Immunität. Phagozyten, natürliche Killerzellen und Serumproteine (Immunglobuline) umfassen die angeborene Immunität. Die Phagozyten (Granulozyten, Monozyten) differenzieren sich nach Migration in das entzündete Gewebe zu Makrophagen und nehmen Partikel, Mikroorganismen und Flüssigkeiten auf. Die eingedrungenen Erreger werden dadurch innerhalb von Stunden angegriffen und möglichst vernichtet.

Die natürlichen Killerzellen, die sogenannten NK-Lymphocyten haben keine T- oder B-Zell-Rezeptoren. Die NK-Lymphocyten töten durch Freisetzung lytischer Granula alle eindringenden MHC I – negativen Zellen.

Das adaptive, spezifische Immunsystem besteht aus T- und B-Lymphocyten. B-Lymphocyten können zu Plasmazellen differenzieren, welche spezifische Immunglobuline als zirkulierende Antikörper in das Blut abgeben können. Die Zellsysteme der adaptiven Immunität reagieren hochspezifisch auf ein Antigen (Klonale Expansion, Memory-Funktion).

Die Abbildung zeigt, daß Zytokine bei einer Antigen-Invasion die Richtung der spezifischen Immunabwehr bestimmen, in der Abb. 9 dargestellt im Sinne einer humoralen Antwort (B-Lymphocyten synthetisieren spezifische Antikörper, Plasmazellen sezernieren Rezeptor-Globuline). Andere Zytokine induzieren die zellulär orientierte Abwehr durch T-Lymphocyten.

Die Präsenz eingedrungener Erreger mit Antigen-Charakter induziert eine Differenzierung der Monoblasten zu dendritischen, Erreger-Antigen-präsentierenden Zellen.

Das Auswandern antigenpräsentierender Zellen (sogenannte dendritische Zellen) in die lymphatischen Organe induziert die systemische Immunantwort und die Gedächtnisreaktion (d.h. Anstieg spezifischer Immunglobuline nach Re-infektion).

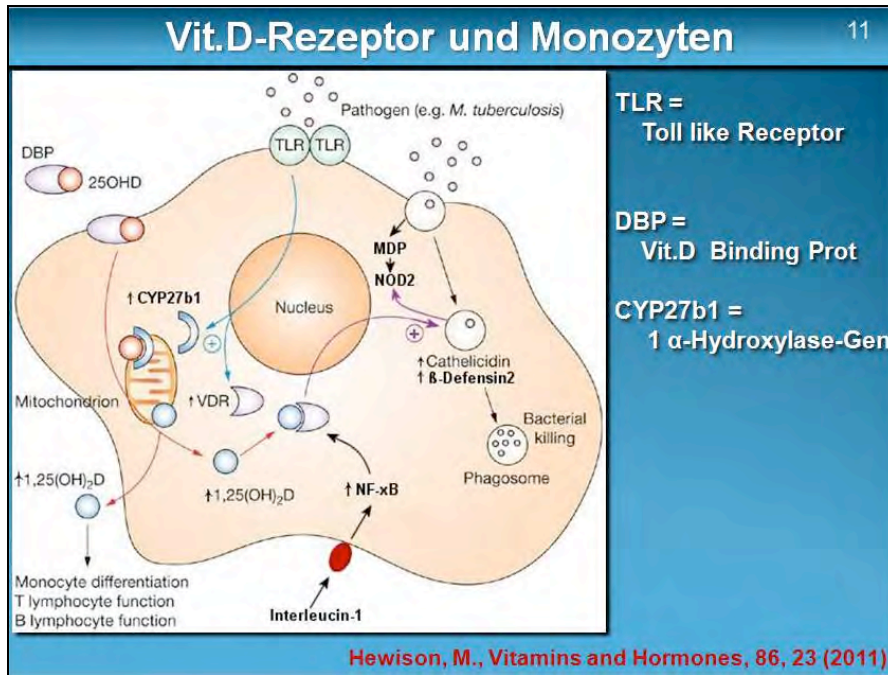
Die Feinabstimmung der spezifischen Immunantwort wird sowohl durch Zytokine als auch durch regulatorische T-Lymphocyten (Treg) moduliert. Alle Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems haben Vitamin D-Rezeptoren und können somit in die Immun-abwehrmechanismen eingreifen.

VDR und native, unspezifische Immunität

Vor Einführung der Antibiotika-Therapie (Abb. 10) waren Liegekuren in der Höhensonne, z.B. von Davos, und gute Ernährung die wenigen, erfolgreichen konservativen Behandlungsmöglichkeiten der Tuberkulose.



Die Richtigkeit dieser Maßnahmen wurden erst in den letzten Jahren wissenschaftlich belegt. Die hohe UV-Bestrahlung und die gute Zufuhr von Vitamin D – Vorstufen verschaffte dem Patienten hervorragende Vitamin D-Spiegel im Blut. Abbildung 11 zeigt, wie Vitamin D über den Vitamin D-Rezeptor in das native Immunsystem, hier bei einem phagozytierenden Monocyten eingreift. Der Monocyt nimmt Mycobacterium tuberculosis auf. Den Bakterieneingang registriert der Monocyt über die Toll-like-receptoren 1+2 (TLR). (Entdecker des Toll-like-receptors: Beutler und Hoffmann, Nobelpreis für Medizin 2011). Die Bakterienerkennung führt zu einer erhöhten Synthese des Vitamin D-Rezeptors (VDR) und der spezifischen 1-alpha-Hydroxylase (CYP 27b1). Der Monocyt nimmt 25-OH-Vitamin D auf und bildet vermehrt durch den bakteriellen Stimulus $1,25(\text{OH})_2\text{Vit.-D}_3$. Das aktivierte Vitamin D3 bindet an den Vitamin D-Rezeptor. Nach Bildung des bekannten heterodimeren VDR / RXR – Komplexes erfolgt im Zellkern die Bindung an die VDRE (Vitamin D-Rezeptor-responsive elements). Es folgt die Synthese von zwei antibakteriell / virucid – wirkenden Polypeptiden: LL37 (Cathelicidin) und β -Defensin 2 (DEFB4). Der Nuclear-factor-Kappa B unterstützt die Induktion der zellulären Antibiotika-Synthese unter Signaleinwirkung von Interleukin 1. Diese zelleigenen Antibiotika können die eingedrungenen Tuberkulose-Bakterien abtöten. Die getöteten Bakterien werden durch Phagosomen abgebaut. Auch dieser Prozess ist VDR-reguliert. Der Mechanismus wird unterstützt durch Interleukin 1 und Muramyldipeptid (MDP) und durch die Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2). Diese Zytokine werden durch den Bakterienkontakt freigesetzt.



Abkürzungen:

MDP : Muramyl-Di-Peptid

NOD2 : Nucleotide Binding Oligomerisation Domain Containing 2

Diese körpereigene Strategie ermöglichte die Selbstheilung der Tuberkulosekranken in frühen Stadien. Ein Therapieversagen – dem in dieser Zeit (1920) 100.000 – 120.000 Menschen pro Jahr in Deutschland zum Opfer fielen, ist auf die heimtückischen Abwehrsysteme des Mycobacterium tuberculosis zurückzuführen. Die Bakterien bauen für diese Antibiotika undurchdringliche Membranen auf.

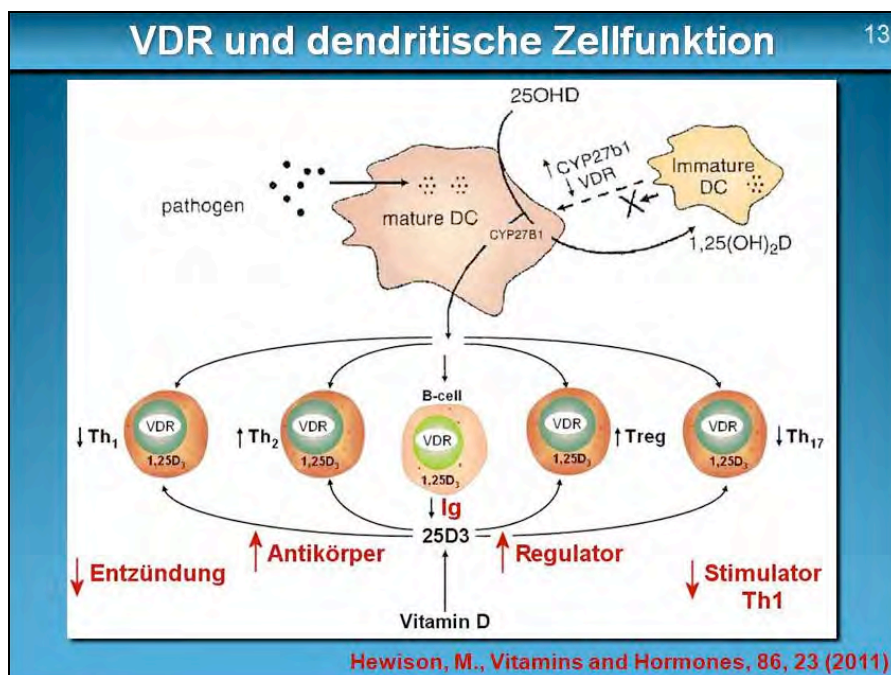
Abbildung 13 stellt den Eingriff des Vitamin D in das System der dendritischen Zellen der B-Lymphocyten und der T-Lymphocyten dar.

Die durch Antigenkontakt aktivierten Zellsysteme fahren sofort die Synthese der Vitamin D-Rezeptoren und des $1,25(\text{OH})_2\text{Vit.-D}_3$ hoch. Auf parakrinem Weg werden die unreifen dendritischen Zellen durch den $1,25(\text{OH})_2\text{Vit.-D}_3$ – Anstieg gehemmt. Die Folge ist eine Erhöhung der Immuntoleranzschwelle. Eine übersteigerte Immunantwort wird verhindert. Die lokal erhöhten $1,25(\text{OH})_2\text{Vit.-D}_3$ -Spiegel hemmen die Proliferation der Th_1 - und Th_{17} -Lymphocyten. Die Cytokinsekretion dieser Lymphocyten sinkt, die der Th_2 - und Treg-Lymphocyten steigt.

Die Differenzierung der Treg- und Th_2 -Lymphocyten nimmt Vitamin D-Rezeptor-gesteuert zu.

Abbildung 13 zeigt weiter, daß VDR-reguliert, die Proliferation und Differenzierung der B-Zellen gehemmt wird. Die Immunglobulin-Sekretion der B-Zellen nimmt ab. Dieses Phänomen kann bei B-Zell assoziierten Autoimmunerkrankungen bedeutsam sein, z.B. systemischer Lupus erythematodes.

Eine unmäßige Stimulation der Treg-Lymphocyten hemmt die Organisation einer adäquaten Immunantwort und legt die adaptive Immunität still (Beispiel: Infektion mit Bordetella pertussis). Es ist nicht bekannt, ob toxische Vitamin D-Dosen einen ähnlichen unerwünschten toxischen Effekt induzieren können.



Vitamin D, Immunsystem und menschliche Gesundheit (Abb. 14)

Abbildung 14 zeigt die friedliche Harmonie eines Hochzeitszuges. Stehen Vitamin D, Immunsystem und menschliche Gesundheit in einem starken, hilfreichen, harmonischen Zusammenhang oder ist der Vitamin D-Einfluß von untergeordneter Natur ?



Tuberkulose (Abb. 15)

Eine Kausalität zwischen Vitamin D-Mangel und Tuberkulose wurde am längsten vermutet, gleichwohl liegen hier nur überwiegend offene Studien vor. Abb. 15 stellt zusammenfassend den Konsens der wichtigsten Studien dar:

Vit. D und Infektionskrankheiten 15		
Infektion	Erfahrungen	Autoren
Tb	Progression bei Vit. D-Mangel Vit. D verkürzt offene Tb Vit. D keine kürzere Therapiezeit	Wejse Martineau Wejse
Sepsis	Vit. D: Befundbesserung (nur im Tierversuch)	Asakura
Respir. Infekte	Vit. D Mangel begünstigt Infekte Vit. D fördert Heilung	Dimeloe
Virale Infekte	Vit. D vermeidet virale Infekte Vit. D fördert Heilung	Aloia

Lagishetty, V., et al, Mol Cell Endocrinol 347, 97 (2011)

Der Nachweis einer Progression der Tuberkulose bei einem Vitamin D-Mangel wurde von Wejse (2007) wie auch von Talat (2010) beschrieben. Martineau (2009) zeigte, daß eine hochdosierte Vitamin D-Gabe von 2,5 mg/alle zwei Wochen (100.000 IE Vitamin D₃) die ansteckende, Sputum-Tb-positive Krankheitsphase verkürzte. Wejse wiederum (2009) konnte in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie keinen Effekt einer Vitamin D-Supplementierung (0,25 mg/die, entspricht 10.000 IE Vitamin D₃/die) auf die Krankheitsdauer beobachten.

Sepsis

Der Verlauf einer Sepsis konnte bisher nur im Tierversuch positiv durch Vitamin D-Substitution beeinflußt werden (Asakura, 2001).

Respiratorische Infekte (bei COPD)

Hartnäckige respiratorische Infekte bei einer COPD sind durch ergänzende Vitamin D-Gaben besser kurabel (Dimeloe, 2010). Es ist zu erwähnen, daß einige kindliche Patienten mit einem Vitamin D-Rezeptordefekt an pulmonalen Infektionen starben.

Virale Erkältungserkrankungen

Aloia zeigte (2007), daß Cathelicidin auch virucid wirkt. Virale Erkältungskrankheiten heilen unter Vitamin D-Gabe schneller.

Vitamin D und Autoimmunerkrankungen (Abb. 16)

Der modulierende, dämpfende Einfluß des Vitamin D auf die antigenvermittelte, spezifische Antikörperbildung gab Anlaß zu prüfen, ob hier therapeutische oder präventive Ansätze zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen sich ergeben könnten.

Vit. D und Auto-Immunerkrankungen 16	
Krankheit	Erfahrungen
Diabetes mellitus Typ I	Insulinitis nur frühester Phase durch Vit. D beeinflussbar Positive Assoziation DM bei Vit. D Mangel
Rheumat. Arthritis	Progression bei Vit.D Mangel im Tierversuch
MS	Minderung der Progression unter Vit.D Gaben Vit. D Mangel assoziiert mit MS

Hewison, M., et al, *Vitamins and Hormones* 86, 23 (2011)
Zold, E., et al, *Vitamins and Hormones*, 86, 261 (2011)
Zwerina, K., et al, *Ann. Rheum. Dis.*, 70, 1122 (2011)

Die Diskussion wurde genährt durch die positive Assoziation von Autoimmunerkrankungen zu einem Vitamin D-Mangel. Assoziationen müssen nicht kausal sein und sind umso weniger verwertbar, wenn, wie in diesem Fall, die Mangelsituation des Vitamin D extrem häufig sind.

Gleich welche Autoimmunerkrankung untersucht wurde, es fanden sich immer positive Assoziationen zu einem Vitamin D-Mangel.

Tierexperimentell erzeugte Autoimmunerkrankungen wie die autoimmunogene Arthritis oder die autoimmunogene Enzephalitis oder die Autoimmunthyreoiditis zeigen eine deutliche Progression bei einem Vitamin D-Mangel.

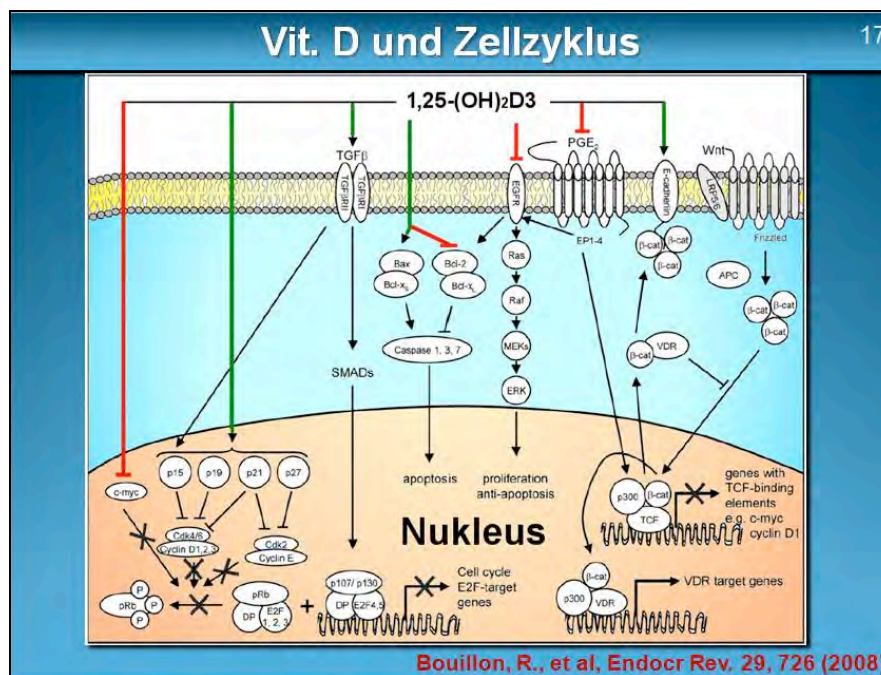
Offene klinische Studien gaben den Hinweis einer Befundbesserung der hyperglykämischen Situation bei einem Diabetes mellitus Typ 1. Nach Ausgleich eines Vitamin D-Mangels wurde keine Krankheitsprogression bei MS-Kranken beobachtet.

Diese Untersuchungen geben zumindest die Hoffnung, daß hier sich eine Indikation zum therapeutischen Einsatz von Vitamin D entwickeln könnte.

Vitamin D: Zellproliferation / Zelldifferenzierung bei Tumorleiden

Im ersten Kapitel dieses Vortrages habe ich den hemmenden VDR-Einfluß auf die Keratinocyten-Proliferation erwähnt. Dieser proliferationshemmende Effekt ist nicht spezifisch auf die Keratinocyten beschränkt, sondern ist bei allen Gewebslinien, die bisher untersucht wurden, zu finden: malignes Melanom, myeloische Zell-Linien, Prostata-Ca, Mamma-Ca, Colon-Ca, so daß sich die Frage stellt, wie greift der Vitamin D-Rezeptor in die Zellproliferation ein, kann das Wachstum von Krebszellen beeinflußt werden?

Abbildung 17 stellt einen Zellzyklus und den Einfluß des Vitamin D detailliert dar:



Der Zellzyklus wird bestimmt durch Proliferation, Differenzierung und geplante Apoptose der Zelle, begleitet von einer bedarfsangepaßten Angiogenese. Die Abbildung 17 zeigt sieben Angriffspunkte via aktiviertem $1,25(\text{OH})_2\text{Vit.D3}$ / VDR-Komplex auf den Zellzyklus.

Die Zellproliferation von der G1 zur S-Phase wird direkt gehemmt durch Blockade von c-myc (Mitose-förderndes Protein) oder indirekt durch Förderung der Expression des TGF β -Rezeptors (TGF = Transforming Growth Factor, Faktor der Zelldifferenzierung), der durch Expression unterschiedlicher Kinasehemmer (P15, P19, P21, P27) die Ausbildung eines Cyclin-/Cdk-Komplexes hemmt und letztlich die DNA-gesteuerte Zellproliferation supprimiert.

Ein weiterer Weg der VDR-induzierten Proliferationshemmung ist die Blockade des EGF-Rezeptors, der positive Proliferationssignale und anti-apoptotische Signale freisetzt.

Die zusätzliche VDR-vermittelte Hemmung des Prostaglandin E2 (PGE₂)-Rezeptor-Signalweges supprimiert ebenfalls Zellwachstum und Antiapoptose. Zusätzlich stimuliert VDR den E-Cadherin-Rezeptor.

E-Cadherin provoziert eine Rückverteilung von β -Catenin an die Plasmamembran, so dass der β -Catenin-Signalweg nicht stimulierend wirken kann, die Folge ist eine weitere Hemmung der Zellproliferation.

Der Vitamin D-Rezeptor übt seinen suppressiven Einfluß auf die Zellproliferation genomisch aus (Abb. 18), so dass die in Abb. 17 beeinflussten Faktoren entsprechend entweder vermindert oder vermehrt exprimiert werden. Bei Prostata-Ca, Colon-Ca, Mamma-Ca, Haut-Ca, Plattenepithel-Ca konnte dieser Regulationsweg beim Menschen belegt werden.

VDR-regulierte Gene in Krebszellen 18

Der Vit.D Rezeptor greift sowohl **positiv** als auch **negativ** in die Gen-Regulation der Krebszellen ein, mit dem Ziel, die Proliferation zu hemmen (siehe Abb. 18) .

Der Nachweis konnte in folgenden Tumor-Geweben gesichert werden:

- Prostata
- Colon
- Mamma
- Keratinocyten

Nagpal, S., et al, Endocr Rev 26, 662 (2005)

Angiogenese und Tumor-Zell-Invasion:

Darüber hinaus konnte eine Hemmung der Angiogenese tier-experimentell durch den aktivierten VDR nachgewiesen werden. Eine Hemmung der Tumor-Zell-Invasion durch Bremsung der Degradation der extracellulären Matrix wird ebenfalls durch den aktivierten VDR erreicht. Die Hemmung der Metallo-Proteinase und von Tenascin-C und die vermehrte E-Cadherin-Expression wird durch den Vitamin D Rezeptor induziert und verhindert so die Zell-Invasion.

Die vielen Wege des Vitamin D-Rezeptors, die Zellproliferation zu hemmen, sind beeindruckend, so daß sich die Frage stellt: ändert sich bei Ausfall des Vitamin D-Rezeptors die Carcinogenese ?

Abbildung 19 stellt die Tumorzinzidenz bei VDR-intakten Mäusen und bei VDR-Verlust-0-Mäusen dar unter dem Einfluß des krebserzeugenden Agens DMBA (7,12 Dimethylbenzanthracen). Sie sehen, sowohl die Bildung alveolärer und ductaler Mamma-Hyperplasien nimmt zu, ebenso die Entwicklung von Hauttumoren und Lymphomen bei den VDR-negativen Mäusen. Bei NEU-Mäusen mit einer Überexpression des Tyrosin-Kinase-Rezeptors (fördert die Entwicklung von Mamma-Carcinom) führt ein zusätzlicher Verlust des Vitamin D Rezeptors zu einer Erhöhung der Tumorrage. Diese 2005 durchgeführten Untersuchungen gaben den ersten Hinweis, daß Vitamin D ein bedeutsamer präventiver Faktor bei Krebsleiden sein kann.

DMBA-induzierte Tumorbildung bei VDR-Defekt ¹⁹		
Tumor incidence (%)	VDR WT mice	VDR null mice
In situ alveolar hyperplasia	69	87
In situ ductal hyperplasia	83	98
Skin tumors	< 2	88
Thymic and lymphoblastic lymphoma	7	20
	Neu-VDR WT	Neu-VDR +/-
Neu-induced carcinogenesis Mammmary tumors	53	74

Zinser, G.M., et al, J Steroid Biochem Mol Biol. 97, 153 (2005)

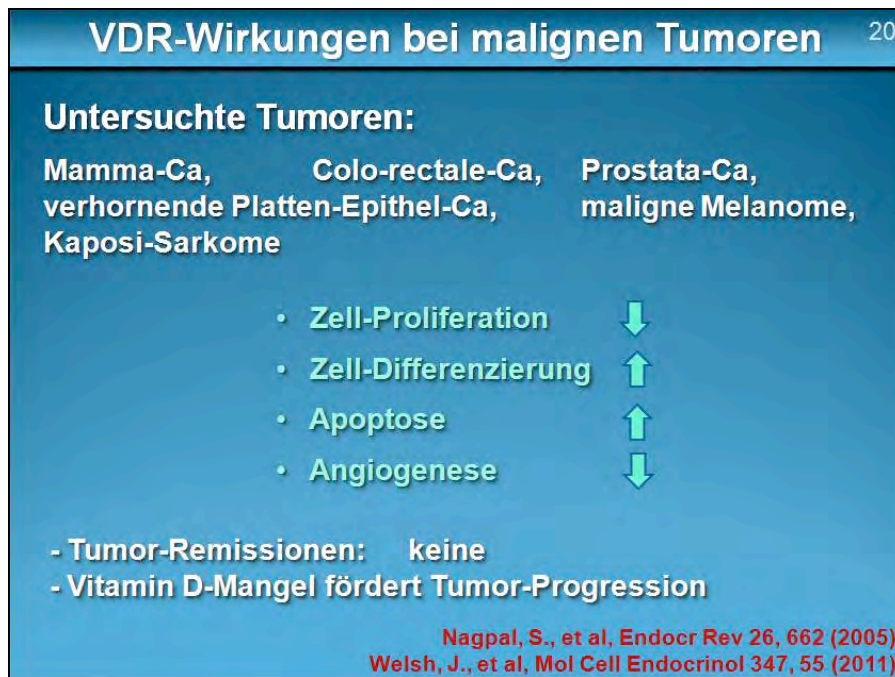
Abkürzung:

Neu = Mutation mit Überexpression des membran-ständigen Tyrosin-Kinase-Rezeptors. (Folge: Entwicklung von Mamma-Carcinom)

Klinische Erfahrungen – VDR und maligne Tumoren

Beinahe euphorisch möchte man nun meinen, mit Vitamin D eine Wunderwaffe zur Therapie maligner Tumoren zu haben.

Im folgenden möchte ich die diesbezügl. Erfahrungen kurz zusammenfassen (Abb. 20):



Eine Minderung der Tumorzell-Proliferation durch physiologische Vitamin D-Substitution konnte bei allen untersuchten Tumorzell-Linien des Menschen gesehen werden – bei physiologischen Vitamin D-Spiegeln im Tumorzellmilieu. Untersucht wurden : Mamma-Ca, Colon-Ca, Prostata-Ca, verhornte Plattenepithel-Ca, Kaposi-Sarkome, maligne Melanome, colorektale Ca. Die Zelldifferenzierung der Tumorzellen verbesserte sich unter Vitamin D-Einwirkung , die tumorbedingte Hemmung der Apoptose wurde reduziert. Das menschliche Tumorgewebe wurde in-vitro untersucht. Ein Vitamin D-Mangel erwies sich bei diesen Tumorpatienten als Tumor-Progressions-Faktor. Die Frage, ob eine Vitamin D-Gabe beim Menschen zur Tumorprävention effektiv sein könnte, ist noch nicht geklärt.

VDR – Versagen bei malignen Tumoren

Bei Mamma-Ca und auch anderen Tumoren beobachtete man bei primär 85 – 90 % VDR-positivem Status mit zunehmender Carcinom-Progression einen Verlust der Vitamin D-Rezeptoren mit der Folge eines Sekundärversagens der Vitamin D-Wirkung auf die Tumormasse. Zusätzlich (Abb. 21) konnte man eine Abnahme der 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität durch genetische Enzym-suppression nachweisen, so dass weder aktiviertes 1,25(OH)₂Vit.D3 gebildet werden konnte, noch eine ausreichende Zahl von Vitamin D-Rezeptoren (genetische Suppression durch den Tumor) zur Verfügung stand.

Wendet man unphysiologisch hohe Vitamin D-Gaben bei malignen Tumoren an, besteht eine weitere Gefahr des Wirkungsverlustes:

Die 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität wird durch unphysiologisch hohe Vitamin D-Spiegel gesenkt, die Killerfunktion der adaptiven Immunität wird reduziert, sehr hohe 1,25(OH)₂Vit.D3 – Gewebsspiegel können theoretisch zu einer Down-Regulation des Vitamin D-Rezeptors führen.

Die Folgen sind eine ungewünschte Tumor-Progression.

VDR-Versagen bei malignen Tumoren

21

1. Abnahme der lokalen 1- α -Hydroxylase Aktivität

2. Numerische Abnahme der Vit. D-Rezeptoren

3. Unphysiologisch hohe Vit.D Spiegel :
 - Suppression der T-Lymphozyten (Killer-Funktion)
 - Down Regulation VDR

Welsh, J., et al, Mol Cell Endocrinol 347, 55 (2011)

Vitamin D und Muskulatur

Das Problem der Altersrachitis betrifft nach Schätzungen etwa 80 % der Menschen im 8. Lebensjahrzehnt (Abb. 22). Abgesehen von dem Bild der Osteoporose werden die betroffenen Patienten ab einem 25-OH-Vitamin D3-Spiegel i.S. unter 15 ng/ml von einer Beeinträchtigung der muskulären Funktionen erfasst.

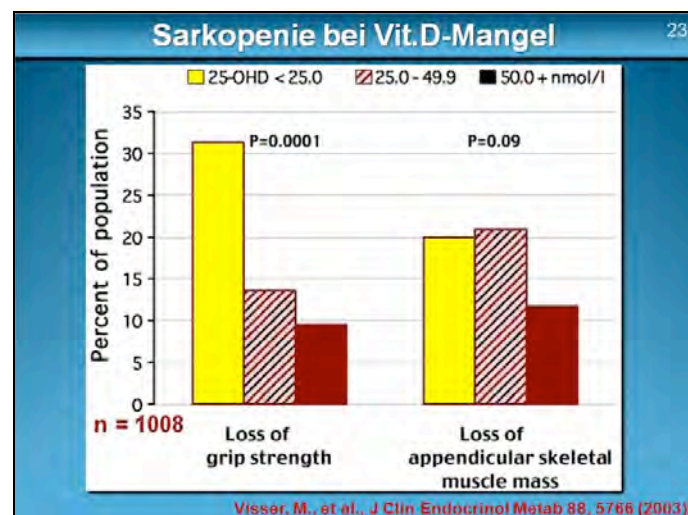
Vit. D-Mangel und Myopathie 22

- 80% der Menschen im Alter über 80 Jahre haben einen Vit. D Mangel
- Ein 25(OH)Vit.D3-Spiegel < 15 ng / ml sichere Myopathie
- Vit.D-Mangel Myopathie
 - Muskelschwäche
 - Geh- und Standschwierigkeiten
 - schwankender Gang
 - häufige Fallneigung

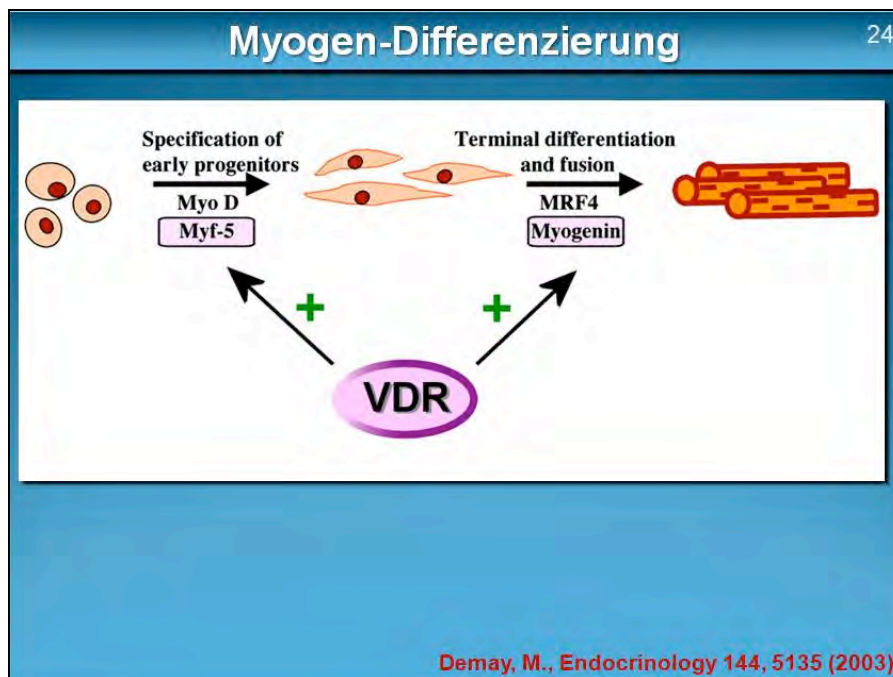
Die Vitamin D-Mangelmyopathie führt zu einer Schwäche der quergestreiften Muskulatur mit Geh- und Standschwierigkeiten. Der hochbetagte Patient fällt durch einen schwankenden Gang und häufige Fallneigungen auf.

Die niederländische LASA-Studie (Longitudinal Aging Study Amsterdam, Visser et al.) zeigte (Abb. 23) unabhängig vom Lebensalter eines Menschen in Abhängigkeit von einem Vitamin D-Mangel eine zunehmende Sarkopenie mit Abnahme der Muskelmasse und Kraft (-21%). Der Prozess ist durch eine Vitamin D-Substitution umkehrbar. Bei einem 25(OH)Vitamin D3-Spiegel i.S. von 30 ng/ml beobachtet man keine Sarkopenie.

In einer umfassenden Meta-Analyse (26 randomisierte Studien) konnten Murad et al. (JCEM 96, 2997 (2011)) die signifikante Abnahme der Fallneigung der Alterspatienten nach Ausgleich eines Vitamin D-Mangels belegen.



Die Pathophysiologie des Krankheitsbildes ist noch nicht geklärt. Die jungen Myoblasten haben Vitamin D-Rezeptoren, die reifen Myozyten wahrscheinlich nicht. Marie Demay sieht die Störung in der frühen Phase der Myogen-Differenzierung (Abb. 24).

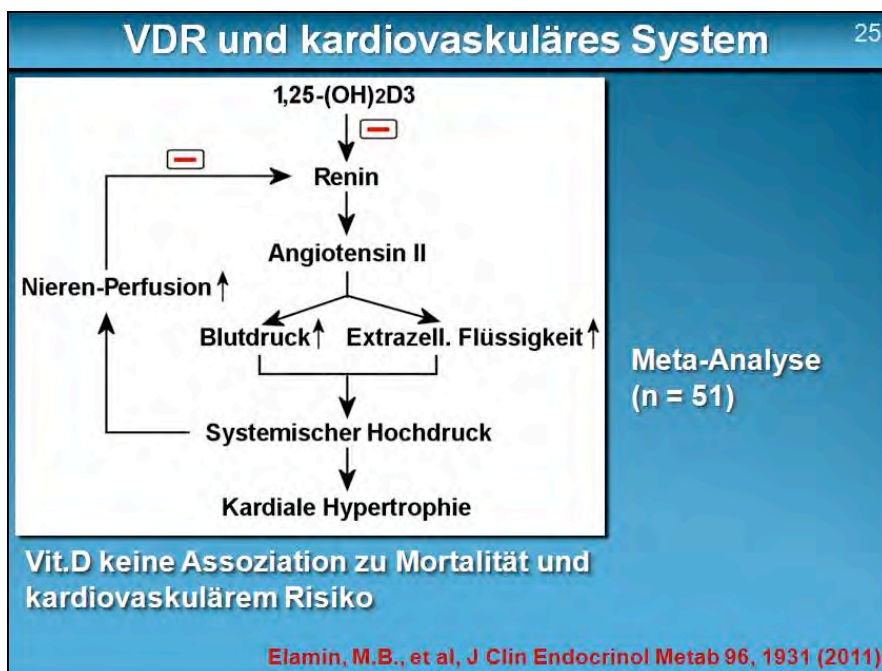


Die frühen Muskelvorläuferzellen proliferieren durch den Faktor Myf 5. Myo D treibt die Zelldifferenzierung voran, MRF4 und Myogenin induzieren die terminale Myozyten-Differenzierung. Es ist nachgewiesen, dass in der Myoblastenphase der Vitamin D-Rezeptor Myf 5 und Myogenin positiv reguliert, so daß die Muskelzellen sich differenzieren und eine gute Muskelmasse ausbilden. Ein Vitamin D-Rezeptor-Defekt (s. Vitamin D-resistente Rachitis) ist u.a. auch geprägt durch eine schwache Muskelkraft bei einer hypoplastischen Muskulatur.

VDR-Funktionen und kardiovaskuläres System

Eine neue Perspektive (Abb. 25) der VDR-Wirkung ergab der tierexperimentelle Nachweis einer Suppression der Renin-Synthese. Große Spekulationen hinsichtlich der Hypertonie und kardialer Folgeerkrankungen wurden daraufhin intoniert. Im Jahr 2011 veröffentlichte Daten von 16 Patienten mit einem Vitamin D-Rezeptordefekt (Vitamin D-resistente-Rachitis) bestätigten die obengenannte Annahme nicht (Tiosano, D. et al., J. Bone Min. Res. 26, 2252 (2011)).

Eine umfassende, im Juli 2011 erschienene Meta-Analyse von Elamin ist ernüchternd. Vitamin D reduziert nicht die Sterblichkeit und das kardivaskuläre Risiko. Die Qualität der Evidenz der vorliegenden Publikationen ist niedrig bis bestenfalls moderat.



VDR und Fertilität (Abb. 26)

Der Vitamin D-Rezeptor wird - wie zu erwarten - auch von den Zellen des reproduktiven Systems exprimiert. Eine Abhängigkeit der Spermienmotilität vom Vitamin D-Spiegel wird beschrieben. Bei einem gravierenden Vitamin D-Mangel unter 10 ng 25-OH-Vitamin D3 i.S. nimmt die Spermienmotilität ab. Im weiblichen Reproduktionssystem konnte tierexperimentell (Abb. 26) bei einem Vitamin-D-Rezeptordefekt eine Uterus-Hypoplasie und eine Störung der Follikulogenese nachgewiesen werden. Die Erfolge einer in-vitro-Fertilisation korreliert positiv mit höheren 25-OH-Vitamin D3-Spiegeln. Assoziationen des Vitamin D-Mangels zu Antiphospholipid-Syndromen und polyzystischen Ovarsyndromen werden beschrieben. Das Fehlen umfassender randomisierter Studien erlaubt bei fehlender Validierung der Datenlage keine therapeutischen Empfehlungen. Es ist allenfalls vertretbar anzuraten, einen Vitamin D-Mangel bei einem unerfüllten Kinderwunsch auszuschließen.

Vit.D Mangel und Fertilität 26

- Spermien-Motilität ↓
- Uterine Hypoplasie ↓
- Follikulo-Genese ↓
- In-Vitro-Fertilisations-Erfolgsrate ↓
- Anti-Phospho-Lipid-Syndrom ↑
- Polycystisches Ovar-Syndrom ↑

Blomberg-Jensen, M., et al, Hum Reprod 26, 1307 (2011)
Pilz, S., et al, Gyn Geburtsh 15, 28 (2010)

Vitamin D und Schwangerschaft (Abb. 27)

Die Schwangerschaft ist eine Situation eines erhöhten Vitamin D-Bedarfes, der postpartal ggf. bis zur Beendigung einer Stillperiode besteht. Umfassende Studien zur Vitamin D-Mangel-Situation der Schwangeren in Deutschland liegen nicht vor. Aktuelle Daten aus Finnland sind diesbezügl. einschränkend zu werten (höherer nördlicher Breitengrad, Vitamin D-Anreicherung der Milch und Milchprodukte). 71 % der Schwangeren weisen dort in der Schwangerschaftsmittle einen leichten Vitamin D-Mangel auf. Abb. 27 stellt die wichtigsten diesbezügl. Fakten dar. Bei einem Vitamin D-Mangel ist ein Prä-Eklampsie-Risiko 4 x höher. Die angeborene Immunität des Neugeborenen ist deutlich reduziert und setzt das Neugeborene bei einer Infektion einem hohen Risiko aus. Die Knochenmineralisation des Neugeborenen ist bei einem Vitamin D-Mangel der Mutter deutlich reduziert. Die Muttermilch garantiert keine hinreichende Vitamin D-Zufuhr des Säuglings (16-26 IE Vit.D3 / Liter).

Vit.D Mangel und Schwangerschaft		27
• Schwangerschaft	- 71% Vit.D – Mangel - 4 x höheres Preeklampsie Risk	
• Neonatal-Periode Kind	- 100% Vit.D – Mangel - Minderung d. angeb. Immunität - Knochen-Mineralisation red.	
• Stillzeit	- Muttermilch Vit.D arm Ist = 16 bis 26 IE Vit.D3 / Liter Bedarf = 400 IE Vit.D3 / die	

Holick, M. et al, J Clin Endocrinol Metab 96, 1911 (2011)

VDR und Glucosehomöostase (Abb. 28)

Abbildung 28 stellt summarisch die wesentlichen Vitamin D-abhängigen Befunde bezügl. der Glucosehomöostase dar:

1. Die β -Zellen des Pankreas haben Vitamin D-Rezeptoren
2. Ein Vitamin D-Mangel vermindert die Insulinsekretion
3. Ein Vitamin D-Mangel verschlechtert die Glucosetoleranz
4. Eine tierexperimentelle autoimmunologische Insulitis ist nur in den frühesten Stadien durch den Vitamin D-Rezeptor hemmend beeinflussbar.
5. In-vitro steuert der Vitamin D-Rezeptor im Fettgewebe die Adipozyten: die Lipogenese wird gefördert, die Lipolyse wird gehemmt. Erste klinische Untersuchungen bestätigten diese Annahme nicht, die Glucosehomöostase wird nicht gestört.

VDR und Glukose-Homöostase 28

- Langerhanssche Zellen VDR positiv
- Insulin-Sekretion vermindert bei Vit.D Mangel
- Vit.D Mangel verschlechtert Glukose-Toleranz
- Auto-immunologische Insulitis (tier-experimentell) nur in frühesten Stadien VDR-abhängig.
- VDR der Fettzellen keine Beeinflussung der Glukose-Homöostase

Bouillon, R., et al, Endocr Rev. 29, 726 (2008)

VDR und Hirnentwicklung (Abb. 29)

Neurone und Gliazellen haben Vitamin D-Rezeptoren.

Der Vitamin D-Rezeptor reguliert zwei wichtige Moleküle der Hirnentwicklung:

- GDNF (Glial derived neurotrophic factor)
- NGF (nerve growth factor)

GDNF fördert Dopamin-Neuronen-Entwicklung, Überleben und Funktion.

NGF ist wichtig zum Wachstum und Überleben der sich entwickelnden Neuronen.

Klinisch ist hingegen darauf zu verweisen, daß Kinder mit einem Vitamin D-Rezeptordefekt (Vitamin D-resistente Rachitis) keine besonderen neurologischen Auffälligkeiten aufweisen.

Bei fehlender sicherer klinischer Faktenlage kann allenfalls empfohlen werden, in einer Frühschwangerschaft einen Vitamin D-Mangel der Schwangeren auszuschließen.

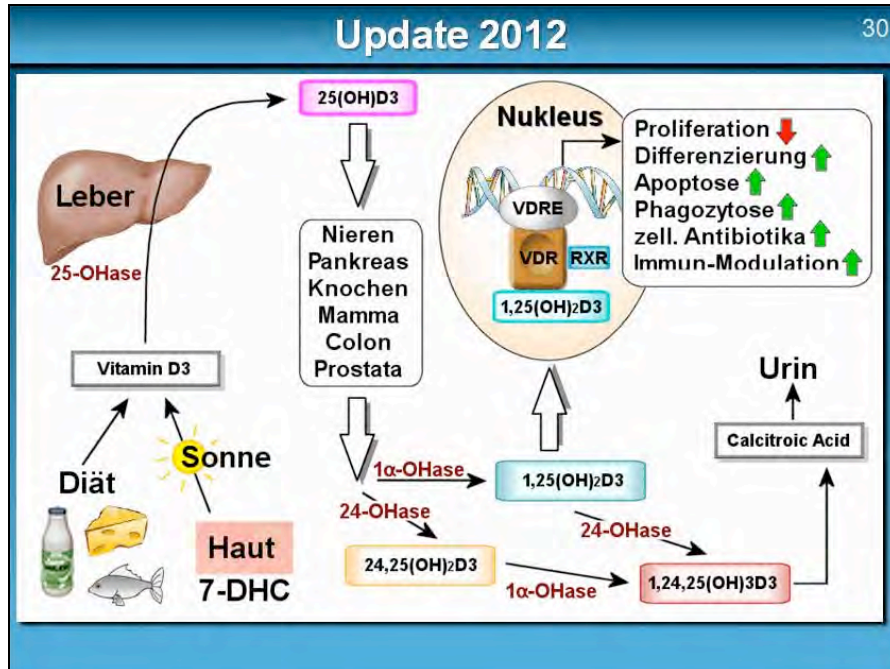
VDR und Hirn-Entwicklung 29

- Neurone und Glia-Zellen haben Vit.D Rezeptoren (VDR)
- VDR regulieren 2 wichtige Moleküle der Hirn-Entwicklung:
 - GDNF : Glial derived neurotrophic factor
 - NGF : Nerve Growth factor

Kesby, J.P., et al, Mol Cell Endocrinol 347, 121 (2011)

Zusammenfassung (Update 2012, Abb. 30)

Die folgende Abbildung (30) dokumentiert übersichtlich die Vitamin D-Rezeptor-Funktionen. Fassen wir die Ergebnisse der drei Vorträge anhand dieser Abbildung zusammen:



Nach Präsentation der Vitamin D-Mangel-Situation in Deutschland und ihren Ursachen, der Dokumentation der Vitamin D-Synthesewege habe ich im zweiten Referat die Vitamin D-Rezeptor-Aktionen im Bereich der Calcium-Homöostase vorgestellt, insbesondere die VDR-gesteuerte intestinale Calcium-Resorption, die renale Calcium-Reabsorption und die duale anabol / katabole Vitamin D-Funktion im Knochenumbau. Die neuen Kenntnisse über Vit.D als Regulator der Phosphat-Homöostase – via FGF23 (Phosphat-regulierendes Hormon) und PTH - werden erläutert.

Im letzten Referat stellte ich die neuen Fakten des Vitamin D-Rezeptors und seine Wirkungen in anderen Geweben dar. Der Vitamin D-Rezeptor ist nahezu in allen Geweben nachweisbar. In den Zielgeweben ist eine lokale 1,25(OH)₂Vit.D₃-Synthese ebenso möglich, wie ein Abbau durch die lokale 24-Hydroxylase möglich. Am Beispiel der Haut und der Haare wurden die regulativen Einflüsse auf Zellproliferation (hemmend) und Zelldifferenzierung (stimulierend) dargestellt und die Erfolge einer topischen Vitamin D-Analogbehandlung bei dem Krankheitsbild der Psoriasis. Die wichtige Rolle des Vitamin D im nativen Immunsystem mit Differenzierung und Potenzierung der Arbeit der Phagozyten durch VDR-induzierte Synthese cellulärer Antibiotika wurde erklärt. Die modulierende Kontrolle des Vitamin D-Rezeptors auf die adaptive Immunität mit Minderung der Antigen- / Antikörperreaktion zur Vermeidung eines immunologischen Overshoots wurde erklärt. Erste Daten bei Autoimmunerkrankungen wurden diesbezüglich vorgestellt.

Die Hemmung der Vitamin D-Rezeptor-vermittelten Zellproliferation und die Förderung der Zelldifferenzierung eröffnet ein neues Denken und vielleicht therapeutische Ansätze bei neoplastischen Prozessen. Die Ursachen des Versagens der VDR-Aktionen bei malignen Tumoren wurden vorgestellt. Die

unterschätzte Bedeutung der Vitamin D-Mangelmyopathie wurde erwähnt, ebenso die Bedeutung des Vitamin D im Verlauf der Schwangerschaft und Stillperiode.

Kurz zusammenfassend wurden folgende Themen behandelt: VDR und Glucosehomöostase, VDR und Hirnentwicklung.

Therapeutische Empfehlungen

Nach den vorgestellten Ergebnissen ergeben sich folgende Fragen:

1. Wie entsprechen die biochemischen Fakten der pleiotropen Vitamin D- Wirkung klinisch relevanten Daten ?
2. Welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich aufgrund der neu zu beurteilenden pathophysiologischen Situationen ?
3. Wie sind die aktuellen Empfehlungen bezügl. des Vitamin D-Bedarfes und der Evaluation einer Mangelsituation ?

Ad 1) Klinische Relevanz der pleiotropen Vitamin D-Wirkung (Abb. 31)

Abb. 31 stellt die Evidenz-basierte Studiensituation bezügl. der klinischen Relevanz der pleiotropen Vitamin D-Wirkung farbcodiert vor. Ein hoher Evidenzgrad besteht nur für die bekannten Wirkungen im Skelett im Sinne der Knochengesundheit und der Muskulatur. Einzelne randomisierte Studien belegen den Einfluß des Vitamin D auf den Verlauf einer Tuberkulose, sonst liegen bezügl. der Beurteilung des Einflusses auf Infektionskrankheiten nur offene Studien vor. Die Progression von Tumorleiden bei Vitamin D-Mangel ist nur durch offene Studien belegt. Der höhere Vitamin D-Bedarf bei Schwangeren zur Risikovermeidung wird akzeptiert (Sondersituation). Alle anderen Themenkreise gelten als unsicher und bleiben Gegenstand der Forschung.



Ad 2) Das nordamerikanische Institute of Medicine rät zum Ausgleich eines Vitamin D-Mangels bei allen, auch ungesicherten Risikogruppen. Die Endocrine Society (U.S.A.) lehnt nichtkausale Assoziationen als Risikogruppen ab. Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) gibt keine verbindliche Empfehlung außerhalb der Evidenz-gesicherten Datenlage. Präventive Vitamin D-Gaben werden von allen Fachgesellschaften abgelehnt.

Ad 3) Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie hält an den geltenden Normwertempfehlungen von 20 – 100 ng 25-OH-Vitamin D3/ml Serum fest, orientiert sich jedoch seit Januar 2012 an den Empfehlungen der Endocrine Society (U.S.A.). Die amerikanische Gesellschaft für Endokrinologie (Endocrine Society) definiert 25-OH-Vitamin D3-Werte unter 20 ng/ml als mangelhaft, klassifiziert jedoch einen Bereich von 20 - <30 ng/ml als Defizitbereich. Das staatliche nordamerikanische Institute of Medicine akzeptiert den Defizitbereich von 20 – 30 ng 25-OH-Vitamin D3/ml Serum nicht.

Die französischen Osteologen bezeichnen einen 25-OH-Vitamin D3-Wert von > 25 ng/ml als Status einer ausgeglichenen Knochenbilanz, gemessen am Vitamin D-Spiegel.

Vitamin D-Mangel - Screening (Abb. 32)

Wie zuvor bereits zitiert, lehnen die Leitlinien der Endocrine Society ein generelles Vitamin D-Mangel-Screening ab. Die Leitlinien empfehlen ein Screening bei allen Risikopatienten. Die Gruppe der Risikopatienten ist in Abbildung 32 aufgezählt:

Vitamin-D Screening 32

Nur bei Risiko-Patienten !

- Rachitis
- Osteomalazie
- Osteoporose
- Nieren-Insuffizienz
- Leber-Fehlfunktion
- Malabsorption
- Schwangere
- Übergewicht (BMI > 30)
- Granulomatöse Erkrank.
- Medikamente (Vit.D metab)
- Auffällige Infektneigung
- Autoimmun-Erkrankungen
- Tumor-Erkrankungen
- Genet. Tumor-Belastung
- Diabetes mellitus
- Fertilitäts-Einschränkung

Keine präventive Vit. D Gabe !

Guidelines, Endocrine Society USA (2011)

Das Institute of Medicine schließt in seinen Risikoempfehlungen auch unsichere Datenlagen ein (Abb. 33) und empfiehlt, bei allen zitierten Risikogruppen auf einen adäquaten Vitamin D-Status zu achten.

Adäquat. Vit.D-Status bei Risiko-Patienten 33

Statement des Institute of Medicine (IOM):

Bei allen Risiko-Patienten, auch bei ungesicherter Kausalität (z.B. neuropsychologische Erkrankungen) auf adäquaten Vit.D-Status achten.

Aloia, J., J Clin Endocrinol Metab 96, 2987 (2011)

Die neuen Erkenntnisse der Vitamin-D-Wirkungen klassifizieren einen Vitamin-D-Mangel als multiples Gesundheitsrisiko. Die Risiko-Vermeidungs-Strategie erfordert die Messung des 25-(OH)-D3-Spiegels im Serum. (Abb. 34)

Vit.D – Risiko-Strategie 34

- **Vitamin-D-Mangel ist ein multiples Gesundheits-Risiko**
- **Die Risiko-Erkennung erfordert: 25-(OH)-Vit.D3 – Messung im Serum**

Vitamin D-Bedarf (Abb. 35)

Die aktuellen Leitlinien der Endocrine Society (U.S.A.), Juli 2011) definieren den Vitamin D-Bedarf wie folgt (Abb. 35):

Vitamin-D Bedarf 35

Kinder:	0 – 1 Jahr	400 IE Vitamin D3 / die
Kinder:	> 1 Jahr	600 IE Vitamin D3 / die
Schwangere:		600 – 1500 IE Vitamin D3 / die
Erwachsene:	19 – 50 Jahre	600 IE Vitamin D3 / die
Erwachsene:	> 50 Jahre	600 - 800 IE Vitamin D3 / die

Guidelines, Endocrine Society USA (2011)

Abbildung 36 stellt die leitliniengerechten (Endocrine Society) Vitamin D-Substitutionsempfehlungen vor.

Die Vitamin D-Mangel-Situation in Deutschland entspricht überwiegend einem leichten Mangel mit Vitamin D3-Werten über 10 ng/ml, aber unter 20 ng/ml. In diesen Fällen liegen sie mit einer Substitution von 1000 IE Vitamin D3 /die bei Erwachsenen immer richtig, es sei denn, es liegt ein Malabsorptionssyndrom vor.

Vitamin-D Substitution		36
Kinder 0 – 1 Jahr	2.000 IE Vit.D3 / die (oder: siehe 1 – 18 Jahre)	
Kinder 1 – 18 Jahre	50.000 IE Vit.D3 1 x / Woche, über max. 6 Wochen, danach: 400 – 1.000 IE Vit.D3 / die	
Erwachsene	50.000 IE Vit.D3 1 x / Woche, über max. 8 Wochen, danach: 1.500 – 2.000 IE Vit.D3 / die	
<p>Beachten: Adipöse und Patienten mit Malabsorption benötigen 2 bis 3fach höhere Dosen.</p> <p>Kontrollen: Calcium i.S., Kreatinin i.S., 25-OH-Vit.D3 i.S.</p>		
Guidelines, Endocrine Society USA (2011)		

Vitamin-D3 ist um 80% effektiver als Vitamin-D2 den 25(OH)-Vit.D3-Spiegel anzuheben. (Heaney, R. et al, J Clin Endocrinol Metab 96, 447 (2011).

Die Substitutionsempfehlungen (Abb. 36) sind nicht praxisnah und berücksichtigen in dieser Form weder das nachgewiesene Vitamin D-Defizit noch das Körpergewicht des Patienten. Ich darf Ihnen deshalb die niederländische Formel nach van Groningen (Abb. 37) empfehlen. Nach dieser Formel können Sie leicht die Vitamin D-Gesamt-Loadingdosis ermitteln. Die Anpassung auf die Erhaltungsdosis kann nach 6 Wochen erfolgen.

Berechnung: Vit.D Loading Dosis

37

Loading-Dosis Vit.D3 (IE) =

$$40 \times (75 - C) \times \text{Körpergew.}$$

$$C = \text{Konz (Vit.D3 i.S. nmol/l)}$$

van Groningen, L. et al., Eur J Endocrinol 162, 805 (2010)

Abb. 38 dient als Hilfe zur Orientierung der Vitamin-D Einheiten.

Einheiten zu Vit.D3

38

$$10 \text{ ng } 25\text{-OH-Vit.D3} / \text{ml} = 25 \text{ nmol} / \text{l}$$

$$1 \text{ IE Vit.D3} = 25 \text{ ng} = 0,025 \text{ } \mu\text{g}$$

$$1 \text{ } \mu\text{g Vit.D3} = 40 \text{ IE}$$

$$1 \text{ mol Vit.D3} = 384,6 \text{ g}$$

Abbildungsverzeichnis

Funktion und Bedeutung der ubiquitären, nicht-calcium-reg. VDR

- Abb. 1 Vitamin D – Bedeutungswandel
- Abb. 2 Funktion und Bedeutung der ubiquitären VDR
- Abb. 3 Kardinalia - ubiquitäre VDR
- Abb. 4 VDR – Regulation der Haut
- Abb. 5 Psoriasis-Behandlung mit Vitamin D
- Abb. 6 VDR-Mutation und Alopecia totalis
- Abb. 7 Haarfollikel – Zyklus
- Abb. 8 VDR-Aktionen im Haarfollikel
- Abb. 9 Angeborene und adaptive Immunität
- Abb. 10 Tuberkulose: Höhen Sonne und Ernährung
- Abb. 11 Vitamin D-Rezeptor und Monocyten
- Abb. 12 Dendritische Zellen
- Abb. 13 VDR und dendritische Zellfunktion
- Abb. 14 VDR, Immunsystem und menschliche Gesundheit
- Abb. 15 Vitamin D und Infektionskrankheiten
- Abb. 16 Vitamin D und Autoimmunerkrankungen
- Abb. 17 Vitamin D und Zellzyklus
- Abb. 18 VDR-regulierte Gene in Krebszellen
- Abb. 19 DMBA-induzierte Tumorbildung bei VDR-Defekt
- Abb. 20 VDR-Wirkungen bei malignen Tumoren
- Abb. 21 VDR-Versagen bei malignen Tumoren
- Abb. 22 Vitamin D-Mangel und Myopathie
- Abb. 23 Sarkopenie bei Vitamin D-Mangel
- Abb. 24 Myogen-Differenzierung
- Abb. 25 VDR und kardiovaskuläres System
- Abb. 26 Vitamin D-Mangel und Fertilität
- Abb. 27 Vitamin D-Mangel und Schwangerschaft
- Abb. 28 VDR und Glucose-Homöostase
- Abb. 29 VDR und Hirnentwicklung
- Abb. 30 Zusammenfassung (Update 2012)
- Abb. 31 Klinische Relevanz / pleiotrope Vitamin D-Wirkung
- Abb. 32 Vitamin D-Screening
- Abb. 33 Risiko-Screening (IOM)
- Abb. 34 Vitamin D Risiko-Strategie
- Abb. 35 Vitamin D-Bedarf
- Abb. 36 Vitamin D-Substitution
- Abb. 37 Berechnung Vitamin D-Loadingdosis
- Abb. 38 Einheiten zu Vitamin D3