



Die im Vortrag gezeigten Laborbefunde dienen der
Verdeutlichung der fachlichen Inhalte.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass entsprechende
Laboranalysen auch von anderen Labors durchgeführt
werden und dass die Indikationsstellung für Labordiagnostik
ausschließlich durch den Behandler
oder das Krankenhaus erfolgt.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Referent erklärt, dass zu den Inhalten der Veranstaltung kein Interessenkonflikt vorliegt.



Regulation des Vitamin-D-Haushaltes – Die besondere Rolle des FGF23/Klotho-Systems

Prof. Dr. Berthold Hocher

IMD Berlin

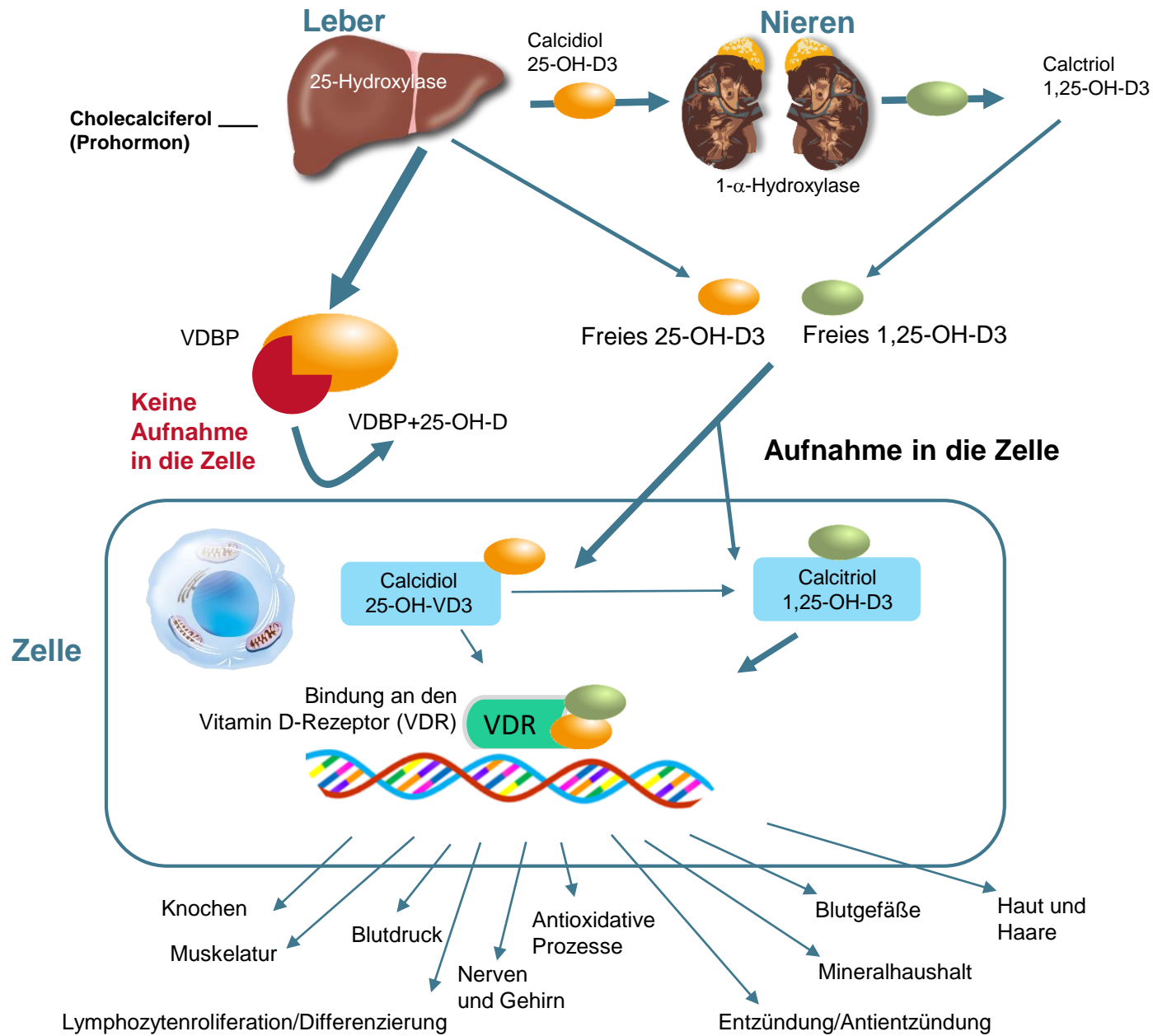
Department of Medicine (Nephrology/Endocrinology/Rheumatology), University Medical Centre Mannheim, University of Heidelberg

Department of Basic Medicine, Medical college of Hunan Normal University, Changsha, China

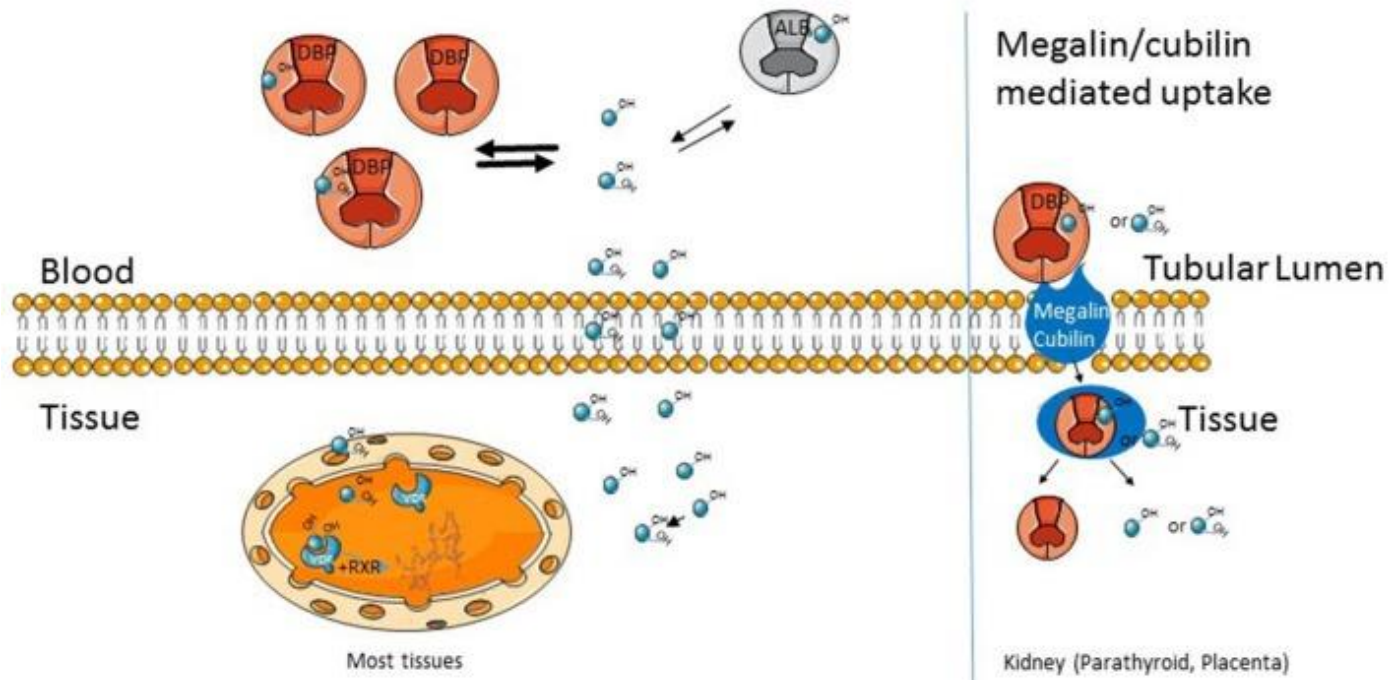
Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha, China

Regulation des Vitamin-D-Haushaltes – Die besondere Rolle des FGF23/Klotho-Systems

- **Das Vitamin D – PTH- FGF23/Klotho- System**
- Die medizinische Bedeutung von FGF-23
- Medikamente, Lebensstil, Ernährung und FGF23
- Erweiterte Laboranalytik des Vitamin-D-Stoffwechsels

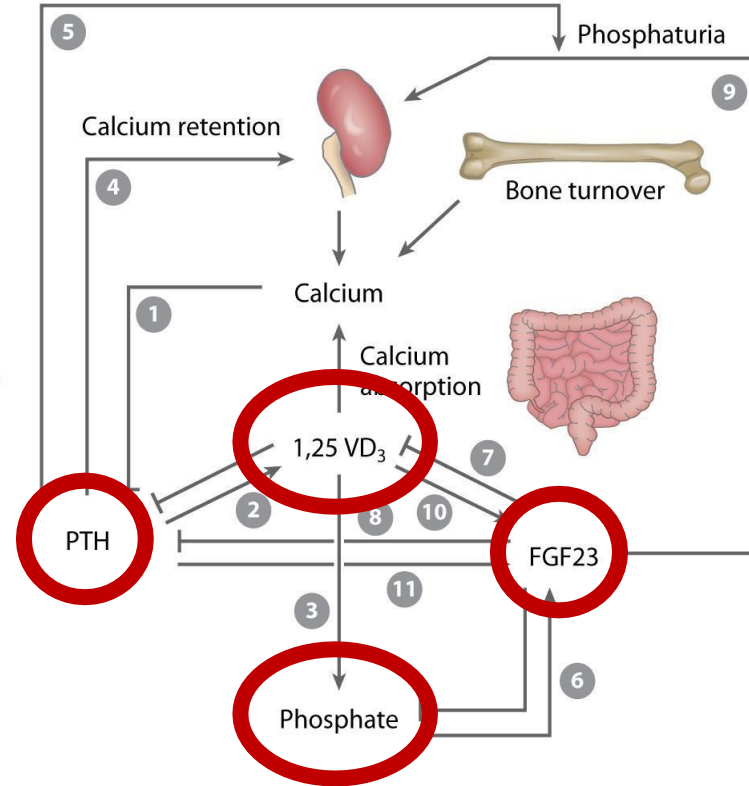
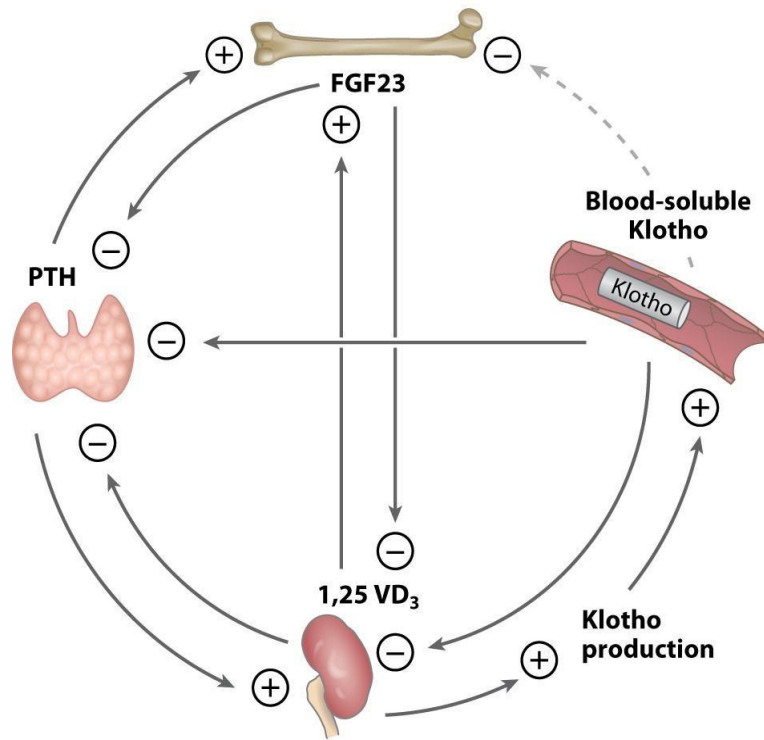


The Free Vitamin 25(OH)D Hypothesis

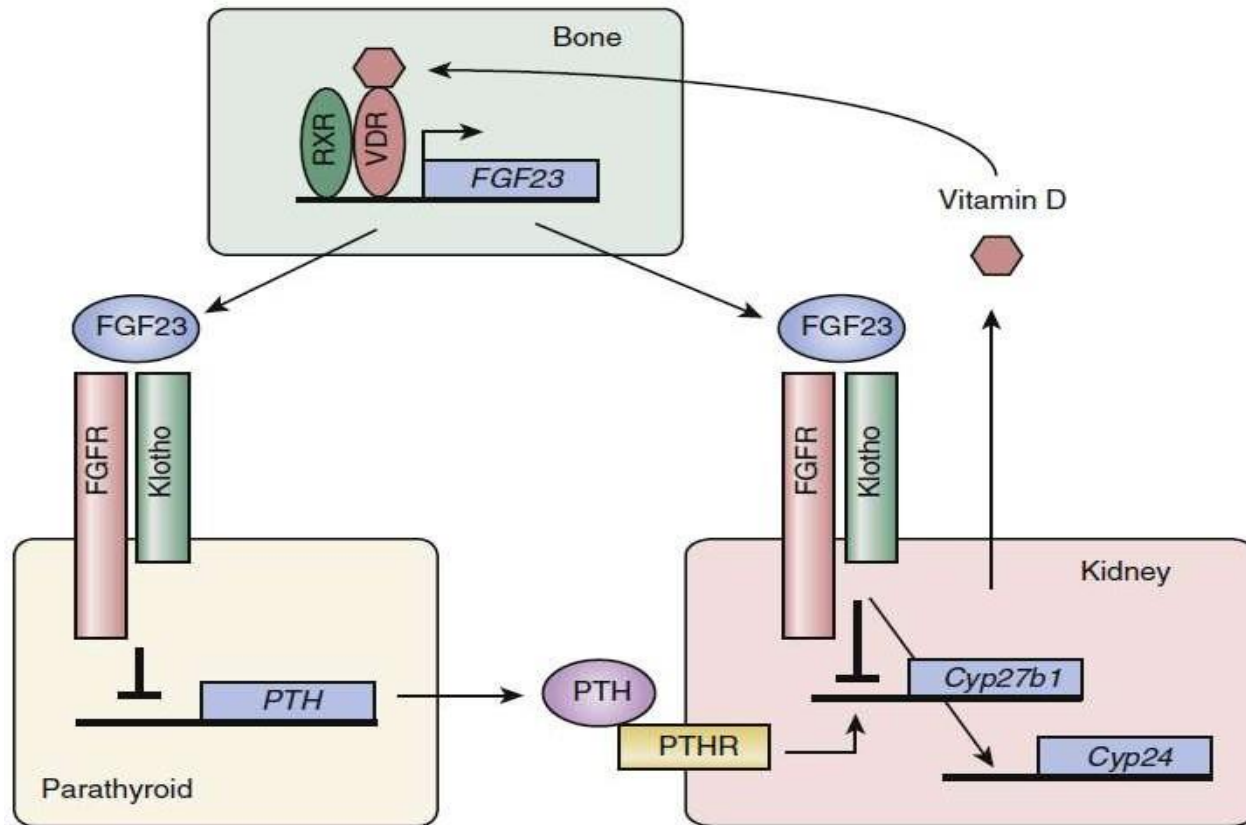


The Free Vitamin D hypothesis. As noted in the text, vitamin D (OH) metabolites are bound to D Binding Protein (DBP) and to a lesser extent albumin in the circulation. These cross the cell membrane as the free (unbound) metabolite in most tissue. However, In the kidney, parathyroid gland, and placenta, the megalin/cubilin complex can transport bound D (OH) metabolites into cells.

FGF-23 und Ca/P-Stoffwechsel



FGF-23- PTH- VitD3 axes

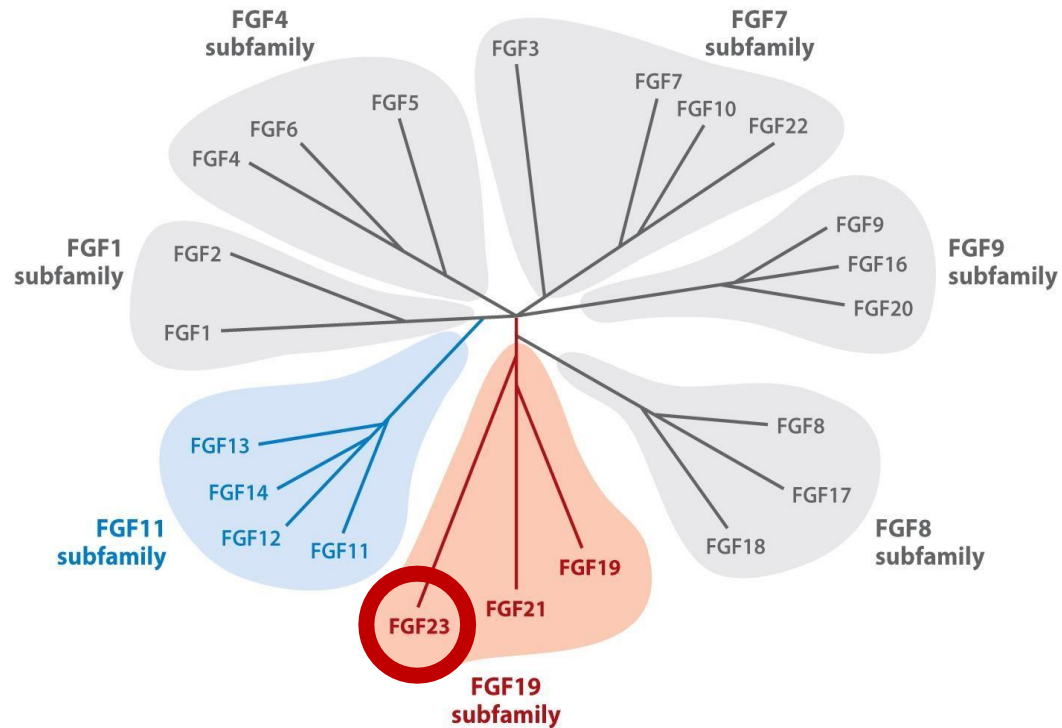


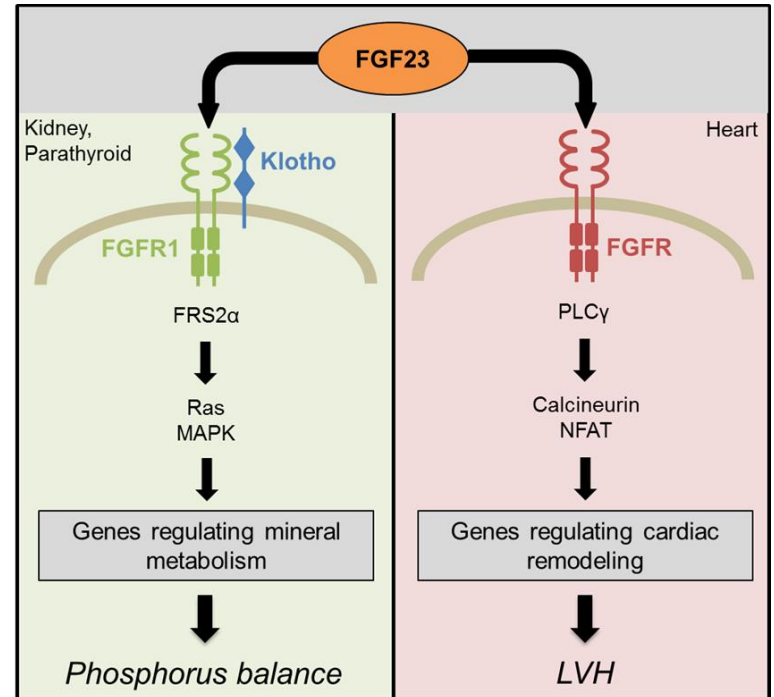
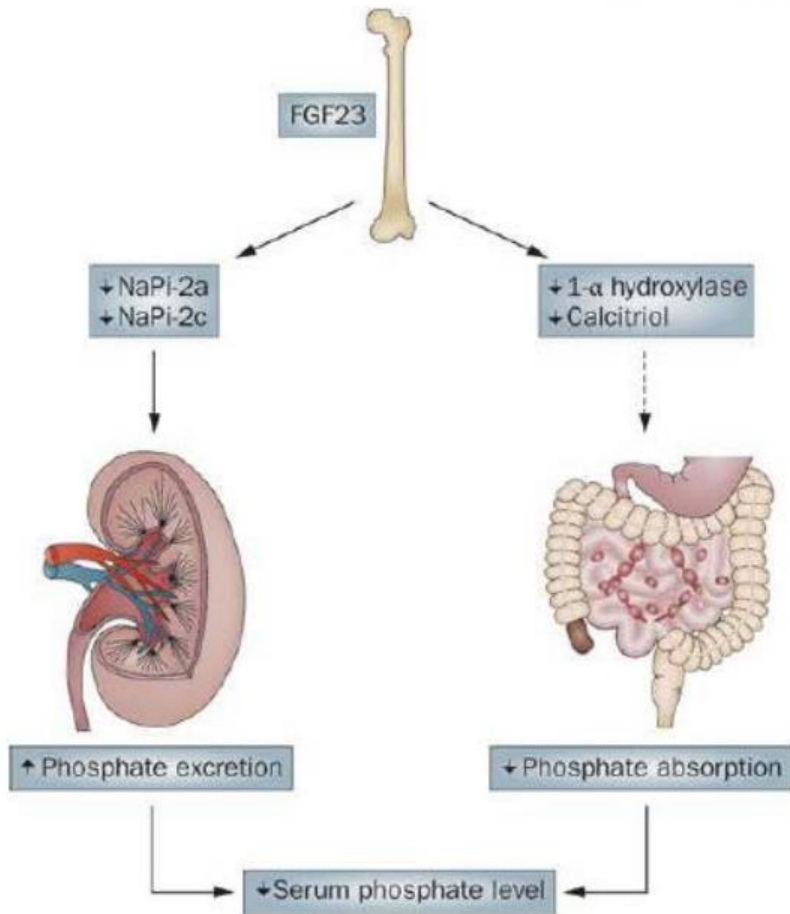
- **25(OH) Vit D und 1, 25(OH) Vit D sind Bestandteile eines rückgekoppelten endokrinen Regelkreises**
- **Neben 25(OH) Vit D und 1, 25(OH)₂ Vit D sind FGF23 und PTH die wichtigsten Elemente dieses Regelkreises**

Regulation des Vitamin-D-Haushaltes – Die besondere Rolle des FGF23/Klotho-Systems

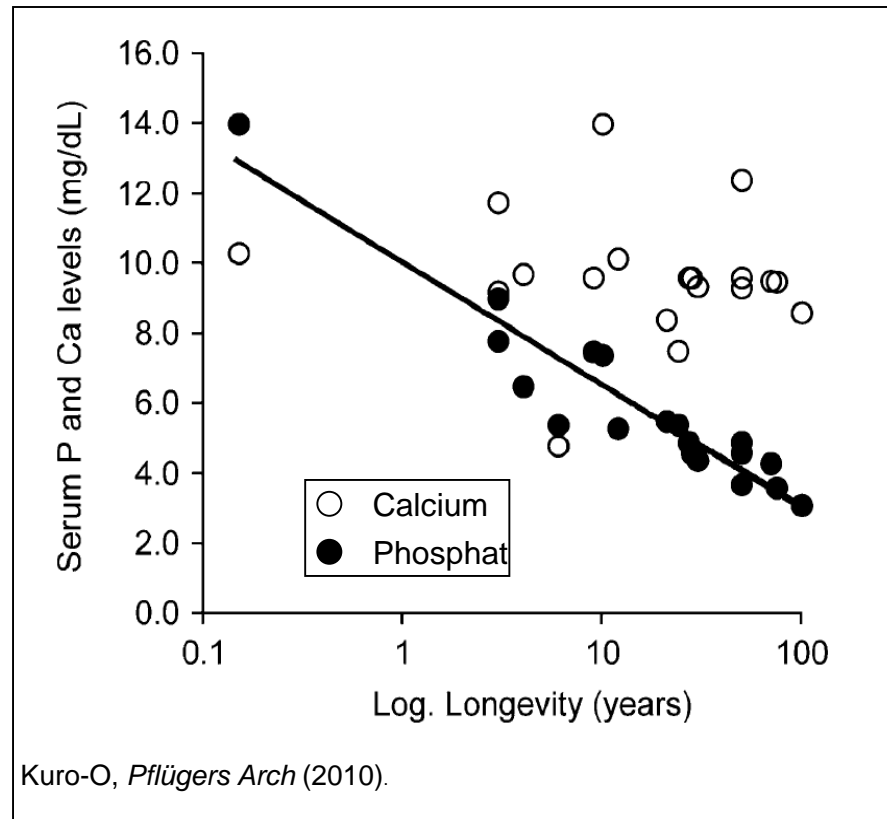
- Das Vitamin D – PTH- FGF23/Klotho- System
- **Die medizinische Bedeutung von FGF-23**
- Lebensstil, Ernährung und FGF23
-
- Genetik des Vitamin-D-Stoffwechsels
- Epigenetik und Vitamin-D-Stoffwechsel
- Erweiterte Laboranalytik des Vitamin-D-Stoffwechsels

Fibroblast Growth Factor Familie





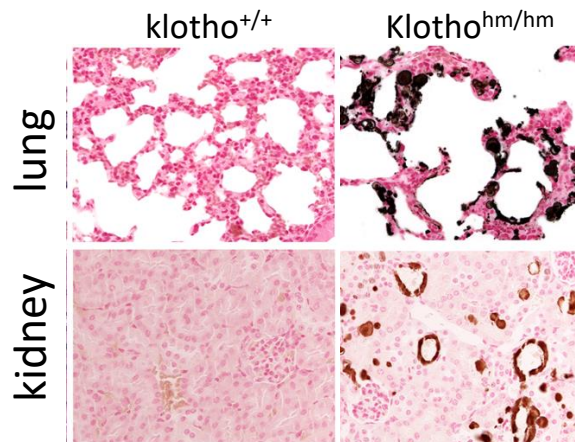
Life span and serum phosphate level in mammals



Klotho- and/or FGF23 deficiency results in extremely high 1,25 (OH)₂ VitD and dramatically accelerated aging



Suga et al., *Am J Respir Cell Mol Biol* (2000)



soft tissue calcification

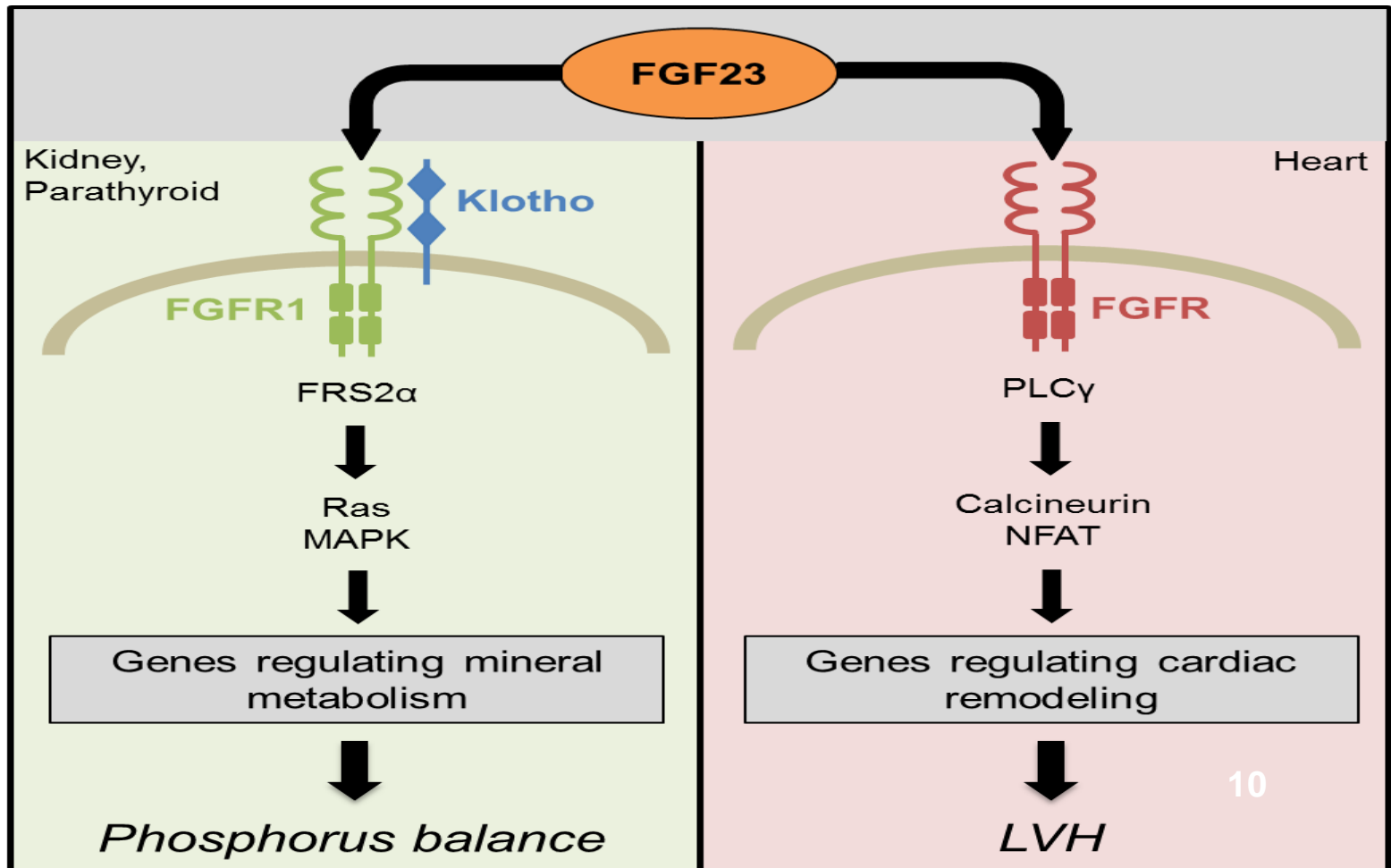
- **hypercalcitriolemia**
 - **hyperphosphatemia**
 - lung emphysema
 - fibrosis
 - arteriosklerosis
 - acidosis
 - **infertility**, hypogonadism
 - **muscle and skin atrophy**
 - **osteopenia/osteoporosis**
 - endothelial dysfunction
 - impaired angiogenesis
 - sick sinus syndrome
 - anemia
 - deafness
 - **motoneuron degeneration**
 - **Parkinson's disease**
 - **cognitive deficits**
- dramatically shortened life span**

Table 1. Changes in serum levels of Pi, Ca and vitamin D by various interventions that rescue Klotho- and/or fibroblast growth factor 23 (FGF23)-deficient mice

Interventions	Serum levels		
	Pi	Ca	Vitamin D
Low Pi diet	↓	↑	↑
Npt2a knockout	↓	↑	↑
Cyp27b1 knockout	↓	↓	↓
VDR knockout	↓	↓	↑
Vitamin D-deficient diet	↓	↓	↓

FGF23 und kardiale FGF-Rezeptoren

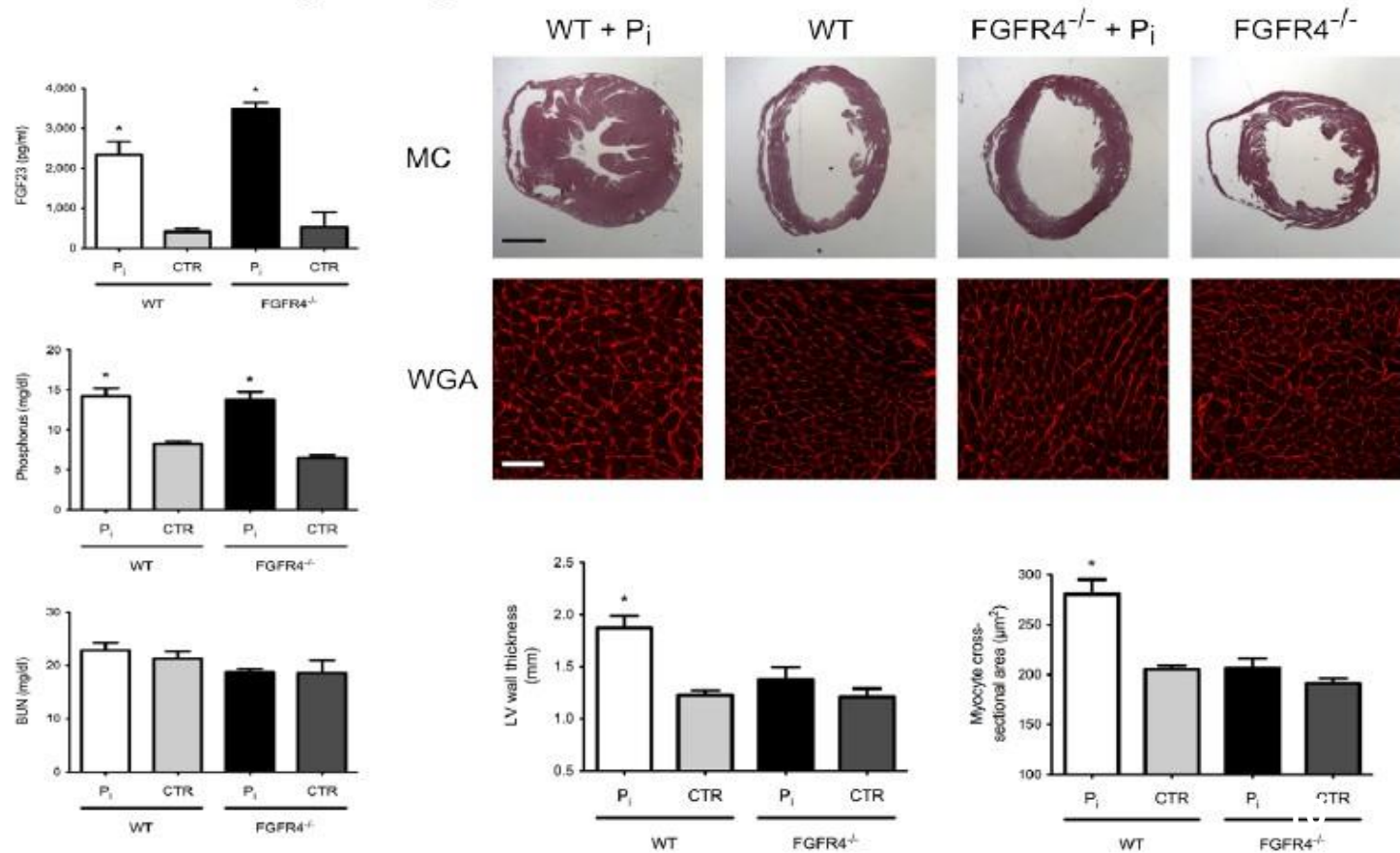
Grabner et al., Cell Metab. 2015 Dec 1;22(6):1020-32



FGF23 und FGF-Rezeptor-4

Grabner et al., Cell Metab. 2015 Dec 1;22(6):1020-32

FGFR4 knockout mice are protected from high phosphate diet-induced LVH



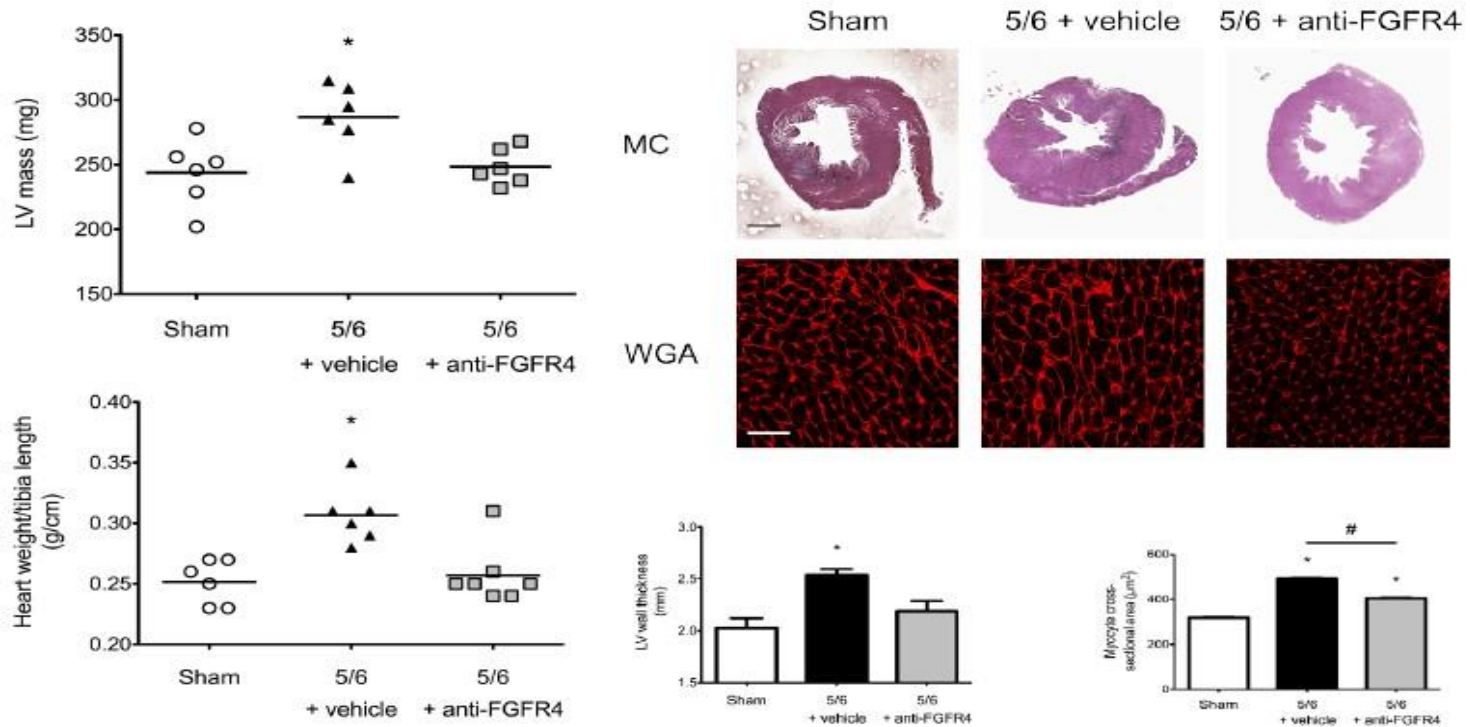
2% phosphorus diet for 12 weeks according to Hu et al.
J Am Soc Nephrol. 2014 Oct 17 [Epub ahead of print]

*P < 0.05 when compared to WT CTR
N = 4 – 11 animals per group

FGF23 und FGF-Rezeptor-4

Grabner et al., Cell Metab. 2015 Dec 1;22(6):1020-32

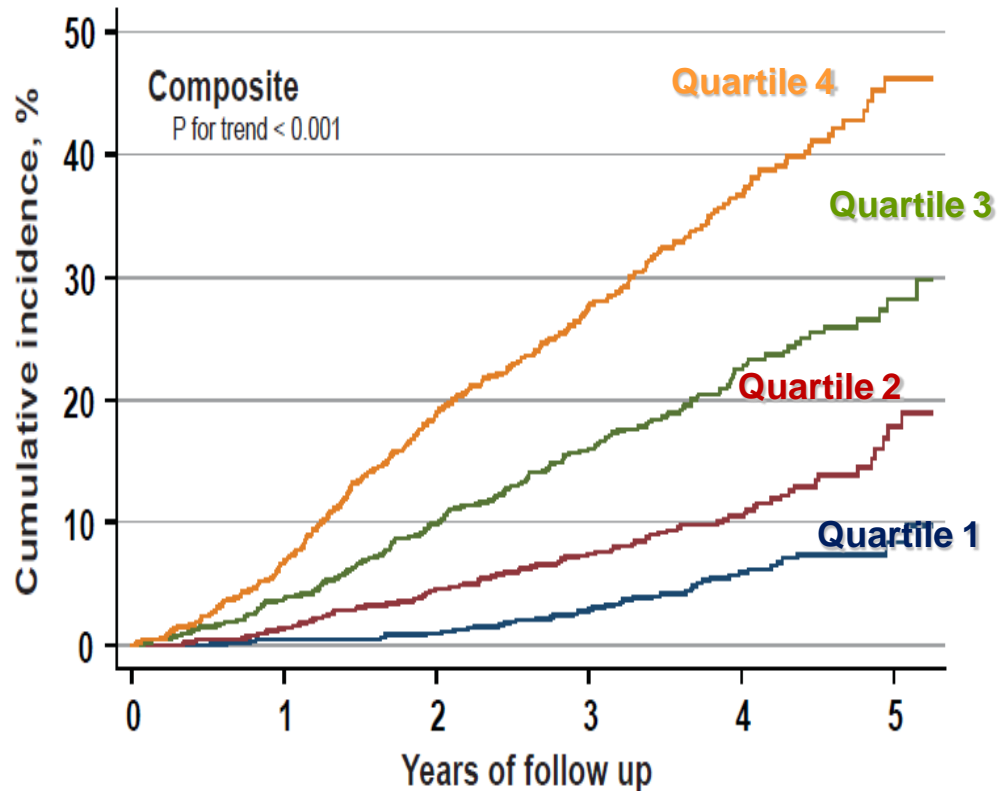
FGFR4 blockade attenuates LVH in the 5/6 nephrectomy rat model of CKD



anti-FGFR4, i.p., 25 mg/kg every 3 days for 14 days

N = 6 – 8 animals per group
*P < 0.05 when compared to sham

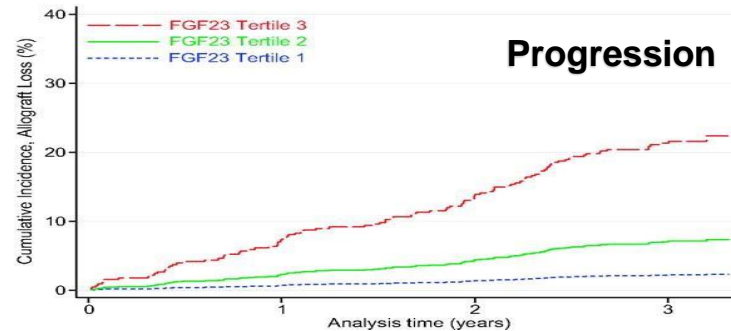
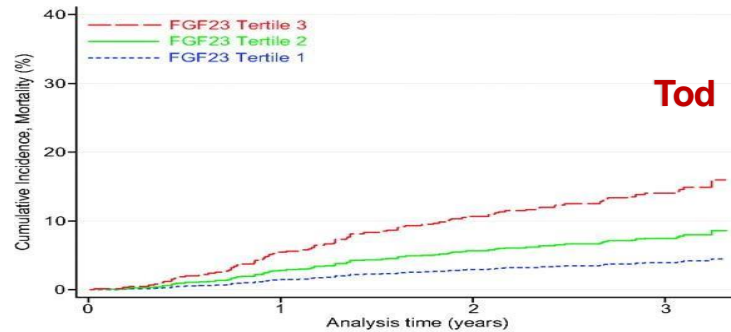
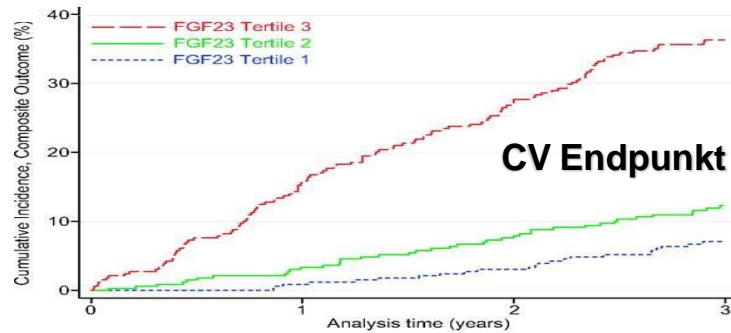
FGF-23 und **Mortalität** bei CKD



Chronic
Renal
Insufficiency
Cohort

3.879 Patienten
CKD Stadium 1-4
3,5 Jahre [median]
follow-up

FGF-23 und **Mortalität** bei CKD

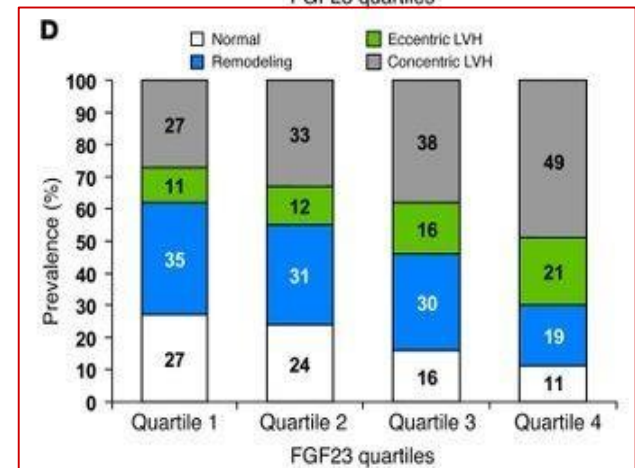
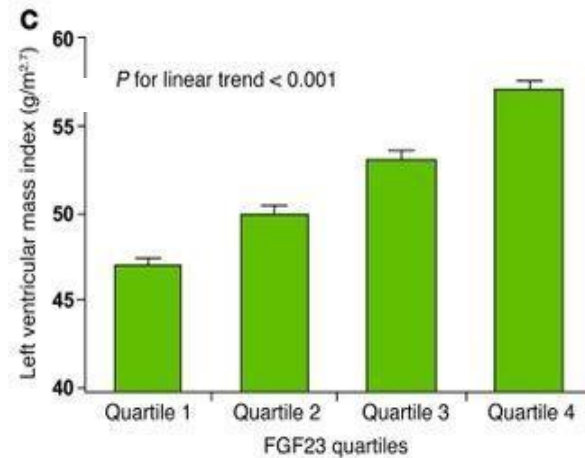
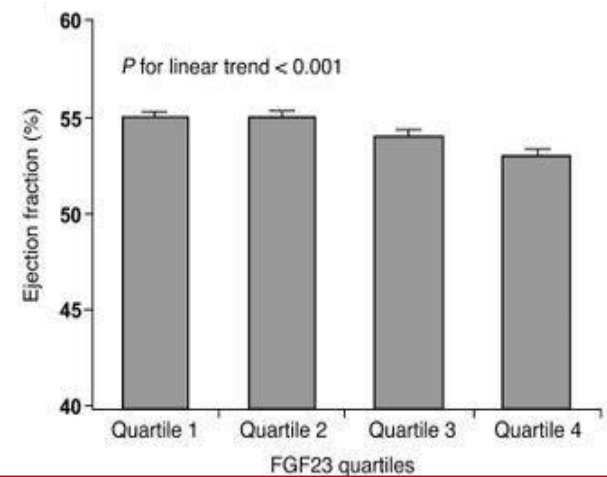
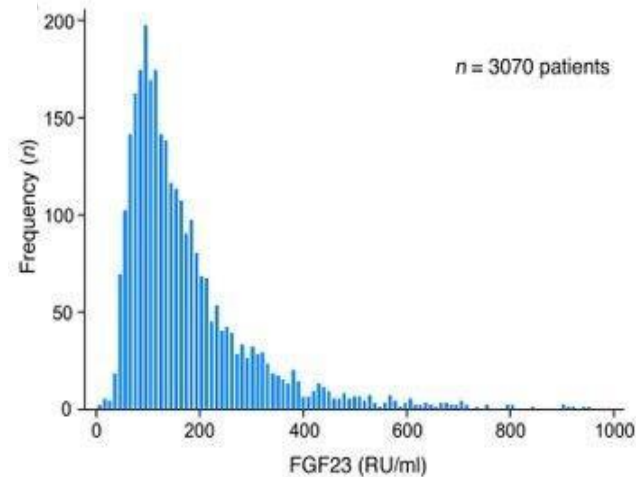


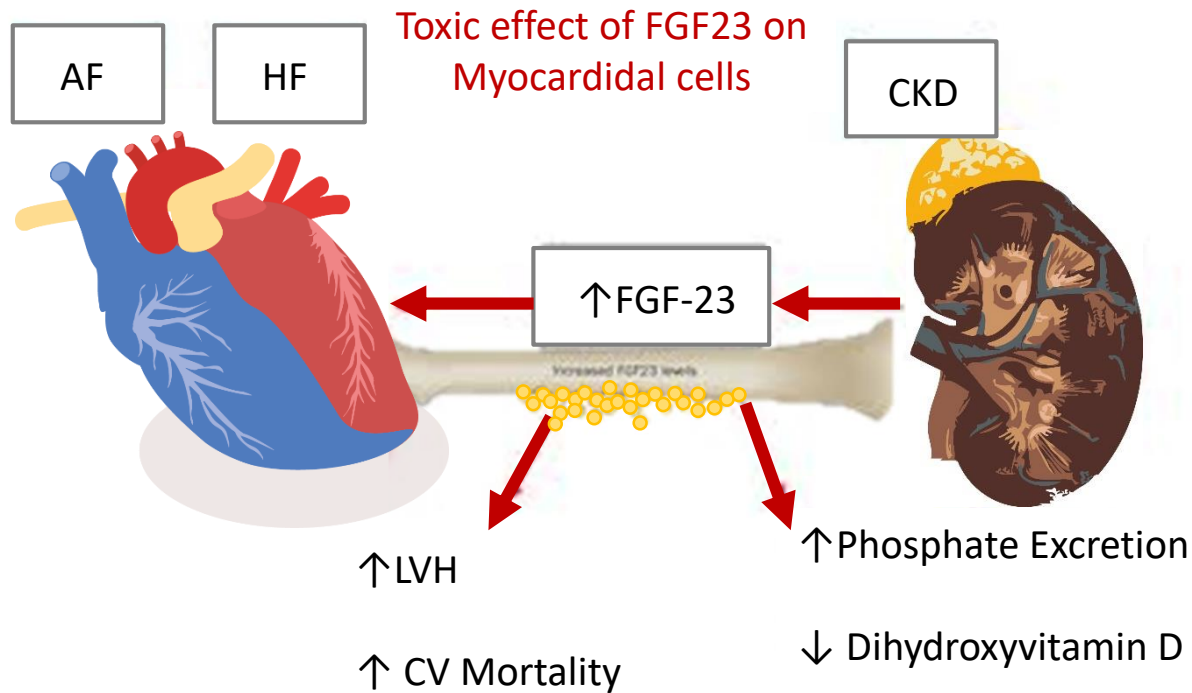
984 Patienten
37 [35-39] Monate nach
Nierentransplantation

FGF-23 und LV-Hypertrophie

Chronic
Renal
Insufficiency
Cohort

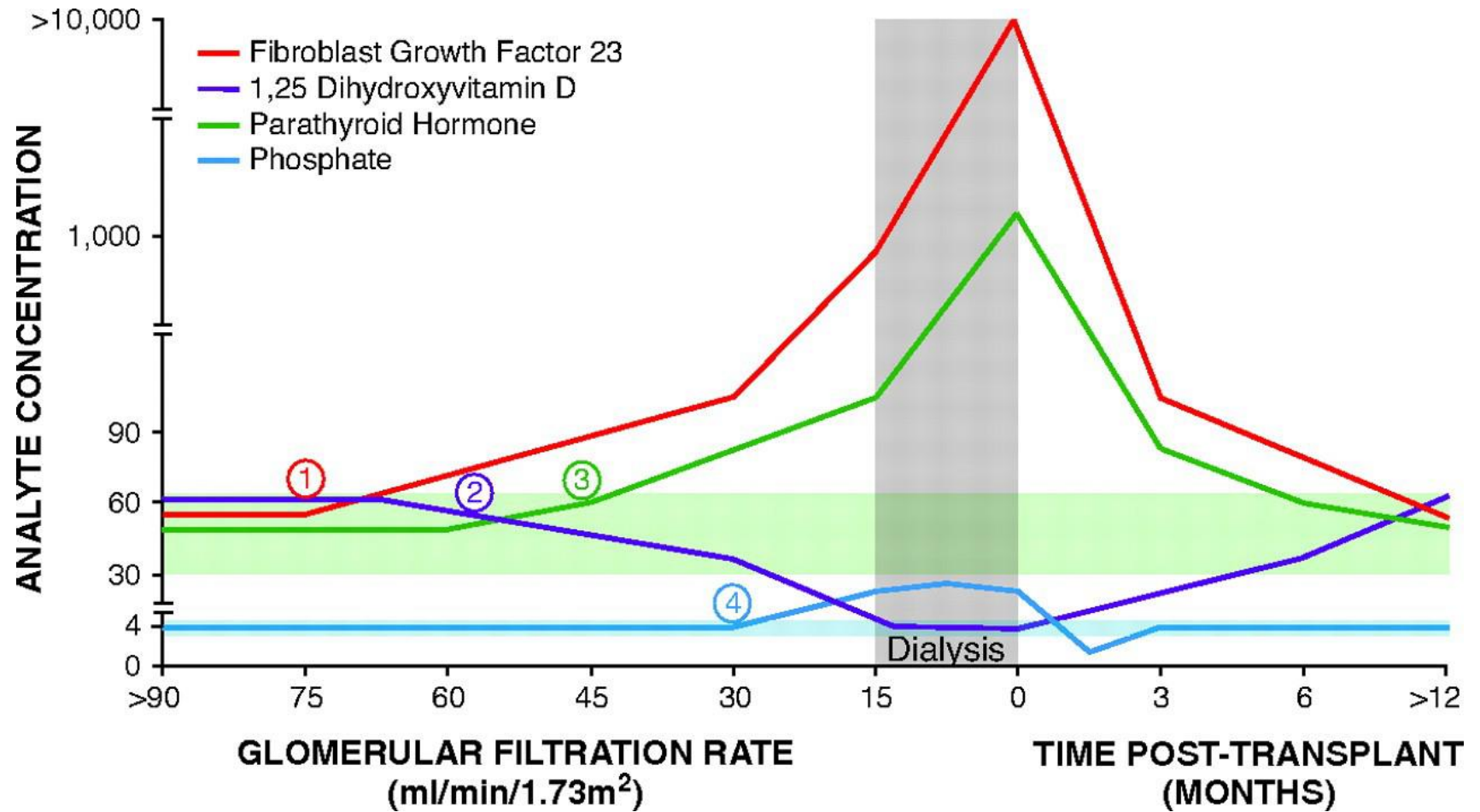
3.070 Patienten
CKD Stadium 1-4



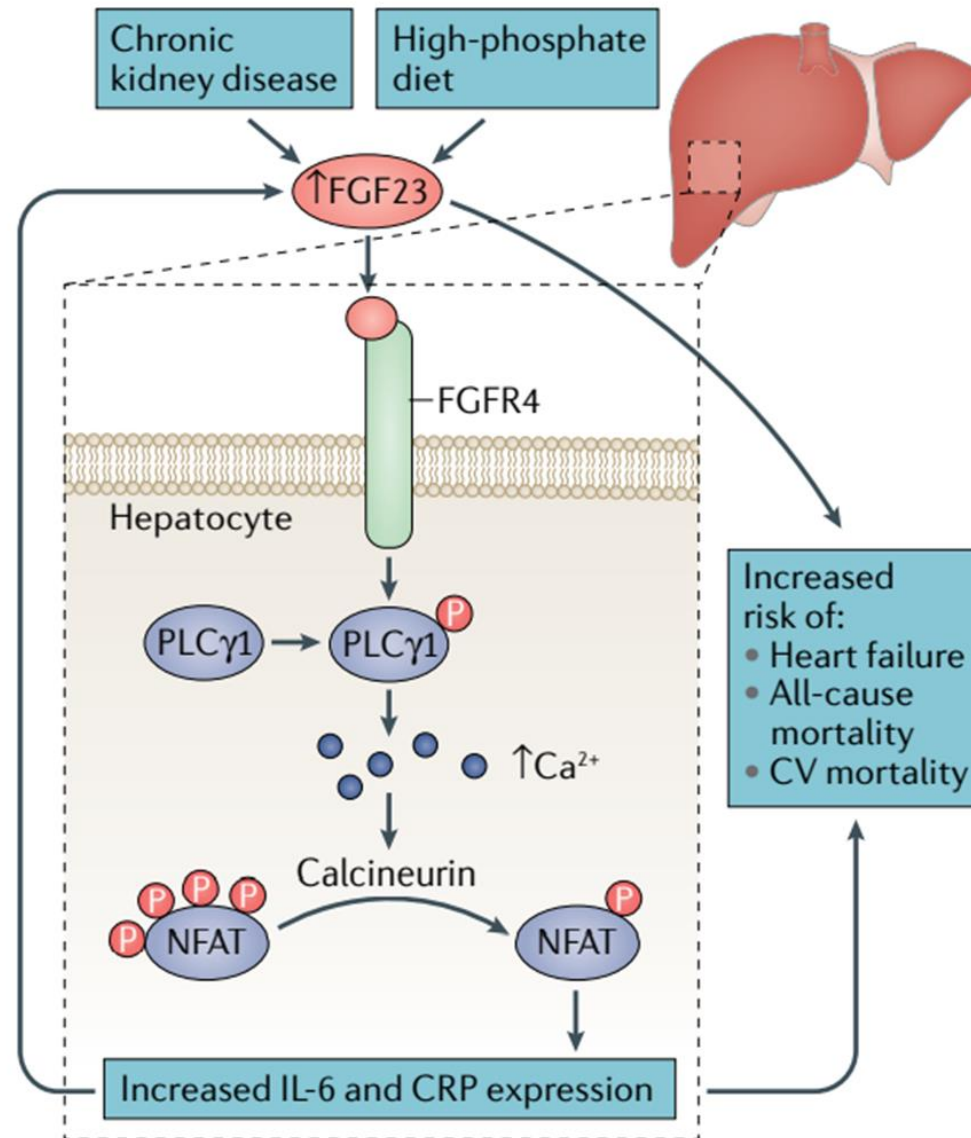


FGF-23 ist assoziiert mit:

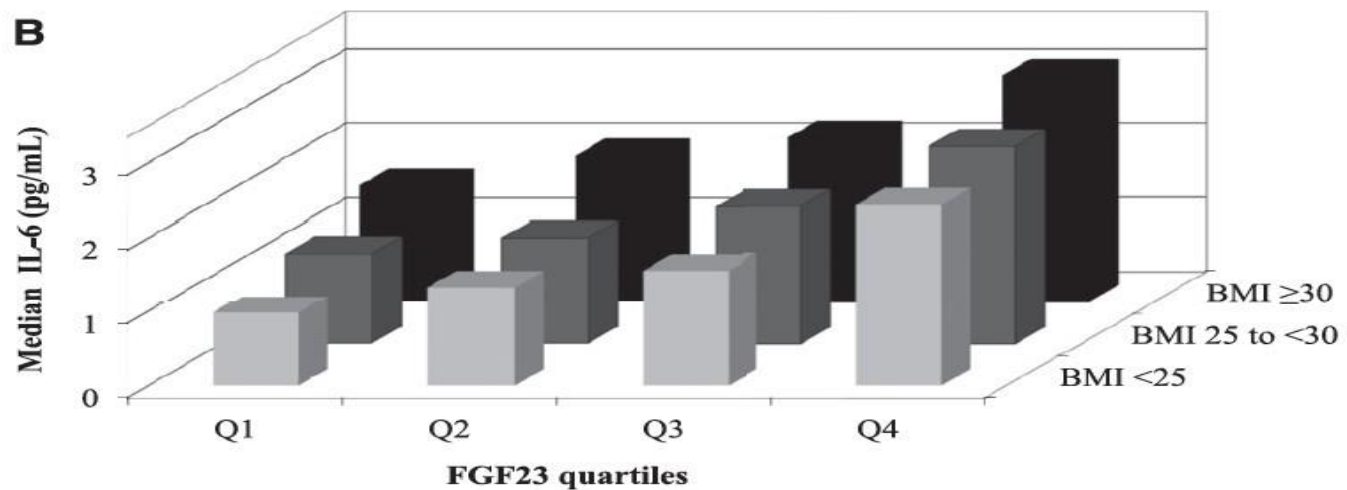
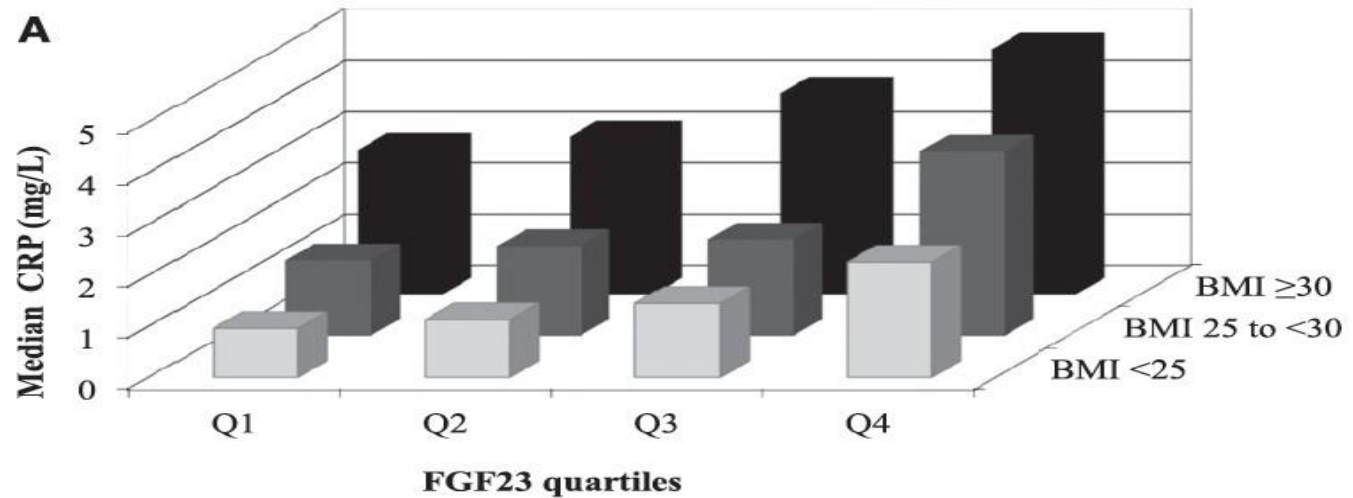
- Plötzlichen Herztod
- LVH und Herzinsuffizienz
- Koronare Herzerkrankung
- Cerebrovaskuläre Erkrankung
- Periphere Verschlusskrankheit



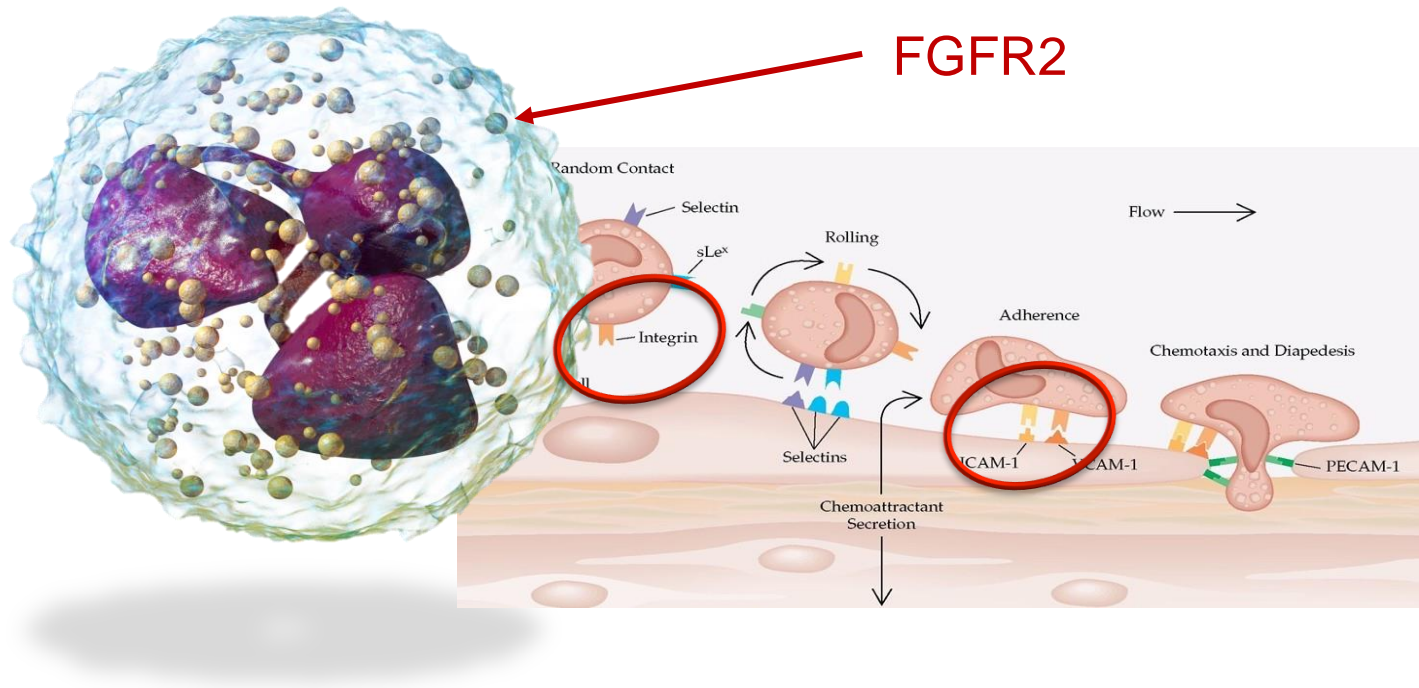
FGF-23 und Inflammation



FGF23 and inflammation

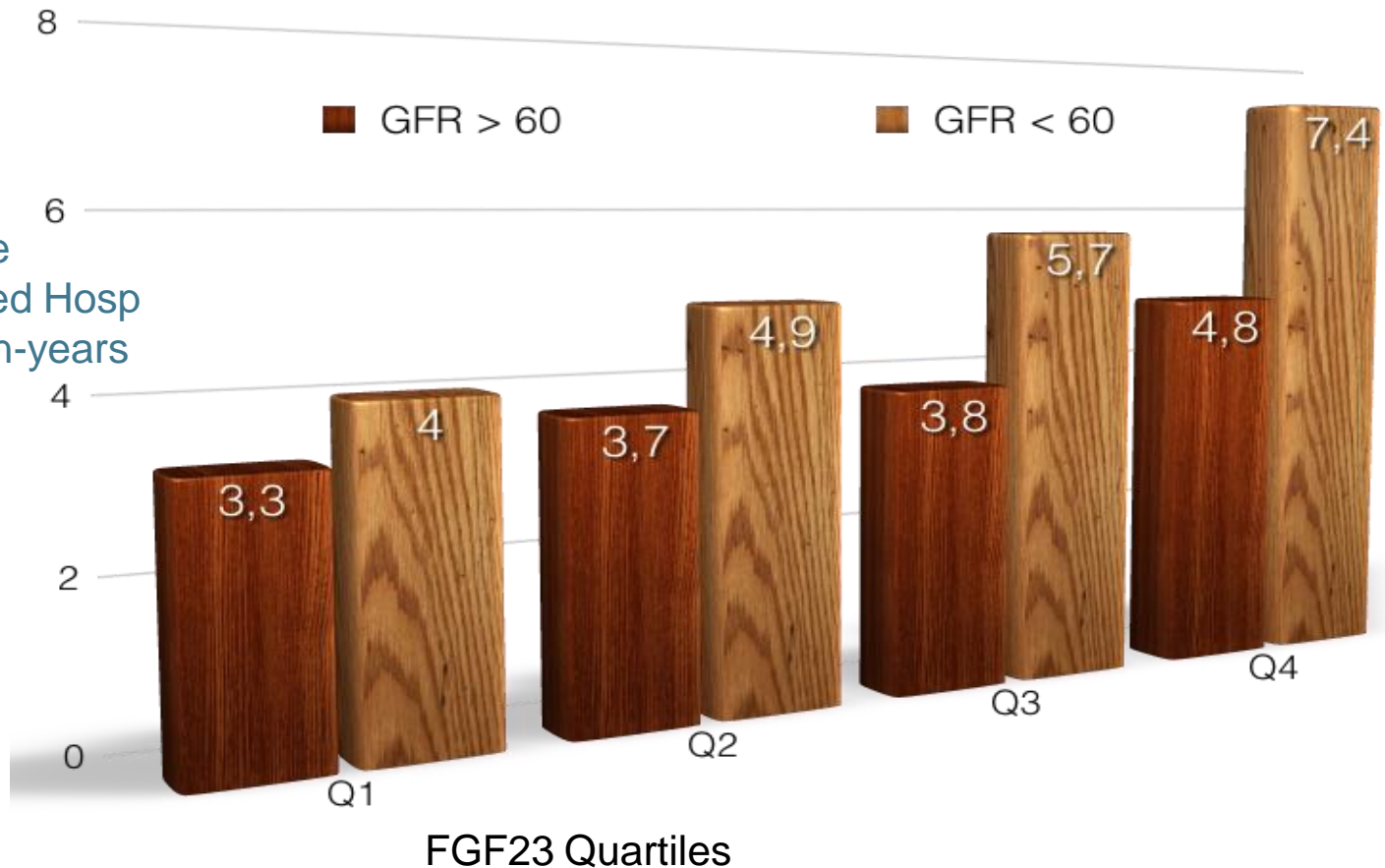


Klotho independent effect FGF23: neutrophils



FGF23 and Infections

- Incidence Rate
- Infection-related Hosp
- per 100 person-years



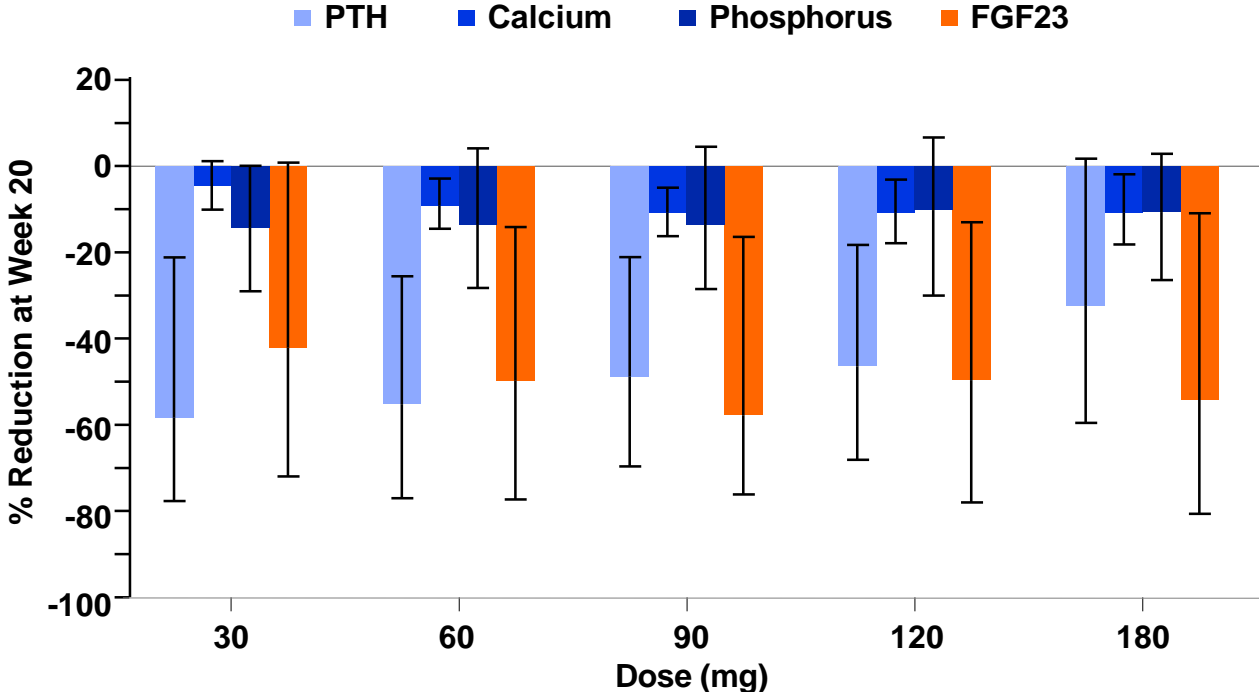
- **FGF23 ist einer der wichtigsten Faktoren des kardiovaskulären Alterns**
- **FGF23 ist kausal beteiligt an der Entstehung schwerwiegender Herzerkrankungen**
- **FGF23 ist ein Entzündungsmediator**
- **FGF23 reguliert die Vitamin D Synthese**

Regulation des Vitamin-D-Haushaltes – Die besondere Rolle des FGF23/Klotho-Systems

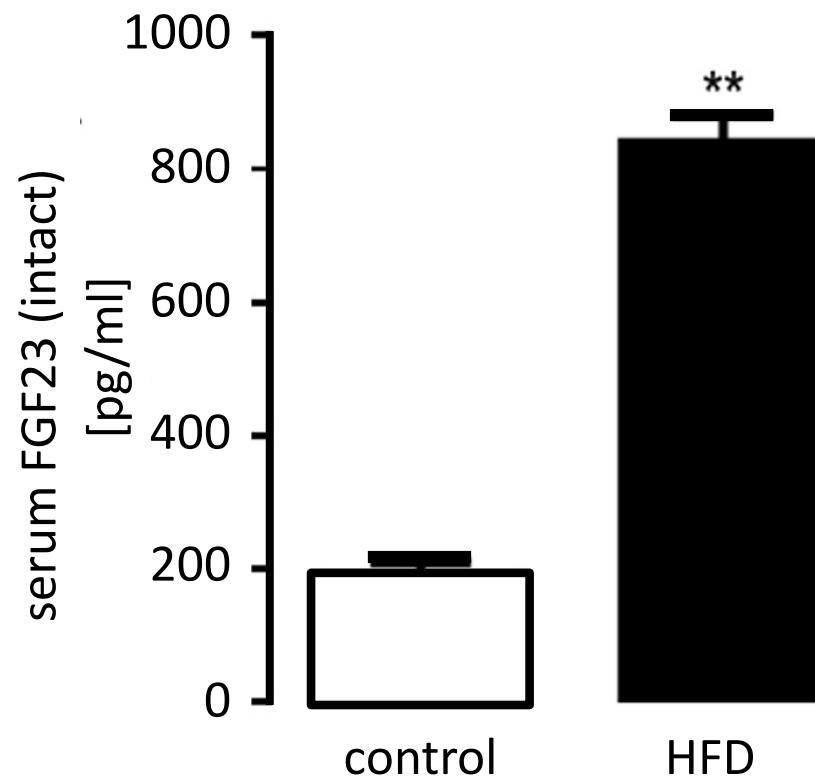
- Das Vitamin D – PTH- FGF23/Klotho- System
- Die medizinische Bedeutung von FGF-23
- **Medikamente, Lebensstil, Ernährung und FGF23**
- Erweiterte Laboranalytik des Vitamin-D-Stoffwechsels

Cinacalcet als FGF23-Antagonist

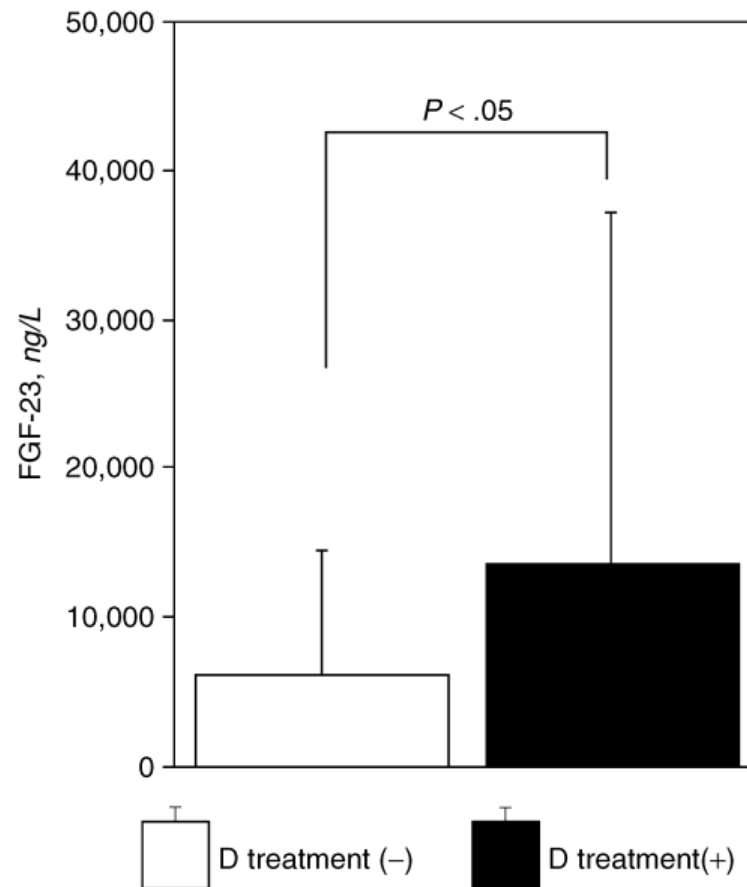
Moe et al., Circulation. 2015 Jul 7;132(1):27-39



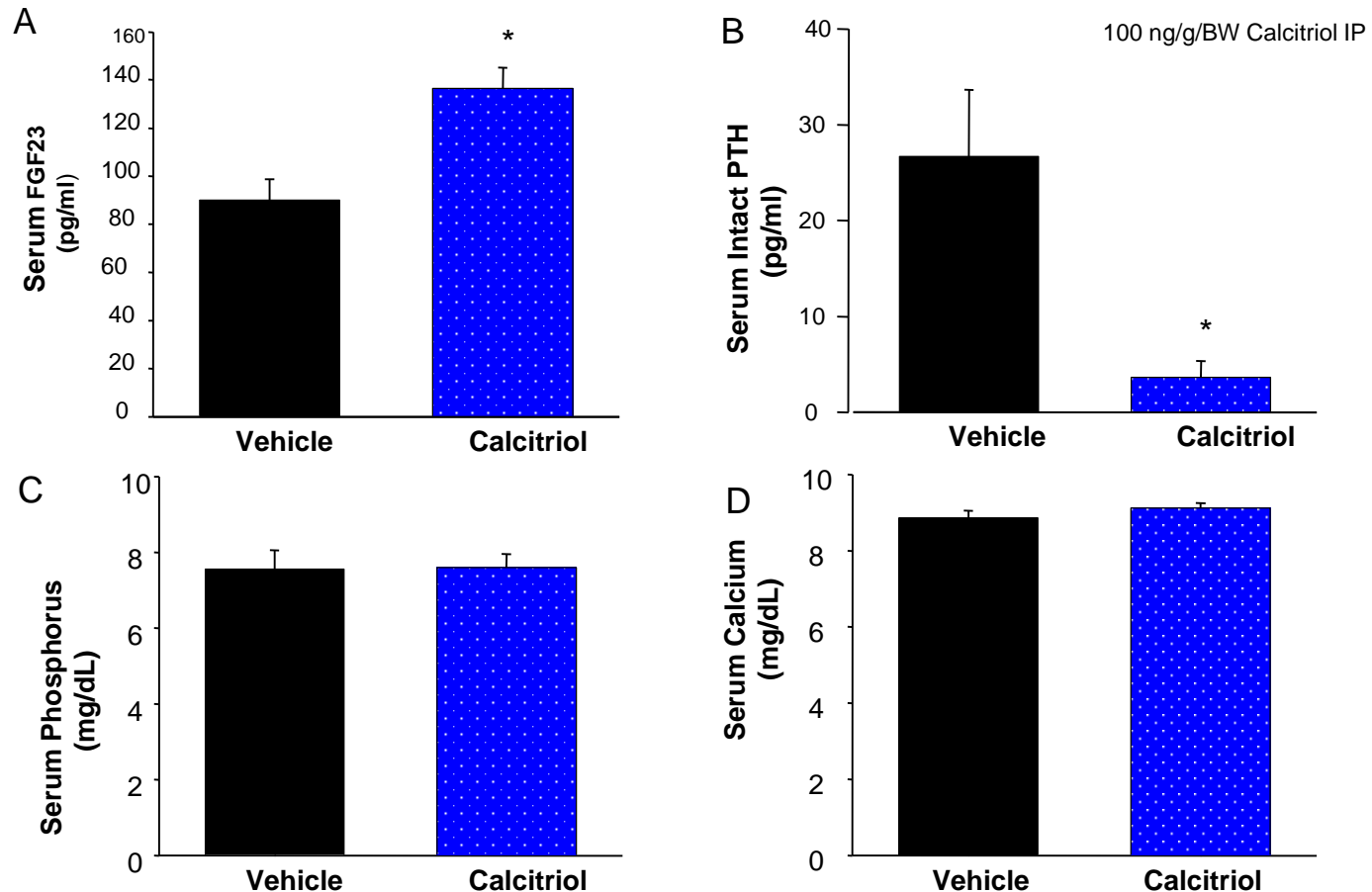
A high-fat diet stimulates fibroblast growth factor 23 formation in mice through TNF α upregulation Nutrition and Diabetes (2018) 8:36
DOI 10.1038/s41387-018-0037-x



Vitamin D Treatment Is Associated With Increased FGF23 Levels In Dialysis Patients

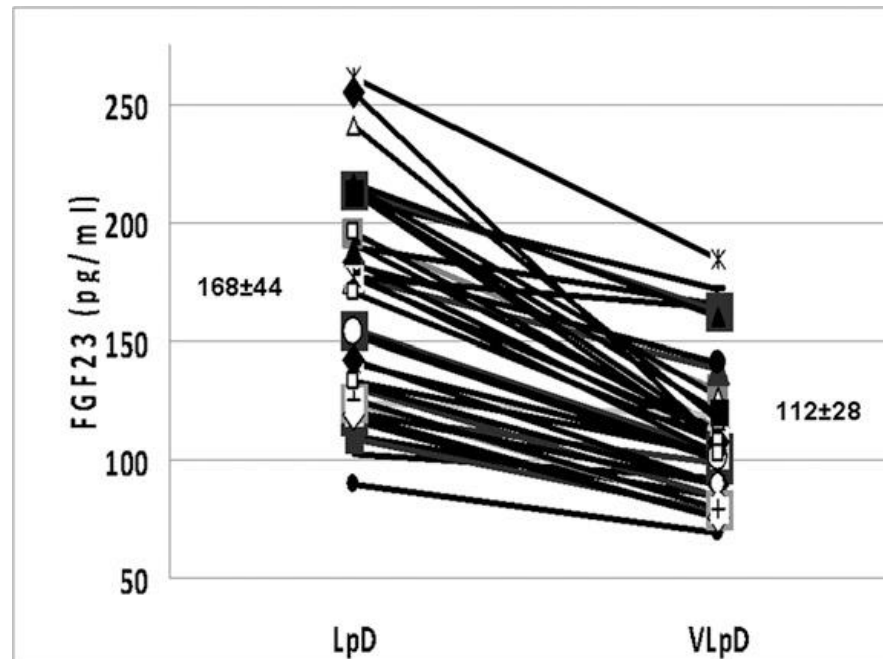


Effect of 1,25-(OH)₂D₃ on Serum Levels of Fgf23, PTH, Phosphorus and Calcium



Acute Effects of Very-Low-Protein Diet on FGF23

Levels: A Randomized Study
Clin J Am Soc Nephrol 7: 581–587, 2012.

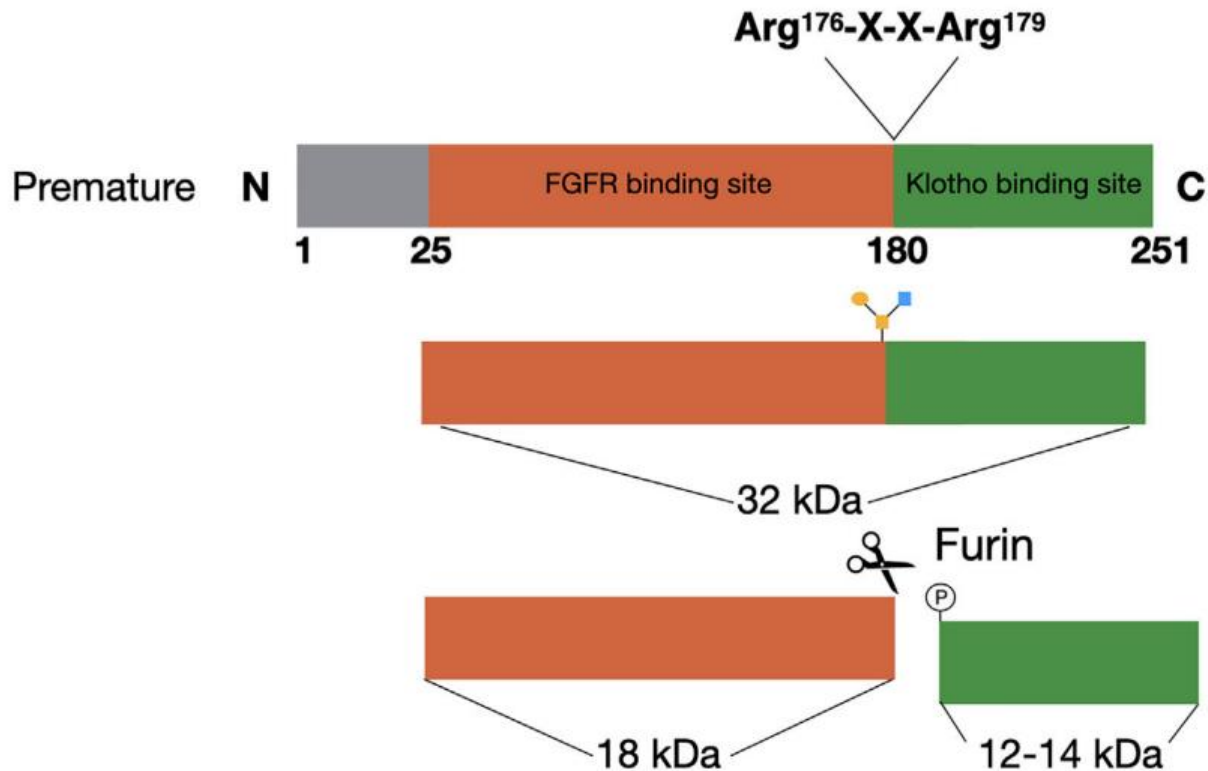


Single FGF23 levels during the low-protein diet (LpD) and the very low-protein diet (VLpD; $P < 0.0001$).

- **FGF23 Konzentrationen sind durch Medikamente, Lebensstil und Ernährung veränderbar**
- **Der wichtigste FGF23 Regulator bei der Ernährung ist Phosphat**

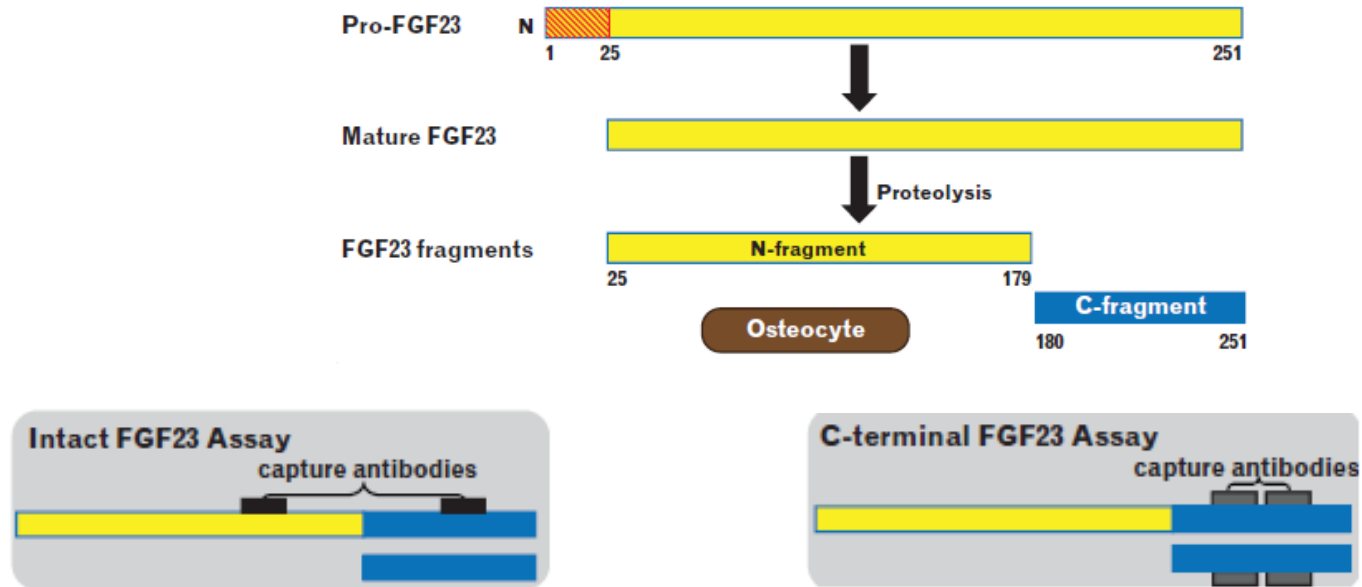
Regulation des Vitamin-D-Haushaltes – Die besondere Rolle des FGF23/Klotho-Systems

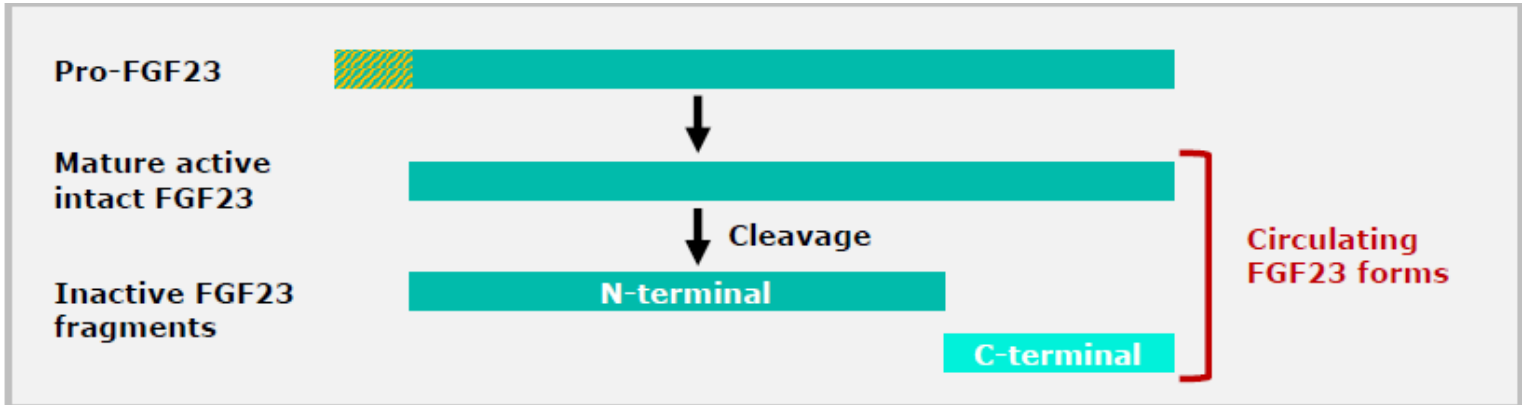
- Das Vitamin D – PTH- FGF23/Klotho- System
- Die medizinische Bedeutung von FGF-23
- Lebensstil, Ernährung und FGF23
- **Erweiterte Laboranalytik des Vitamin-D-Stoffwechsels**



FGF23 processing. The premature FGF23 protein is a 251-amino acid long glycoprotein. In order to form the mature form of FGF23 the first 25 amino acids are removed through cleavage. FGF23 can be O-glycosylated at Thr178, which protects it from cleavage and results in active FGF23 in the circulation. The alternative is for FGF23 to be phosphorylated at Ser180. This results in cleavage at the consensus sequence (Arg176-X-X-Arg179) and inactive cleaved FGF23 in the circulation. *Front. Endocrinol.* 12:588096. doi: 10.3389/fendo.2021.588096

FGF23 processing – strategies for detection





Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<i>Phosphatreiche Diät</i>			
Klinische Chemie			
Kreatinin i.S. (enz.)	1.14	mg/dl	0.72 - 1.25
Hormone			
Parathormon, intakt i. EDTA-Pl. ° ECLIA	22.4	pg/ml	15.0 - 65.0
Mikronährstoffe			
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (CMIA)	41	ng/ml	30 - 100
freies 25-OH-Vitamin-D i.S. (ELISA)	15.3	pg/ml	8.49 - 28.3
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 i.S. ° CLIA	17.2	pg/ml	19.9 - 79.3
lösliches alpha Klotho i.S. (ELISA)	922	pg/ml	> 630
FGF 23 intakt i.S. (ELISA)	474	pg/ml	< 13.5
Urindiagnostik			
Phosphat i.U. spontan (Photom.)	99.3	mmol/l	12.9 - 42.0

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Metabolisches Syndrom/Adipositas			
Klinische Chemie			
Glucose (nüchtern) i. cNaF-Pl. (enz.)	143	mg/dl	60 - 99
Cholesterin i.S. (enz.)	355	mg/dl	< 200
HDL-Cholesterin i.S. (enz.)	42	mg/dl	> 45.0
LDL-Cholesterin i.S. (Photom.)	279	mg/dl	
Zielwerte: <70 mg/dl bei sehr hohem Risiko >= 50% LDL-Reduktion (wenn der Zielwert nicht erreicht werden kann) < 100 mg/dl bei hohem Risiko < 116 mg/dl bei moderatem/niedrigem Risiko			
LDL/HDL-Quotient	6.6		< 3.0
Triglyceride i.S. (enz.)	422	mg/dl	< 150
Referenzbereich nach 12stündiger Nahrungskarenz			
Kreatinin i.S. (enz.)	0.99	mg/dl	0.72 - 1.25
eGFR, auf Kreatinin bezogen	80		> 60
ml/min per 1.73 qm; Abschätzung nach der CKD-EPI-Formel.			
Cystatin C i.S. (Turb.)	0.86	mg/l	0.58 - 1.02
eGFR, auf Cystatin C bezogen	93.1		> 60
ml/min per 1.73 m ² ; Abschätzung nach der CKD-EPI-Formel.			

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Hormone			
Insulin i.S. (CMIA) > 12 Std. Fasten < 6.0 µU/ml	31.4	µU/ml	2.0 - 23.0
HOMA-INDEX Berechnung erfolgt aus Nüchtern-glucose und Insulin. bis 1.0 normal > 2.0 Hinweis auf eine Insulinresistenz > 2.5 Insulinresistenz sehr wahrscheinlich > 5.0 Durchschnittswert bei Typ II-Diabetikern	11.1		
Klinische Immunologie			
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	22.6	mg/l	< 3.0
Mikronährstoffe			
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (CMIA)	40	ng/ml	30 - 100
freies 25-OH-Vitamin-D i.S. (ELISA)	10.5	pg/ml	8.49 - 28.3
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 i.S.° CLIA	44.3	pg/ml	19.9 - 79.3
lösliches alpha Klotho i.S. (ELISA)	822	pg/ml	> 630
FGF 23 intakt i.S. (ELISA)	720	pg/ml	< 13.5
Urindiagnostik			
Phosphat i.U. spontan (Photom.)	36.1	mmol/l	12.9 - 42.0

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Niereninsuffizienz			
Klinische Chemie			
Kreatinin i.S. (enz.)	6.88	mg/dl	0.72 - 1.25
eGFR, auf Kreatinin bezogen ml/min per 1.73 qm; Abschätzung nach der CKD-EPI-Formel.	7.6		> 60
Cystatin C i.S. (Turb.)	3.54	mg/l	0.58 - 1.02
eGFR, auf Cystatin C bezogen ml/min per 1.73 m ² ; Abschätzung nach der CKD-EPI-Formel.	14.2		> 60
Mikronährstoffe			
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (CMIA)	39	ng/ml	30 - 100
freies 25-OH-Vitamin-D i.S. (ELISA)	12.6	pg/ml	8.49 - 28.3
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 i.S.° CLIA	11.2	pg/ml	19.9 - 79.3
lösliches alpha Klotho i.S. (ELISA)	122	pg/ml	> 630
FGF 23 intakt i.S. (ELISA)	933	pg/ml	< 13.5
Urindiagnostik			
Phosphat i.U. spontan (Photom.)	12.3	mmol/l	12.9 - 42.0

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
FGF23-abhängige hereditäre hypophosphatämische Rachitis (Phosphatdiabetes).			
Klinische Chemie			
Kreatinin i.S. (enz.)	1.06	mg/dl	0.72 - 1.25
eGFR, auf Kreatinin bezogen ml/min per 1.73 qm; Abschätzung nach der CKD-EPI-Formel.	73		> 60
Cystatin C i.S. (Turb.)	0.77	mg/l	0.58 - 1.02
eGFR, auf Cystatin C bezogen ml/min per 1.73 m ² ; Abschätzung nach der CKD-EPI-Formel.	108		> 60
eGFR, auf Cystatin C bezogen ml/min per 1.73 m ² ; Abschätzung nach der CKD-EPI-Formel.	104		> 60
Mikronährstoffe			
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (CMIA)	51	ng/ml	30 - 100
freies 25-OH-Vitamin-D i.S. (ELISA)	15.4	pg/ml	8.49 - 28.3
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 i.S.° CLIA	24.2	pg/ml	19.9 - 79.3
lösliches alpha Klotho i.S. (ELISA)	843	pg/ml	> 630
FGF 23 intakt i.S. (ELISA)	1434	pg/ml	< 13.5
Urindiagnostik			
Phosphat i.U. spontan (Photom.)	82.4	mmol/l	12.9 - 42.0



**Vielen Dank
Für Ihre Aufmerksamkeit!**



Prof. Dr. Berthold Hocher

IMD Berlin

Department of Medicine (Nephrology/Endocrinology/Rheumatology), University Medical Centre Mannheim, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

Department of Basic Medicine, Medical College of Hunan University, Changsha, China

Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha, China